



HAL
open science

Infections a bactéries multirésistantes chez les transplantés hépatiques : facteurs prédictifs et impact sur le pronostic

Jules Fatseas

► **To cite this version:**

Jules Fatseas. Infections a bactéries multirésistantes chez les transplantés hépatiques : facteurs prédictifs et impact sur le pronostic. Hépatologie et Gastroentérologie. 2019. dumas-03121994

HAL Id: dumas-03121994

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03121994>

Submitted on 26 Jan 2021

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

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

UNIVERSITE DES ANTILLES

Année 2019

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

Infections à Bactéries multirésistantes chez les transplantés hépatiques : facteurs prédictifs et impact sur le pronostic

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD

des Antilles

Et examinée par les enseignants de ladite Faculté

Le 15 Octobre 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

FATSEAS Jules

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Carles

Monsieur le Professeur Breurec

Maître de Conférence universitaire Gelu-Simeon

Monsieur le Docteur Saillard

Monsieur le Professeur Saliba

Président du jury

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directeur de thèse

Remerciements

A Monsieur le Professeur Saliba,

De m'avoir confié ce sujet de thèse puis guidé. Votre confiance et votre soutien m'ont permis de mener à bien ce travail.

A Monsieur le Professeur Carles,

D'avoir soutenu ce projet, aidé et guidé mes pas dans les moments de doutes.

A Madame le Dr Gelu-Simeon et Monsieur le Dr Saillard,

Pour tout le savoir et la bienveillance qu'ils m'ont transmis durant ces années d'internats. Pour le soutien et l'équipe soudée qu'ils arrivent à maintenir au fil des années malgré des situations parfois compliquées.

A Monsieur le Professeur Breurec,

D'avoir accepté de faire partie du jury de thèse et d'apporter ses connaissances dans ce sujet.

A ma famille,

Pour votre présence, votre amour, votre bienveillance permanente sans lesquels je ne serai pas là aujourd'hui. A mes grands-parents (Michèle et Loly) qui ont su inculquer la valeur famille et favoriser les contacts. Vous êtes souvent fiers de nous mais nous sommes surtout fiers de vous et de ce que vous avez créé. Un grand regret que vous ne puissiez être là mais je pense fort à vous. A toi, Nicole qui n'est plus des nôtres depuis 1 an déjà et qui nous manque terriblement, ton amour pour les autres et ta grande générosité sont des modèles pour nous. A ma mère, ta curiosité permanente pour tout ce qui t'entoure, ton énergie et ton originalité est une source d'inspiration. A mon père, même curiosité, même énergie et même originalité, dans un style différent mais tout aussi inspirant. Merci pour votre amour. A Pascal, pour toute ta bienveillance, ta présence et ton humour qui ont rythmés nos soirées de jeunes garçons et les animeront encore longtemps j'espère. A mes frères (et ma sœur), bien sûr, que j'aime tant et avec qui les moments ont une saveur toute particulière malgré leur rareté. Vous êtes tous bien différents les uns des autres mais nous ne formons qu'un et nous gardons cette relation bien particulière qui lie des frères. Vous grandissez bien vite et nous vieillirons je l'espère toujours aussi proche les uns des autres. Je commence à avoir du mal à suivre votre rythme de soirée donc vivement que vous vieillissiez un peu.

A Nicolas, mon Parain et Oncle, toujours aussi présent même à l'autre bout du monde, qui donne tant aux autres sans attendre en retour et à tes démarches personnelles et spirituelles qui m'ont beaucoup appris. A sa compagne, Sabine.

A toute la famille Aubet, leur petite famille si attachante et les cousines avec qui ont apprécié de plus en plus les moments passés ensemble. Aux bons souvenirs des passages toujours heureux sur vos terres.

A toute la Famille Fatseas, dispersée aux quatre coins de la France, qui se réunit progressivement sous nos yeux impatients et heureux.

A toi Fanny, avec qui nous avons tant partagé, tant découvert durant toutes ces années. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Tu es une personne incroyablement aimante et sincère, merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A mes amis :

Amis d'enfance, amis de jeunesse avec qui je n'ai plus forcément de contact mais qui ont fait partie de ma vie.

Amis de faculté, vous avez été ma première belle histoire d'amitié. Nous avons vécu cette douce insouciance estudiantine, nous avons partagé tant de bons moments et découverts tant de choses ensemble. Vous resterez cher à mon cœur, et nous sommes liés à vie, chaque nouvelle rencontre me rappelle que notre amitié est sincère, simple, vraie. Vous m'avez tant apporté. Mais vous êtes quand même une belle bande d'idiots.

A thomas, ton grand cœur et ta fidélité en amitié, le Batman de ces Dames. Je connais ma grande chance de t'avoir comme ami. Je suis très heureux de te savoir marié à ta belle Aude que j'ai appris à connaître avec grand plaisir et que je découvre encore.

A Aurélie et Guitou, les Réunionnais perdus à l'autre bout du monde que les sentiers montagneux ont aspirés. Vous me manquez et il va falloir trouver une solution. Merci à toi Guitou d'être un si bel imbécile heureux et à toi Auré de lui mettre une petite sanction en Trail.

A Arnaud, tu es le plus heureux des hommes donc je suis le plus heureux des amis. Merci pour cette belle cérémonie, ton humour est resté le même qu'à nos 15 ans, c'est parfait !

A Maxime et Marianne, notre amitié n'a pas toujours été facile, nos liens sont restés très profonds et je suis heureux de vous retrouver comme au bon vieux temps avec ta maladresse légendaire Marianne et ton humour maxime.

A Audrey et Mathieu, Manon, bienvenue. Mathieu je te connais depuis peu mais notre amitié est comme si on s'était toujours connu ! A Audrey et ta bonne humeur préprandiale et ta bonne humeur le reste du temps ! Aux beaux yeux ravageurs de Manon.

A Simon, Chloé et leur petite Gazelle qui grandit si vite ! Perdu dans vos montagnes, vous êtes heureux mais bien loin ! Votre amour de la réception et des bonnes choses de la vie m'amèneront sûrement bien vite par chez vous !

A Adrien et sa nouvelle petiotte (Émilie) qui commencent à prendre sacrément l'accent du Sud, merci pour tous ces souvenirs à tes côtés, vacances, voyages, soirées....

A M&M, les nouveaux bo-basques, il est loin le temps de la musique à fond dans la coloc manu, que de bons souvenirs et de belles conneries avec toi et ton rire d'idiote ! Manue et ta bonne humeur permanente, ta motivation pour tout et tous les bons moments passés ensemble ! A quand les sessions de rideurs aux Antilles ?

A Anne, ta gentillesse sans faille et ta gafitude magnifique !

A Serena et des histoires de Chaman, ton amour nouveau pour les arbres et les plantes vertes ! Et des séances de colopathies !

A Rim, tes histoires toujours incroyables et ton rythme de vie à 1000 à l'heure !

A Julie et ton caractère bien trempé, toute cette poussière qu'on a mangé en voyage ensemble !

A thibo, son hygiène de vie et son goût pour le sport !

A Romain, ta culture QG et ta motivation permanente même pour les mauvaises idées !

A Gabi et Charlotte, je vous vois moins mais vous faites votre petite vie et vous êtes heureux avec les deux affreux, pleins de bonheurs pour vous !

A mes amis des Antilles, ma deuxième belle histoire d'amitié. Différente mais tout aussi intense. Tous arrivés seul sur les Antilles et tous si vite unis de façon incompréhensible. Une alchimie bien particulière, non reproductible, sortie du néant pour créer un étrange mélange. Cette proximité non altérée par les années malgré nos parcours différents. Cette joie de se retrouver et cette saveur bien particulière quand nous sommes tous réunis. Merci pour tous les moments de vie.

A Jules et Ana, Nino, vous occupez une place toute particulière dans nos cœurs, votre folie est transmissible, votre amour est inconditionnel, vrai, sans jugement.

A Ian et Julia, notre fierté est notre ennemi, notre amour était au-dessus de ça ! Quel que soit votre chemin j'espère qu'il ne sera pas trop loin du notre ! Ian ta double personnalité est d'une richesse rare, et tes imitations une perpétuelle source de joie ! A Julia, ton humour si caustique et tes histoires de fous !

A Morgane et Charles, une cousine de retrouvée et une si belle amitié, Charles et ta bienveillance sans faille, ton amitié fidèle et nos soirées craquages.

A Pierre, tes séances de Jujitsu nocturnes, ton incroyable résistance à la vie nocturne et autres excès, ta créativité culinaire et ton amour de la nature est une source d'admiration permanente. A Mégane, que j'ai appris à connaître et à apprécier, bon vent dans le Sud-est en espérant vous revoir vite.

A Léandre, ton humour irrésistible, notre relation si complice, les voyages passés et les nombreux voyages futurs, j'espère de plus en plus loin !

A Amélie, ton esprit rebelle et tes envies de voyage, ta gentillesse et motivation permanente pour tout faire tout le temps !

A Timsito et son Bel Alan, votre union et l'arrivée d'un Timsitalan nous enchante, en espérant que vous nous ramènerez ce petit créole aux Antilles ! A tous les bons souvenirs avec vous.

A mes Co-internes, à travers les années et les stages avec qui j'ai appris mon métier avec ses bons et mauvais côtés ! Avec qui j'ai partagé tant de moments, sur Les Antilles, sur Paris. Avec qui j'ai appris la confraternité et le travail en équipe. Un merci tout particulier à Margaux et Mathilde avec qui je viens de passer 6 mois de stage éprouvant mais humainement riche. J'ai découvert deux personnes sensibles, empathiques, travailleuses et terriblement attachantes. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau avec vous.

A ma Co-interne de toujours et Chef émérite, le Dr Figeac que j'espère côtoyer médicalement et amicalement encore de nombreuses années.

Aux différents Médecins et Praticiens, équipes médicales et paramédicales que j'ai pu côtoyer le long de mon internat, aux gens motivés et dévoués pour fournir des soins de qualité et le meilleur d'eux-mêmes malgré des conditions des fois compliquées.

Un merci tout particulier à l'équipe de Gastro-entérologie du CHU de PAP, pour leur amour et leur accompagnement, pour la bonne humeur au travail et le soutien dans les moments difficiles.

Un merci aux Équipes de Réanimation qui m'ont appris l'amour de cette spécialité, leur exigence au travail et leur rigueur qui m'ont appris beaucoup et qui me servent tous les jours dans mon exercice.

A l'équipe de Paul Brousse, leur compétence en Hépatologie et la synergie chirurgie-Médecine si enrichissante.

A l'équipe de Saint-Antoine, leur incroyable gentillesse et disponibilité. Tout le savoir médical qu'ils dispensent dans la bonne humeur et les belles rencontres que j'y ai faites.

A tous ceux que j'ai oubliés.



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie et vénéréologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE

	Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie

	CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (<i>Suite</i>)	
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie e Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeur de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes

	Tel : 05 90 20 39 37
--	----------------------

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72-Fax:05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	Médecine générale Ruelle de la colline Section Dupré 97141 VIEUX FORT Tel : 05 90 80 84 05

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
Franck MASSE	Médecine générale Maison de Santé de Ducos 1 Place Asselin de Beauville 97224 DUCOS Tel : 06 96 37 98 01

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
BUTORI Pauline	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 50 / 06 90 00 93 95
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 0596 55 20 00
DUDOUIT Sylvain	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
DURTETTE Charlotte	Médecine interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55

HENNO Florent	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL/Chirurgie maxillo-faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 60
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	Maladies infectieuses CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 0596 55 23 72
PARSEMAIN Aurélie	ORL/Chirurgie maxillo-faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 60
PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 0596 55 20 00
Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
<i>(Suite)</i>	
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

ROLLE Amélie	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 19 89

<u>Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale</u>	
BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tel : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tel : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tel : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de FORT- DE – France/Cabinet Tel : 05 90 72 12 04

Table des matières

ABREVIATIONS	15
MOTS CLEFS	15
RESUME	16
ABSTRACT	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
CONTRIBUTION DES AUTEURS DU TRAVAIL	18
STATUT DE L'ARTICLE :	18
INTRODUCTION	18
MATERIELS ET METHODES	20
SCHEMA DE L'ETUDE	20
DEPISTAGE DU PORTAGE DE BMR PRE ET POST TH.....	21
UN DEPISTAGE ETAIT SYSTEMATIQUEMENT REALISE EN PRE-TRANSPLANTATION.	21
DEFINITION DE L'INFECTION ET PRISE EN CHARGE	21
SUIVI	23
ANALYSE STATISTIQUE	23
RESULTATS	24
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	24
SURVIE DES PATIENTS.....	26
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	29
ANALYSE DESCRIPTIVE DES INFECTIONS.....	29
DISCUSSION	33
SURMORTALITE LIEE AUX BMRs	33
FACTEUR DE RISQUE DE BMR	34
COMPARAISON DE NOTRE ECOLOGIE BACTERIENNE AVEC D'AUTRES ETUDES	35
LIMITES	38
CONCLUSION	39
ANNEXES :	41
BIBLIOGRAPHIE	46

Index des figures et tableaux :

Tableau 1: Caractéristique de la population	24
Tableau 2 : Courbe de survie globale post-TH	26
Tableau 3: Courbe de survie BMR + vs autres.....	27
Tableau 4: Courbe de survie selon 3 groupes	28
Tableau 5: Analyse multivariée sur les facteurs de mortalité à 1 an post-TH	29
Tableau 6: Analyse multivariée sur les facteurs de mortalité à 1 an post-TH	29
Tableau 7: descriptif des infections et des colonisations	30
Figure 1: Répartition des germes parmi 352 épisodes infectieux.....	31
Figure 2: répartition des germes dans leur famille	31
Figure 3: descriptif des BMR (Nombre d'épisodes infectieux)	33
Figures 4: Répartition des germes au sein des BLSE et des Carbapénémases	37

Abréviations

- Bactéries multirésistantes : BMR
- Transplantation Hépatique : TH
- Bacille Gram-négatif : BGN
- Cocci Gram-positif : CGP
- Bêta-lactames de spectre étendu : BLSE
- Entérobactéries productrices de Carbapénémases : EPC
- Entérocoques résistants à la Vancomycine : ERV
- *S. Aureus* résistant à Méthycilline : SARM
- *P. Aeruginosa* producteur de Carbapénémase : PAPC
- *A. Baumannii* résistant à l'Imipenème : ABRI

Mots clefs

- Transplantation hépatique – Liver transplantation
- Bactéries multirésistantes – Multiresistant bacteria
- Colonisation à BMR – MRB colonization
- BLSE
- Carbapénémases
- Mortalité – Mortality

RESUME

Introduction : La population de transplantés hépatiques est à haut risque d'événements infectieux initialement surtout bactériens avec augmentation de la morbimortalité précoce. La multirésistance antibiotique est en augmentation rapide mais dépend du centre et du pays. Les facteurs de risque d'infections à bactéries multirésistantes (BMR) de cette population sont peu connus. Les données disponibles sont spécifiques d'un germe ou d'une épidémiologie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono centrique à l'hôpital Paul Brousse (Paris) de 2014 à 2017. Tous les patients transplantés durant cette période étaient inclus. La prise en charge était protocolée et les critères d'infection bien définis. L'objectif principal était d'évaluer la mortalité des infections à BMR dans l'année après la TH. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la morbidité (durées d'hospitalisations) ainsi que les facteurs de risque associés à ces infections. Nous avons aussi étudié l'épidémiologie locale.

Résultats : 403 patients transplantés d'âge moyen $51,4 \pm 14,7$ ans dont 65,3% étaient des hommes, étaient recrutés dans l'étude. 147 patients (36,4%) ont développé au moins un épisode infectieux, 50 (12,4%) sont infectés par au moins une BMR (82% avaient des BLSE, 72% de Carbapénémases et 1,4% de SARM). Le délai médian de survenu du premier épisode infectieux était de 15 jours.

La survie à 1 an des patients « Infectés à BMR » était significativement plus faible que celle des « non infectés à BMR » (non BMR et non infectés), respectivement (76% vs. 96% ; $p < 0,0001$). Dans l'analyse multivariée, le critère « infecté à BMR » était très significativement associé à la mortalité à 1 an (OR = 3,49, [IC 95% 1,48;8,23], $p = 0,004$). L'infection à BMR était significativement associée à un allongement de la durée d'hospitalisation en réanimation ($34,1 \pm 40,3$ vs $10,2 \pm 11,6$; $p = 0,0001$) mais pas de la durée d'hospitalisation en service conventionnel ($18,2 \pm 16,2$ vs $15,3 \pm 8,5$; $p = 0,21$). En analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection à BMR sont la colonisation à BMR (OR=5,38 [IC 95% 2,83 ; 10,22], $p < 0,0001$), l'encéphalopathie hépatique pré-greffe (OR = 2,58, [IC95% 1,01-6,53], $p = 0,046$) et la reprise chirurgicale en post-greffe (OR = 2,32, [IC95% 1,20-4,48], $p = 0,012$).

Conclusion : La survenue d'une infection à BMR impacte fortement la mortalité à 1 an après transplantation hépatique. La colonisation à BMR préalablement à la greffe, l'encéphalopathie/coma hépatique en pré greffe et la reprise chirurgicale après transplantation étaient des facteurs majeurs de développement d'une infection à BMR en post-greffe. Elle encourage le dépistage systématique

du portage à BMR et au plus grand respect des règles d'hygiènes et de bonnes pratiques d'antibiothérapie.

ABSTRACT

Introduction: The liver transplant recipients, in relation to the Long-term immunosuppressive regimen are at greater risk of infection, mainly from bacterial episodes in the early period. There are associated with an increasing morbidity and mortality. The prevalence of multidrug resistance is increasing and mainly depends on the center and country. The risk factors of multidrug-resistant bacterial (MRB) and related mortality among this population are poorly known. The available data are specific to a bacteria or an epidemiology.

Methods: This was a retrospective observational, single center study at Paul Brousse Hospital (Paris) from 2014 to 2017. All consecutive patients transplanted during that period were recruited. Care protocol was documented and infection criteria well defined. The primary objective of our study was to evaluate the first-year mortality of patients who developed a MRB infections post-LT. Secondary aims were to assess the associated morbidity (hospitalization length-of-stay) and risks factors. We also watched for local epidemiology.

Results: We recruited a total of 403 liver transplant recipients with mean age of 51.4 ± 14.7 years, of whom 65.3% were males. 147 patients (36.4%) developed at least one infectious episode. 50(12,4%) developed a multi-resistant bacterial strains (MRB). Median interval between transplant and the first infectious episode was 15 days.

Of those patients with MRB, 82% had an ESBL Bacteria, 72% had Carbapénémases and 1,4% MRSA. The 1-year patient survival of those infected by MRB was significantly lower of those non-infected or infected with a non-BMR (76% vs. 96%; $p < 0, 0001$). In the multivariate analysis, MRB infection was significantly associated with 1-year mortality (OR = 3.49 [95%CI 1.48-8.23], $p = 0.0041$). MRB infection was significantly associated with increasing Intensive care unit (ICU) length-of-stay (34.1 ± 40.3 vs. 10.2 ± 11.6 ; $p = 0.0001$), but not with an increase of total hospitalization length-of-stay (18.2 ± 16.2 vs. 153 ± 8.5 ; $p = 0.21$). The multivariate analysis highlighted several risk factors significantly associated with MRB infection such as MRB colonization (OR=5,38 [95%CI 2,83-10,22], $p < 0,0001$), hepatic encephalopathy/coma (OR = 2.58, [95%CI 1.01-6.53]; $p = 0.046$) prior to transplant and reintervention post-transplant (OR = 2.32 [95%CI 1.20-4.48]; $p = 0.012$).

Conclusion: Multibacterial resistant infection strongly impact 1-year patient survival after liver transplantation. MRB colonization, hepatic encephalopathy prior to transplant and surgical reintervention post-transplant were major risk factors associated with the development of MRB infection. It encourages to close monitoring of these patients prior and early after transplant and the utmost respect of sanitary rules and antibiotics therapy practices.

Contribution des auteurs du travail

Thèse dirigée par le Professeur Saliba, en collaboration avec l'équipe de Paul Brousse.

Données bactériologies collectées par l'équipe de microbiologie de l'Hôpital Paul Brousse et notamment le Dr Baune qui a grandement participé à la collecte de ces données et m'a aidé à mettre en forme les données.

Statistiques réalisées par Madame Cailliez au sein de l'Hôpital Paul Brousse, en discussion régulière avec le Professeur Saliba et moi-même.

Données partiellement recueillies au sein de l'Hôpital Paul Brousse par l'équipe de recherche clinique, de chirurgie (Dr Pittau) et d'hépatologie.

Le travail de collecte des données supplémentaires, synthèse, mis sous forme de données Excel, classement, mise en forme pour analyse statistique, modification par la suite et travaux sur les données statistiques ayant été effectué essentiellement par moi-même.

Statut de l'article :

Formaté pour soumission

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est le seul traitement curatif de la maladie hépatique avancée et / ou du Carcinome hépatocellulaire (CHC) selon deux scores : MELD et FOIE. La TH est pratiquée depuis 1985 et on note une augmentation du nombre de transplantation en France et dans le monde (+ 30% en 10 ans) (1). Les modifications des mentalités, des pratiques et de l'expertise vont probablement vers la poursuite de l'augmentation du nombre de greffe (2).

Historiquement, la TH est grevée de complications importantes avec mortalité hospitalière précoce de 10-15% (3). Les séries récentes font état d'un meilleur pronostic avec une survie à 1 an de 85% et 10 ans de 50% (4), du fait d'une meilleure sélection des malades, d'une maîtrise des techniques chirurgicales, de la connaissance et gestion des complications (5).

Cette population de transplantés hépatiques est à haut risque d'événements infectieux plus ou moins sévères avec une mortalité accrue. Les raisons sont multiples : dénutrition par hypercatabolisme, hypo-albuminémie, déficit de plusieurs voies immunitaires (opsonisation, complétement, lymphocytes NK) (6). Les facteurs de risque infectieux sont nombreux, tels que le nombre de décompensations de la maladie, la fréquence des hospitalisations, les recours fréquents aux soins, l'antibiothérapie, les dispositifs invasifs (7) et l'immunosuppression induite précocement (8).

De fait, les infections bactériennes sont les complications les plus fréquentes (20-80% des cas selon les études) dans les semaines et mois suivant la TH .

Elles sont prédominantes dans les premiers mois pour devenir moins fréquentes au profit des infections fongiques, des réactivations virales ou des infections opportunistes dans les 6 mois suivants et, enfin, des infections communautaires au-delà (15) . Elles sont associées à une augmentation de la morbidité, de la durée d'hospitalisation et du coût des soins (15–19).

La multirésistance antibiotique est en augmentation rapide depuis le début des années 2000 (20). La prévalence de ces souches dépend du centre et du pays. Cette émergence est multifactorielle mais probablement associée à l'utilisation excessive d'antibiotiques à large spectre en médecine humaine et vétérinaire. Il s'agit d'un problème de santé publique mondial (21). Les mécanismes de résistances peuvent être induits et transmissibles, fréquemment de type Bêta-lactamases de spectre étendu (BLSE) avec des prévalences > 10 % (22–24) ou Carbapénémase (19). Il existe aussi des mécanismes mutationnels avec environ 50% de résistances aux Fluoroquinolones des bacilles gram-négatifs (BGN) (10,12,25–27). Ils sont associées à un taux élevé d'échec d'antibiothérapie et de mortalité (28–30).

Les facteurs de risque connus d'infections à bactéries multirésistantes (BMR) des patients transplantés hépatiques sont peu connus. Les facteurs de risque d'infection à BMR chez les patients cirrhotiques sont une précédente infection à BMR, une hospitalisation récente, une antibiothérapie

ou prophylaxie récente (30). La colonisation à BMR n'est pas toujours associée à un sur-risque d'infection à BMR (23,31).

Les bactéries multirésistantes (BMR) identifiées dans les infections post-TH semblent associées à une plus forte mortalité en post-opératoire(24). Néanmoins les données disponibles sont spécifiques de germe (32–37). Elles ne répondent pas à la question de la surmortalité liée à ces infections à BMR (38) ou s'intéressent à un contexte épidémiologique différent (épidémiologie asiatique)(39–41).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les conséquences des infections à BMR après TH en termes de mortalité chez des patients pris en charge en Europe (France). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la morbidité et des facteurs de risque associés à ces infections afin de renforcer les modalités de surveillance et éventuellement changer les pratiques.

Matériels et Méthodes

Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, mono centrique au sein de l'hôpital Paul Brousse (Paris), centre médico-chirurgical pionnier en France en transplantation hépatique (bloc opératoire dédié de 5 salles, 15 lits de réanimation, 10 lits de soins continus et près de 170 TH/an). La période d'étude est de 4 ans (janvier 2014 et décembre 2017), incluant le suivi à 1 an.

Tous les dossiers de TH étaient considérés éligibles. Les critères de non inclusion étaient :

- Retransplantation sur la période de suivi
- Transplantation combinée Foie-Cœur
- Données manquantes

Le critère de jugement principal était la survie globale pendant 1 an selon le développement ou non d'une infection à BMR.

Les critères de jugement secondaires étaient la durée d'hospitalisation en réanimation et en service conventionnel, ainsi que les événements associés à l'infection par BMR.

En complément, l'analyse descriptive de l'écologie bactérienne a été colligée.

Le protocole de prise en charge des TH au sein de l'hôpital Paul Brousse est standardisé et rapporté en Appendix. On note que l'antibioprophylaxie inclut systématiquement la Pipéracilline seule ou associée à Tazobactam (42–45). Les mesures d'hygiène et le traitement immunosuppresseur (46–48) rapportés en annexe sont conformes aux recommandations françaises.

Dépistage du portage de BMR pré et post TH

Un dépistage était systématiquement réalisé en pré-transplantation.

La recherche de colonisation était réalisée par écouvillonnage rectal et ORL systématique en pré et post-transplantation puis de façon hebdomadaire.

Les prélèvements microbiologiques étaient analysés en bactériologie avec réalisation d'un examen direct après coloration de Gram sur les prélèvements digestifs et respiratoires. Tous les prélèvements ont été ensemencés sur les milieux aéro- anaérobies. L'identification des bactéries a été réalisée par spectrométrie de masse (Maldi-TOF)(49).

Les antibiogrammes ont été effectués par la technique de diffusion en milieu gélosé d'antibiotiques et interprétés selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie en association avec EUCAST (CA-SFM/EUCAST) (50).

Définition de l'infection et prise en charge

Toute suspicion d'infection faisait l'objet d'une prise en charge systématique associant prise en compte des signes d'infection (hyper/hypothermie, dégradation hémodynamique, signes de défaillance d'organe), bilan biologique (paramètres inflammatoires, lactatémie, enzymes hépatiques), recherche d'une porte d'entrée (cutanée, pulmonaire, cathéter, etc....) complété par une imagerie selon les éléments recueillis. Un bilan infectieux était alors réalisé (hémocultures, ECBU, LBA/PDP, prélèvements des sites suspectés).

L'infection est donc définie par l'association d'un diagnostic d'infection retenu par le praticien en charge du patient, associé à l'identification d'une bactérie (prélèvement significatif) selon les recommandations du REMIC 2007.

Une bactériémie était définie par la présence d'au moins une hémoculture positive sauf en cas de bactéries commensales de la peau (staphylocoques coagulase négative : *S. Hominis*, *S. Haemolyticus*, *S. Epidermidis*...) considérées si au moins deux prélèvements positifs.

Une nouvelle infection était considérée si deux prélèvements distants \geq à 7 jours. Nous avons aussi colligé le délai entre la transplantation hépatique et le premier prélèvement positif ainsi que le nombre d'épisodes infectieux par patient au cours du suivi.

La notion de BMR était définie en accord avec les définitions EUCAST (50) :

- Céphalosporinase déréprimée + Entérobactérie avec Bêtalactamase à spectre élargi (EB-BLSE):profil de résistance intermédiaire ou résistant pour Céfotaxime et/ou Ceftazidime puis test de confirmation en fonction du groupe.
- Entérobactéries productrices de Carbapénémases (EPC) : résistance aux pénicillines, à la plupart des céphalosporines et à des degrés divers aux Carbapénèmes et Monobactames par production enzymatique (hydrolyse). Elles sont déterminées à partir de la CMI du Meropénème et de l'Ertapénème ainsi que par la diffusion sur disque. Nous avons regroupé sous le terme de Carbapénémases, plusieurs entités microbiologiques différentes comme EPC et certains BGN non fermentant comme *A. baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI) ou *P. aeruginosa* producteur de Carbapénémases (PAPC).
- Entérocoque résistant à Vancomycine (ERV) : *Enterococcus Faecium* ou *Enterococcus Fecalis* avec résistance à la Vancomycine (VanA ou VanB) avec CMI > 4 ng/L sur antibiogramme.
- *S. Aureus* résistant à la Méricilline (SARM) : résistance à la majeure partie des Bêtalactamines du fait d'une protéine de fixation à la pénicilline (PBP2a/c). Déterminées à partir de la CMI à Cefoxitine et la diffusion sur disque.

La prise en charge de l'infection était à la discrétion du clinicien en charge du patient, en concertation avec un référent en infectiologie, se référant aux recommandations de bonnes pratiques cliniques des différentes sociétés savantes (SRLF, SFAR, SPLIF, EASL...) (45). Les patients infectés et colonisés par une BMR étaient isolés systématiquement en prévention contact standard +/- BHRé selon les recommandations actuelles de l'HAS concernant les risques de transmission des BMR (51).

L'immunosuppression n'était pas arrêtée en cas d'infection, il pouvait cependant se discuter la réduction ou l'interruption temporaire de la corticothérapie, du Mycophénolate mofétil ou du Tacrolimus lors de choc septique (décision collégiale).

Suivi

Après transplantation hépatique, les patients étaient pris en charge en réanimation moins d'une semaine sauf complication (minimum 3-5jours) avec surveillance rapprochée (clinique, biologique et échographique), une TDM injectée est réalisée systématiquement à J7 à la recherche de complications bilio-digestives.

Les patients sont suivis conjointement par les chirurgiens et hépatologues en hospitalisation puis en consultation de suivi. Il est fréquent que les patients soient originaires de centres secondaires et adressés pour la transplantation puis suivi par le médecin référent en alternance. Ils sont alors vu initialement de façon conjointe avec le médecin Référent et un Hépatologue ou chirurgien de Paul Brousse. Ils sont revus en consultation de suivi 1 fois tous les 6 mois ou 1 fois par an, à 1 an et 2 ans avec biopsie hépatique systématique et TDM.

Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart-type ou sous forme de médiane et de 25-75ème interquartiles et les variables qualitatives sous forme de valeurs absolues et de pourcentages.

Les données ont été saisies sur Excel™ puis analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide, Version 7.15 HF8, software (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Après avoir rapporté les données générales, nous avons comparé deux groupes : « BMR+ » défini par la survenue d'au moins 1 infection à BMR au cours du suivi et le groupe « BMR- » par l'absence d'infection à BMR au cours du suivi. L'étude de survie a été réalisée par l'établissement de courbes de survie selon Kaplan Meier avec analyse du Log Rank (modèle de Mantel-Cox) selon les deux groupes.

L'étude des facteurs de risque d'infection à BMR a été réalisée par une analyse univariée, complétée par une analyse multivariée par régression logistique sur les critères atteignant un seuil de significativité $p=0,15$ en analyse univariée. Les résultats sont rapportés en Odd ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC95%). Finalement, ont été retenus comme facteurs indépendants, les paramètres associés dans l'analyse multivariée à un $p<0,05$.

Un test t de Student a été utilisé pour les variables continues. Selon le nombre d'observations, le test de X2 ou le test de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives.

Résultats

Caractéristiques des patients

De janvier 2014 à décembre 2017, 430 transplantations ont été effectuées au Centre Hépatobiliaire à l'hôpital Paul Brousse. Vingt-sept patients ont été exclus de l'étude (21 retransplantations, 5 données insuffisantes et 1 double greffe foie-cœur). Les caractéristiques des patients avant, au moment de la greffe, les principales complications ainsi que le traitement immunosuppresseur en post-greffe sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1: Caractéristique de la population

Sexe F/H	140 (34,7%) / 263 (65,3%)
Age (m ± DS)	51.4 ± 14.7
Année de TH	
2014	125 (31%)
2015	136 (33,7%)
2016	142 (35,2%)
Cirrhose	307 (76,2%)
Retransplantation	35 (8,7%)
Double greffe Foie + rein	34 (8,4%)
Cancer primitif du foie	138 (34,2%)
Antécédent thrombose porte	44 (10,9%)
Diabète	100 (24,8%)
VIH (+)	18 (4,5%)
Localisation lors de l'appel TH	
Domicile	242 (60%)
Hôpital	96 (23,8%)
Réanimation	65 (16,1%)
Encéphalopathie hépatique	
Absence	254 (63%)
Présence	118 (29,3%)
Coma	31 (7,7%)
Ascite	
Absente	208 (51,6%)
Modérée	72 (17,9%)
Importante	123 (30,5%)
Albumine (g/L) (m±DS)	30.5 ± 6.4

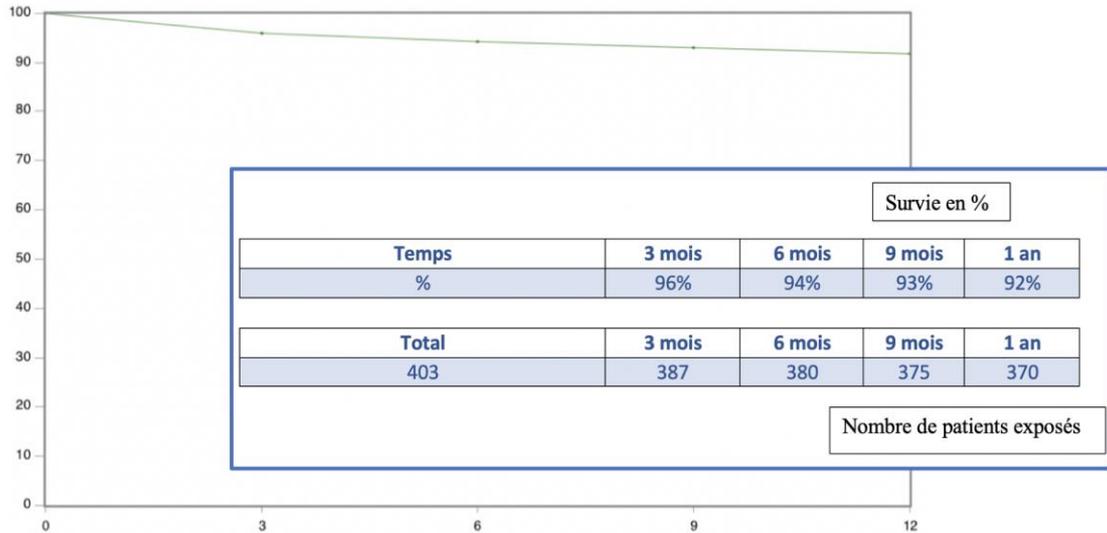
Taux de Prothrombine (%) (m±DS)	52 ± 25.6
INR (m±DS)	3.5 ± 3.4
Bilirubine totale (µmol/L) (m±DS)	140.5 ± 193.1
Créatinine (µmol/L) (m±DS)	114.7 ± 112.5
Insuffisance rénale	123 (30,5%)
Natrémie (m±DS)	136.6 ± 4.1
Score de MELD (m±DS)	21.5 ± 11.4
CMV receveur positif	254 (63%)
Hémodialyse pré-TH	33 (8,2%)
Hydrothorax avant TH	18 (4,5%)
Syndrome hépatorénal	27 (6,7%)
Hypertension porto-pulmonaire ou syndrome hépato-pulmonaire pré-TH	13 (3,2%)
Dialyse rénale pré-TH (1 mois)	28 (6,9%)
Infection pré-TH	75 (18,6%)
Données sur la transplantation	
Type de TH	
Foie entier	369 (91,6%)
Foie partagé (SPLIT)	34 (8,4%)
Type d'anastomose biliaire	
Bilio-biliaire	337 (85,1%)
Bilio-digestive	59 (14,9%)
Ischémie froide min (m±DS)	486.9 ± 126.7
Ischémie chaude min (m±DS)	658.1 ± 134.4
Stéatose du greffon (m±DS)	11 ± 17.2
Stéatose du greffon ≥ 30%	67 (16,7%)
Transfusions pendant la TH	328 (81,4%)
Nb de culots transfusés pendant la TH (m ± DS)	6.5 ± 7.3
Transfusion massive pendant TH (>= 10)	84 (20,8%)
Données post-transplantation	
Complications Biliaires	42 (10,4%)
Complications vasculaires	101 (25,1%)
Choc hémorragique per ou post-TH	9 (2,2%)
Réintervention chirurgicale	104 (25,8%)
Nécessité de pose d'un VAC*	22 (5,5%)
Retransplantation au cours du suivi	21 (5,2%)

Hémodialyse post-TH	47 (11,7%)
Complication médicale	167 (41,8%)
Immunosuppression de base	
Tacrolimus	390 (96,8%) (4%)
Ciclosporine	13 (3,3%)
Corticoïdes	403 (100%)
Mycophénolate mofétil	402 (99,8%)
Traitement induction	
Basiliximab	175 (43,4%)
Sérum anti-lymphocytaire	39 (9,7%)
Traitement de rejet aigu sévère par Bolus de corticoïdes	20 (5%)
Conversion précoce Everolimus	22 (5,5%)
Durée hospitalisation conventionnelle (jours) (m±DS)	15.6 ± 9.8
Durée hospitalisation Réanimation (jours) (m±DS)	13.2±19.4 (N=403)
Décès à 1 mois	9 (2,2%)
Décès à 1 an	33 (8,2%)

Survie des patients

La survie actuarielle de l'ensemble de la cohorte était de 96 % (387/403 patients) à 3 mois et de 92 % (370/403 patients) à 1 an. (Tableau 2)

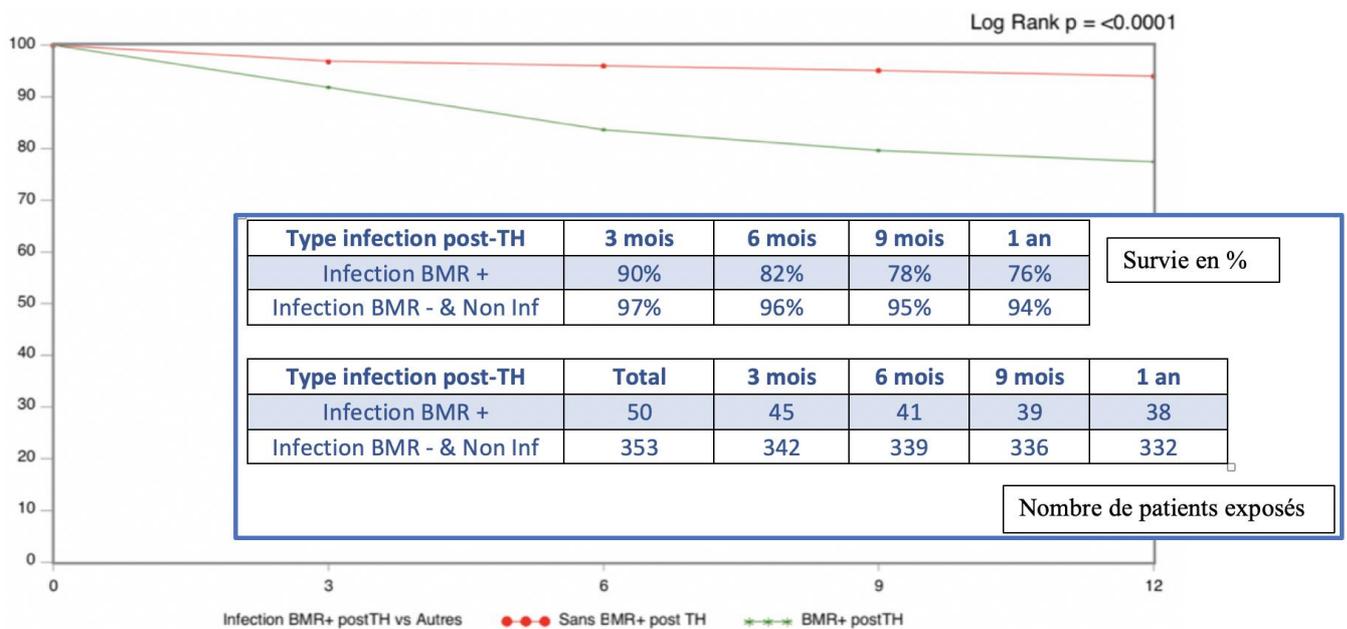
Tableau 2 : Courbe de survie globale post-TH



La courbe de survie après TH a montré une différence significative quel que soit les groupes :

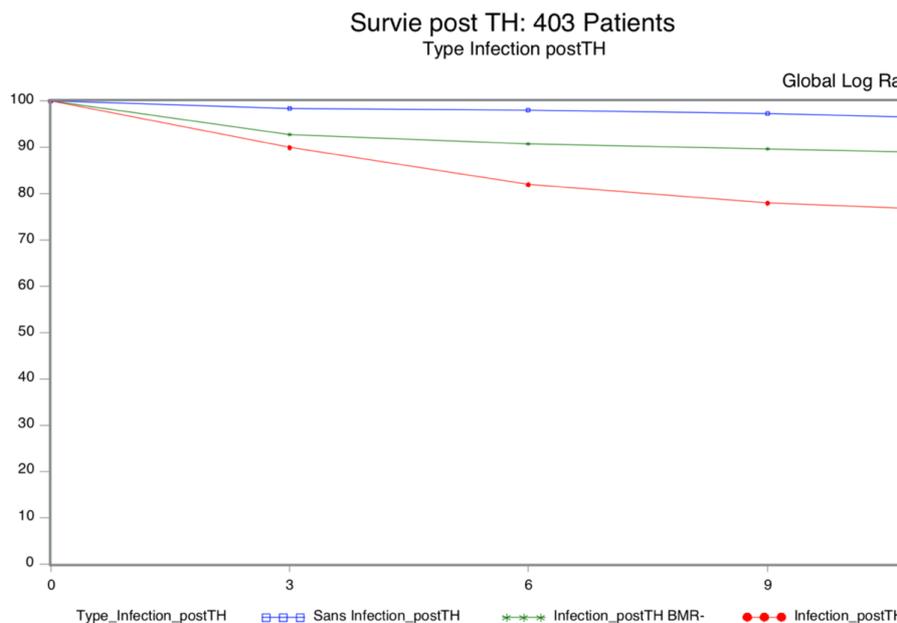
- « Infection » vs « Absenced'infection » : survie à 3, 6, 9 mois à 1 an respectivement de 92, 88, 86, 84% et 98, 98, 97 et 96% ($p < 0,0001$).
- « Infection BMR + » vs « Non infection BMR + » (Infection BMR - et non infection) : survie à 3, 6, 9 mois et 1 an respectivement 90, 82, 78, 76% et 97, 96, 95, 94% ($p < 0,0001$) (Tableau 3).

Tableau 3: Courbe de survie BMR + vs autres



- « Infection BMR + » vs « Infection BMR - » vs « absence d'infection » : survie à 3, 6, 9 mois et 1 an respectivement de 90, 82, 78, 76% et 93, 91, 90, 89% et 98, 98, 97, 96% (Log Rank différents selon comparaison mais significatif pour la comparaison « Infection BMR + » vs « absence d'infection », et « Infection BMR - » vs « absence d'infection », p global < 0,0001) (Tableau 4).

Tableau 4: Courbe de survie selon 3 groupes



Log Rank p		Proba
BMR +	BMR -	0,057
BMR +	Non Inf	< 0,0001
BMR -	Non Inf	0,007

Type infection post-TH	Total	3 mois	6 mois	9 mois	1 an
Infection BMR +	50	45	41	39	38
Infection BMR -	97	90	88	87	86
Absence d'infection	256	252	251	249	246
Type infection post-TH		3 mois	6 mois	9 mois	1 an
Infection BMR +		90%	82%	78%	76%
Infection BMR -		93%	91%	90%	89%
Absence d'infection		98%	98%	97%	96%

Dans l'analyse de régression multivariée, le caractère « infection BMR + » était très significativement associé à la mortalité à 1 an (OR = 3,8, [IC 95% 1,65;8,77], p=0,0017). Les autres facteurs indépendants de mortalité à 1 an étaient : une dialyse post-transplantation, une ascite abondante (grade III) et un score IGS 2 plus élevé en pré-transplantation. (Tableau 5)

Tableau 5: Analyse multivariée sur les facteurs de mortalité à 1 an post-TH

Facteurs de risque	Odds Ratio	IC 95%	P
Infections BMR Post-TH	3,8	1,65 ;8,77	0,0017
Hémodialyse post-TH	3,78	1,58;9,05	0,0027
Ascite stade III	2,71	1,25;5,87	0,0114
IGS 2	1,03	1,01 ;1,06	0,0108

Critères de jugement secondaires

L'infection à BMR était bien associée à une durée d'hospitalisation en réanimation significativement plus longue ($34,1 \pm 40,3$ vs $10,2 \pm 11,6$; p=0,0001) mais aucune différence n'a été mise en évidence concernant la durée d'hospitalisation en service conventionnel ($18,2 \pm 16,2$ vs $15,3 \pm 8,5$; p=0,21).

L'étude multivariée a mise en évidence plusieurs facteurs significativement associés à l'infection à BMR : (Tableau 6)

- Colonisation à BMR avec un OR=5,56, [IC 95% 2,92 ;10,48], p< 0,001.
- Encéphalopathie hépatique \geq stade III coma avec un OR=2,87, [IC 95% 1,17 ;7,07], p=0,0216.
- Reprise chirurgicale avec un OR=2,25, [IC 95% 1,17 ;4,34], p=0,0153.

Tableau 6: Analyse multivariée sur les facteurs de mortalité à 1 an post-TH

Facteurs de risque	Odds Ratio	IC 95%	P
Colonisation BMR	5,56	2,92;10,48	< 0,001
Encéphalopathie Hépatique stade Coma	2,87	1,17 ;7,07	0,0216
Reprise chirurgicale	2,25	1,17 ;4,34	0,0153

Analyse descriptive des infections (Tableau 7 et Figures 1-4)

Tableau 7: descriptif des infections et des colonisations

Paramètres	Nb (%)
Colonisation avant ou après TH	115 (28,8%)
Colonisation BMR avant ou après TH	99 (24,8%)
Infectés par Germes à gram positif	100 (68,7%)
Infectés par Germes à gram négatif	47 (32,7%)
Infectés par Germes aérobies	143 (98,6%)
Hémocultures	81 (56,2%)
Prélèvements digestifs	71 (49,3%)
Prélèvements pulmonaires	53 (37%)
Infection à BMR post-TH	50 (33,6%)
EB-BLSE (BLSE)	41 (27,9%)
EP-Carbapénémase (EPC)	36 (24,5%)
Entérocoque résistant à Vancomycine (VRE)	0 (0%)
S. Aureus résistant à Métilcilline (SARM)	2 (1,4%)
Nb de germes différents par patient (m±sd)	0.8 ± 1.3 (N=403)
Délai TH-1er prélèvement positif (m±sd)	15.6 ± 32.5 (N=147)

Il y avait 115/403 (28,8%) patients colonisés à un germe avant ou après la TH dont 99/403 (24,8%) avec au moins un germe multirésistant.

Au cours de notre suivi, 147/403 patients (36,5%) ont développé au moins un épisode infectieux. Parmi lesquels : 50/403(12,4%) étaient infectés par au moins une BMR et 97/403 (24%)étaient infectés seulement par des germes sauvages (sans profil de résistance).

Les germes sont principalement des aérobies (339/352 épisodes infectieux soit 96,3%) et à Gram-négatifs (195/352 épisodes infectieux soit 55%)comme décrit dans la Figure 1. Le descriptif des principaux pathogènes est reporté sur les Figures 2. Il y avait 144/352 (40,9%) bactériémies, 131/352 (37,2%) ISO et 96/352 (27,3%)infections pulmonaires (non exclusif).

Répartition des épisodes infectieux selon le type de Gram des germes

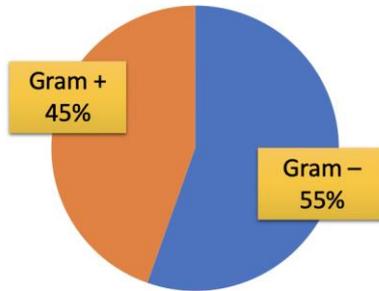


Figure 1: Répartition des germes parmi 352 épisodes infectieux

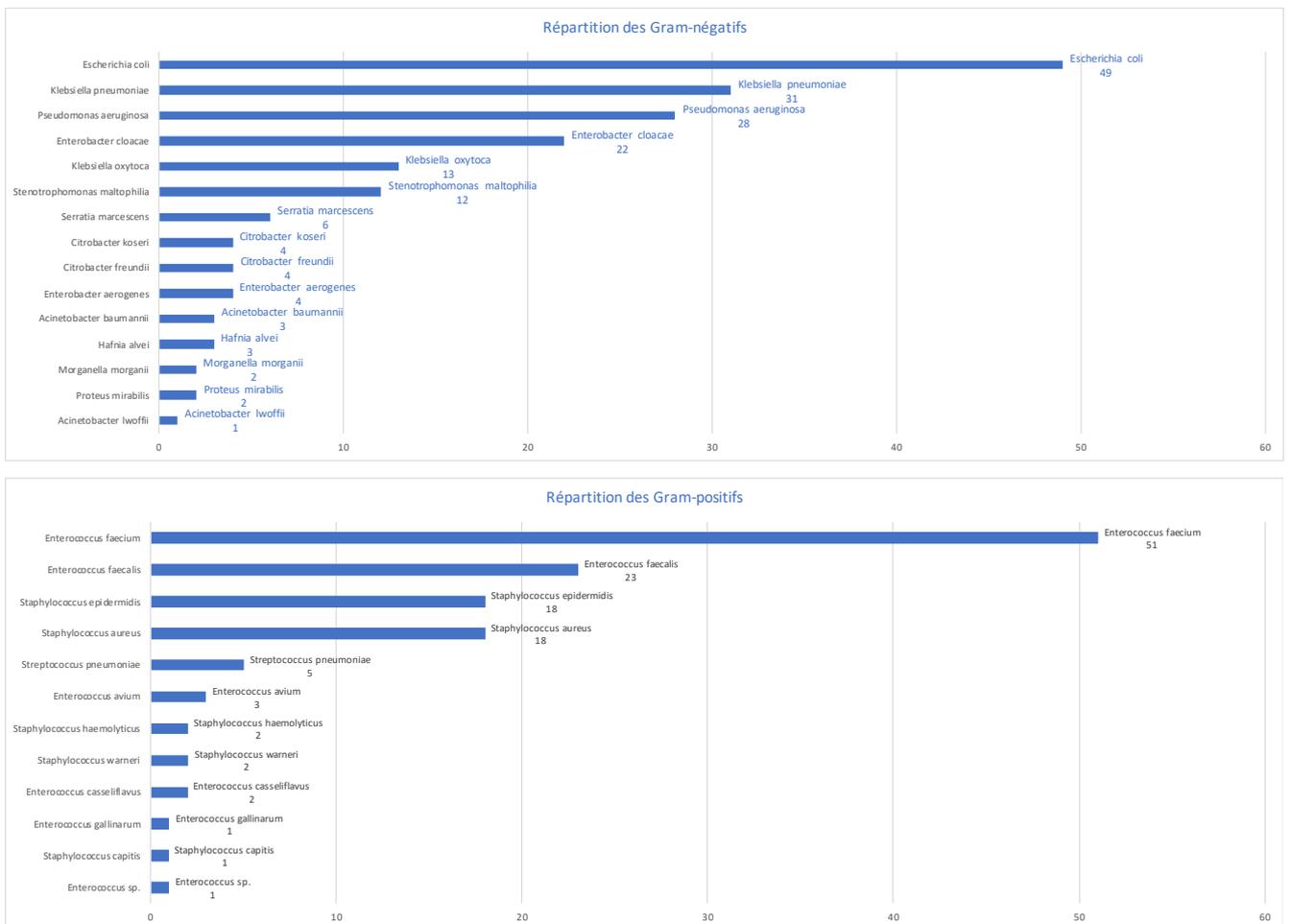


Figure 2: répartition des germes dans leur famille

En moyenne, il y avait $0,8 \pm 1,3$ [extrêmes 0-7] germes différents par patient infecté. Le délai moyen avant le premier épisode infectieux était de $15,6 \pm 32,5$ [extrêmes 0-319] jours après la transplantation. Le délai médian d'apparition du premier épisode infectieux était de 15 jours.

Le profil des résistances bactériennes des 147 malades infectés était :

- 97/147 à germes sauvages (66%)
- 50/147 à BMR (34%)
 - o 41/147 BLSE (27,9%)
 - o 36/147 Carbapénémases (24,5%)
 - o 2/147 SARM (1,4%).
 - o Aucun ERV

Les infections à BLSE représentaient 57/352 (16,1%) de l'ensemble des épisodes infectieux : 22 *K. Pneumoniae*, 11 *E. Coli*, 11 *E. Cloacae*, 7 *S. Maltophilia*, 2 *S. Marcescens*, 1 *K. Oxytoca*. Le délai d'apparition allait de 1 à 113 jours.

Nous avons recueilli 44/352 (12,5%) prélèvements positifs à Entérobactéries productrices de Carbapénémases dont 19 *K. Pneumoniae*, 10 *E. Cloacae*, 7 *S. Maltophilia*, 4 *E. Coli*, 2 *S. Marcescens*, 1 *K. Oxytoca*, 1 *E. Aerogenes* et 1 *C. Freundii*. Au total, 9 ISO, 20 bactériémies et 15 pneumopathies. (Figures 4)

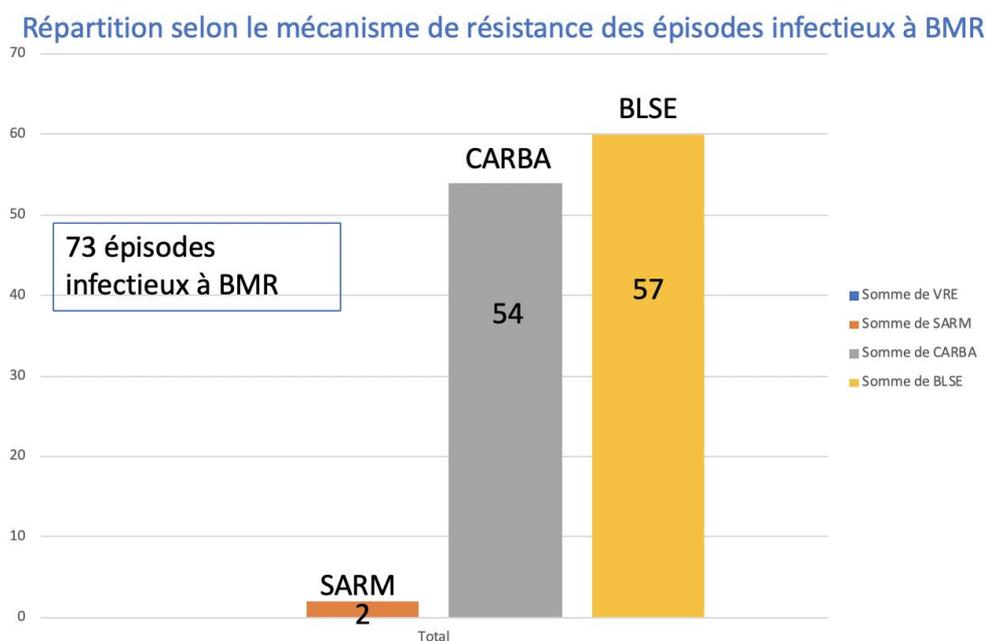


Figure 3: descriptif des BMR (Nombre d'épisodes infectieux)

Discussion

Surmortalité liée aux BMRs

Cette étude a donc montré une association statistiquement forte entre infection à BMR et une surmortalité, sur les courbes de survie ainsi qu'en analyse univariée et multivariée (OR = 3,8 [IC 95% 1,65;8,76], $p=0,0017$).

Il existe au sein de la littérature des études divergentes quant à la surmortalité liée à l'infection par des BMR en post-TH. Elle semble cependant constituer un facteur de mortalité à court et moyen terme (24,52). Cette association n'est pas systématiquement retrouvée (5,25,38) et s'explique parfois par de plus grandes comorbidités ou gravité des patients infectés à BMR (24,36,53). De façon isolée, une infection par une BLSE (54), KPC (27,36,55,56), *P. Aeruginosa* producteur de Carbapénémases (PAPC)(5,54), ABRI (53,57), ERV (26,58–60) et SARM (35) était associée à une surmortalité.

Une étude récente au sein d'une population de réanimation non transplantée montre une nette augmentation de la mortalité, durée d'hospitalisation et utilisation de Carbapénème associée à une infection à BLSE (31).

L'association que nous avons montré en uni et multivariée est forte et montre que les infections à BMR altèrent la survie précoce. Les courbes de survie montrent bien une mortalité progressivement croissante parmi les populations « non infectés », « infectés BMR- » et « infectés BMR+ », ce qui conforte nos résultats.

Facteur de risque de BMR

Les facteurs de risque prédictifs de survenue d'infection à BMR étaient :

- Une colonisation à BMR en pré-greffe avec un OR=5,53, [IC 95% 2,92;10,48], $p < 0,0001$.
- Encéphalopathie hépatique stade III ou coma avec un OR=2,87 [IC 95% 1,17;7,07], $p=0,0216$.
- Reprise chirurgicale avec un OR=2,25 [IC 95% 1,17 ;4,34], $p=0,015$

La colonisation à BMR a déjà été rapportée comme est un facteur de risque de développer une infection à BMR en post-TH avec une étude rétrospective de l'Hôpital Beaujon qui retrouvait 22% de colonisation, majoritairement à BLSE avec 40% de risque de s'infecter au même germe(61). Il existe un OR à 5,53, IC 95% [2,924 ;10,478] donc un sur risque important. Les données actuellement disponibles ne sont pas univoques et concernent des populations différentes ou un germe spécifique notamment au sein des populations SARM dans les années 2000 et VRE en contexte épidémique aux USA avec des Odds Ratio allant de 3 à 15 (26,34,62).

La présence d'une encéphalopathie hépatique stade III était associée à un risque d'infection à BMR. Cette association est peu décrite. La présence d'une encéphalopathie hépatique est le reflet de la gravité de la maladie et est associée à un mauvais pronostic. A contrario, le score de MELD ou le score IGS 2 ne sont pas associés à un sur risque alors qu'ils sont aussi le reflet de la gravité de la maladie ou du patient. Elle peut favoriser une intubation orotrachéale prolongée (retard de réveil ou troubles de la conscience), retarder la sortie de réanimation post-TH et être responsable de l'utilisation plus fréquente d'antibiotiques non absorbables au long cours (Rifaximine) qui pourrait induire des résistances bactériennes. Les données pour étayer cette hypothèse sont encore discordantes(63,64).

La reprise chirurgicale est souvent décrite comme facteur de risque de BMR, elle est un bon reflet de la difficulté du geste chirurgical, des transfusions importantes, des complications post-opératoires

avec allongement du monitoring invasif en réanimation. D'autant plus, lorsque l'on s'intéresse aux bactériémies à BGN avec porte d'entrée digestive, avec des Odds ratio allant jusqu'à 10 dans une étude chinoise de 2009(54).

Certains facteurs de risque, souvent décrits dans la littérature, ne sont pas retrouvés dans notre étude. Comme la réalisation d'une anastomose bilio-digestive, les épisodes de rejet aiguë(54). Les immunosuppresseurs et notamment l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire ou d'antagonistes d'IL2-R ne sont pas associés à un sur risque d'infection à BMR. Ils ne sont pas non plus décrits comme facteurs de risque d'infections à BMR dans la littérature.

Comparaison de notre écologie bactérienne avec d'autres études

Nous retrouvons 99/403 (24,8%) patients colonisés pré et/ou post-TH à BMR tous germes confondus ce qui représente un important taux de colonisation. La littérature fait cependant état d'une croissance importante du portage à BMR avec > 14 % de portage BLSE dans une population non immunodéprimée, allant de 46% en Asie à 2-4% en Europe et Amérique du Nord(23,31,65). On retrouve fréquemment en Europe des chiffres allant jusqu'à 10-15% de portage à BLSE dans la population hospitalière (66). En population de transplantés hépatiques, on peut retrouver une prévalence de colonisation à BMR de 10-20% (52,61,67).

Il existe une nette différence en termes d'infection à SARM puisque seulement 2/147 (1,4%) patients infectés à SARM sont retrouvés sur notre étude. Il s'agissait de deux infections pulmonaires sans bactériémie donc non liée au cathéter comme souvent rapporté dans les études (5). Elles étaient très précoces (J0-J1 post-transplantation) (62,68). Ces patients n'étaient pas colonisés à SARM. Nous avons 5 patients colonisés à SARM en pré-transplantation (rectal et nasal) et aucun en post-transplantation. Les études européennes récentes décrivent une moindre colonisation, moindre infection et absence de surmortalité significative associée à ce germe (5,69,70). A la différence d'études asiatiques qui retrouvent plus de 25% de colonisation dans cette population de malade (25,35,68). Se pose donc la question de la légitimité d'une couverture antibiotique anti-SARM en cas d'infection prouvée à gram-positif chez un transplanté. Cette réduction d'incidence est très probablement le fruit d'un respect des mesures d'hygiène et de la décontamination préopératoire (lavage Bétadine + Mucopurine nasale). Il convient de rester prudent sur ces résultats étant donné le faible effectif d'infection à SARM.

Nous avons par contre 18/352 (3,4%) épisodes infectieux à *S. Aureus* qui reste donc un germe retrouvé régulièrement, presque exclusivement lors d'infections pulmonaires (sauf 3 prélèvements).

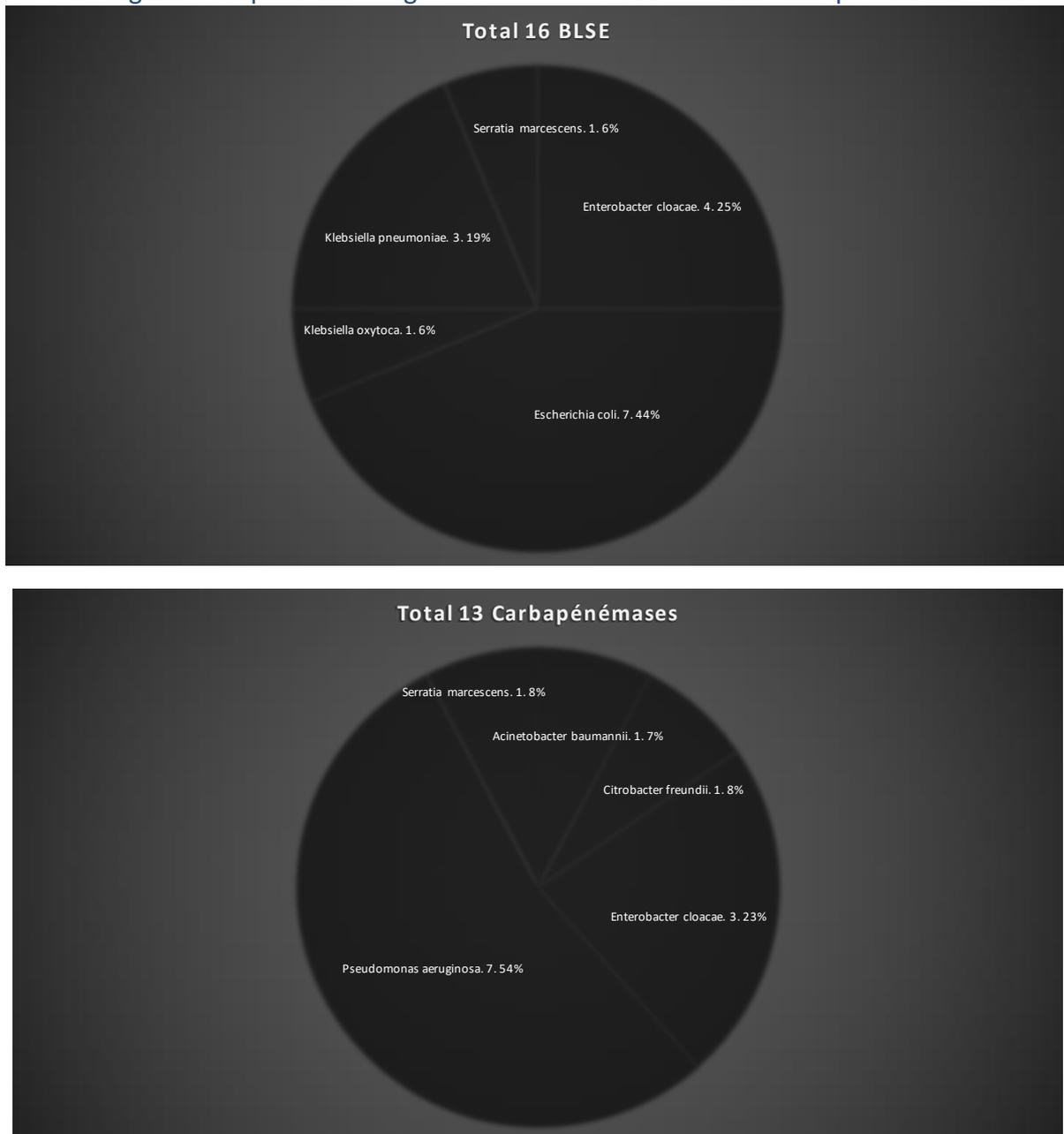
Il n'a été retrouvé aucune infection à ERV, une seule colonisation apparue en post-transplantation (au douzième jours et persistante à 124 jours). Ce patient n'était pas décédé à 1 an. Ces données confirment la faible incidence d'infection et de colonisation à VRE qui surviennent plutôt en post-transplantation après sélection par antibiothérapie(26,34,58,71). La prévalence de la colonisation atteint par contre 10-20% en pré-transplantation dans certains centres(32,56,72). On retrouve 22 épisodes infectieux à *E. Faecalis* et 50 à *E. Faecium* sans résistance à la vancomycine (72/352 soit 20,4%), majoritairement des ISO et des bactériémies. Ce qui montre l'importance de ces germes en post-transplantation hépatique (34,58).

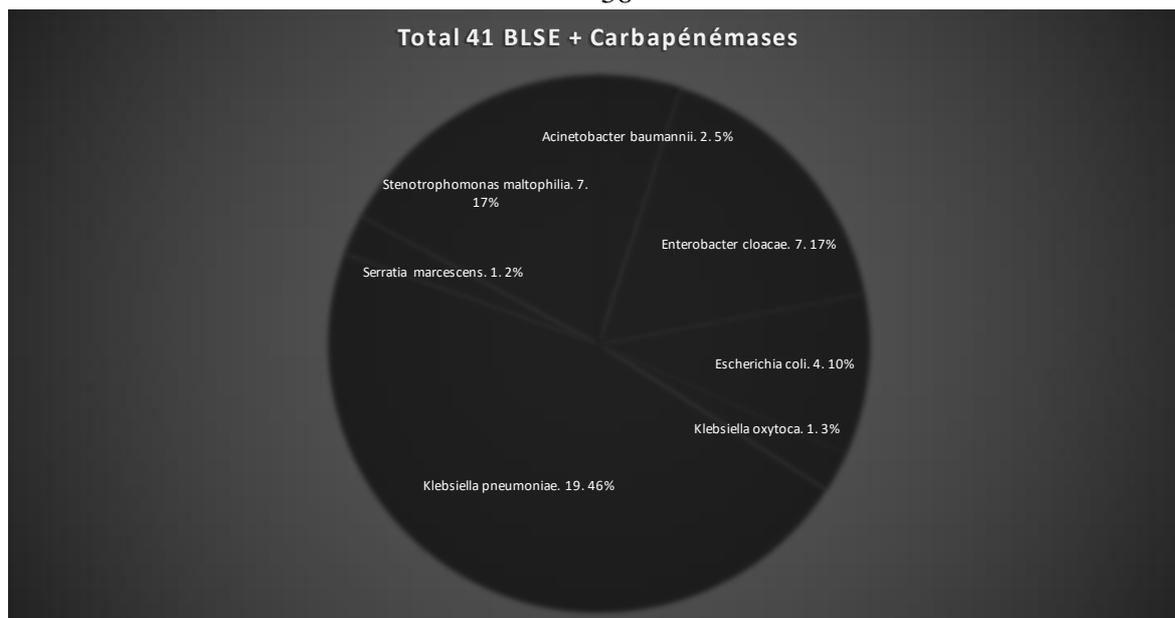
Les germes à Gram-négatifs prédominent dans notre étude (195/352 soit 55,4%), en accord avec une grande cohorte espagnole récente (10). Parmi lesquels on retrouvait 78 bactériémies, 64 ISO et 66 infections pulmonaires (non exclusif). La majorité des infections à BMR sont des BGN (71/73 soit 97,2%). Parmi lesquels, on retrouve 57 épisodes infectieux à BLSE et 54 épisodes infectieux à Carbapénémase (non exclusif) comme l'indique la Figure 3. Le descriptif des pathogènes en fonction du mécanisme de résistance est modélisé dans les figures 4 en fin de chapitre.

En accord avec nos résultats, il existe une augmentation du nombre d'infections à BLSE dans le monde(73,74). La mortalité associée à l'infection à BLSE dans notre étude est de 16,6% (2/12 patients).

On constate l'augmentation importante des infections par EPC dans cette population avec une prévalence allant jusqu'à 25% des germes retrouvés(19,36,75,76). Elles sont associées à un plus mauvais pronostic (36). Parmi ces patients infectés à EPC, 2 seulement étaient colonisés à EPC et uniquement en post-transplantation. La prévalence de la colonisation pré-transplantation à EPC est divergente selon les études mais semble encore faible (< 5%). La sensibilité des tests de dépistage reste médiocre(36,77).

Figures4: Répartition des germes au sein des BLSE et des Carbapénémases





Nous avons retrouvé 7 infections à PAPC sur 6 patients différents soit 6/403 (1,4%) de la population totale et 6/147 (4%) des patients infectés. Et ceci parmi 28 infections à *P. Aeruginosa* au total (13 bactériémies, 13 infections pulmonaires, 2 ISO). Le délai d'apparition de l'infection était très variable (entre 0-192 jours). On dénombrait 1 pneumopathie isolée, 5 bactériémies dont une associée à une pneumopathie. Il semblait y avoir moins d'infections à PAPC que dans la littérature où il est décrit comme le quatrième micro-organisme responsable d'infections post-transplantation et responsable de 6,5%-9% des bactériémies et 18% des pneumopathies (5,37,78).

Nous avons identifié 3 infections à ABRI chez des patients différents (une ISO & 2 infections pulmonaires). Elles n'étaient pas associées à une bactériémie alors que ce germe est décrit comme souvent bactériémiant (5). Elles constituaient donc 3 sur 403 (0,7%) des patients étudiés et 3 sur 147 (2%) des patients infectés. Le délai d'apparition était rapide (2-7 jours). Il est ici peu fréquent et aucun n'est lié à une complication biliaire ou vasculaire comme fréquemment décrit (ISO avec origine biliaire et pulmonaires)(39,57,79). Malgré le faible nombre d'infections à ABRI, elles n'étaient pas associées à une surmortalité à 1 mois et 1 an (0 décès/3 infections) contrairement à ce que rapporte la littérature (53,57,79,80).

Limites

L'antibiothérapie n'a pu être recueillie en détail car il est très difficile rétrospectivement d'objectiver le jour du début et de fin exact, le délai d'instauration, la conformité du changement d'antibiotique en fonction de l'antibiogramme, le bon respect des durées selon indication sur une large cohorte.

Nous n'avons pris en compte que des prélèvements positifs réalisés lors de la suspicion diagnostique du clinicien, sans preuve formelle de la relation causale directe entre l'évènement infectieux et le prélèvement positif. A contrario, nous n'avons pas pris en compte des évènements suspects d'infection sans germes retrouvés sur les prélèvements ce qui peut se révéler être une situation régulière (antibiothérapie débutée très précocement avant prélèvements. Ces premières limites sont malheureusement le propre de ces études microbiologiques ou le diagnostic repose sur un faisceau d'argument dont la pierre angulaire est le prélèvement positif.

Nous avons exclu les infections urinaires et cutanées du fait de la difficulté de discerner colonisation et infection. Les infections pulmonaires, digestives et les bactériémies sont cependant les plus graves et fréquentes. Dans la majorité des centres de transplantations, avec patients fragiles immunodéprimés et à la clinique pauvre, la majorité des prélèvements considérés sont traités comme tel. Nous n'avons pas utilisé la PCT comme aide au diagnostic d'infection bactérienne, elle peut être utile pour discerner une infection dans des situations douteuses.

Il s'agit d'une étude mono centrique dans un centre expert permettant d'inclure un grand nombre de patient avec une bonne reproductibilité des prises en charge d'un patient à l'autre mais qui reflète l'écologie bactérienne du centre uniquement et ne peut s'extrapoler aux autres centres. Cependant, il existe une forte corrélation de pratique et d'écologie bactérienne dans les différents centres français, européens et plus largement occidentaux. L'intérêt de cette étude était bien d'avoir une vision globale des germes retrouvés dans nos hôpitaux actuellement. Une étude multicentrique serait nécessaire pour avoir une vision plus globale.

Nous n'avons pas stratifié sur la gravité des infections en fonction du nombre de défaillances d'organes associées (Exemple : score de défaillance d'organes tel le SOFA) au risque d'uniformiser des évènements infectieux qui n'ont pas la même valeur pronostic. Cependant, tout évènement grave comme la nécessité d'une dialyse au décours de la transplantation, SDRAA ou complications médicales ont été recueillis.

Conclusion

L'infection bactérienne post-TH est la complication la plus grave associée à cette procédure (4,14). Elle est responsable d'une surmortalité importante au cours de la première année, comme le montre les courbes de survie (81). Notre étude montre que l'infection à un germe multirésistant est un facteur de risque supplémentaire de mortalité dans l'année.

En désaccord avec certains résultats récents de la littérature, la colonisation à BMR est un facteur majeur de développement d'une infection au même germe dans notre population. Nous n'avons malheureusement pas pu évaluer l'impact des traitements antibiotiques pré et post-TH sur la survenue et la mortalité associée à ces infections à BMR.

Cette étude encourage au plus grand respect des règles d'hygiène et de bonnes pratiques d'antibiothérapie qui auront certainement un impact non négligeable sur la prise en charge de ces patients fragiles.

Une étude prospective des pratiques serait importante pour confirmer ces données. De plus, des données prometteuses sur la décontamination digestive en population générale seraient intéressantes à explorer dans cette population à haute prévalence de colonisation digestive à BMR (82,83).

Nous avons montré l'écologie bactérienne à laquelle nous sommes confronté actuellement. Des recommandations nationales et/ou européennes claires quant à la prise en charge de ces infections pourront alors accompagner le praticien dans sa prise en charge.

Annexes :

Immunosuppression :

Du Solumedrol 0,8 mg/kg était prescrit pendant 48H avec un relais par Solupred PO 40 mg /jour en décroissance progressive sur plusieurs semaines (2-3 mois) avec poursuite à la dose de 5 mg/jour dans certains cas d'hépatite auto-immune.

Du Tacrolimus (FK506) avec des doses à adapter aux Tacrolémies dès J1 sauf si insuffisance rénale ou dialyse (46). Cellcept 1 g x 2/jour sauf si neutropénie ou toxicité médullaire nécessitant son arrêt temporaire ou réduction de la dose.

Les alternatives étaient l'administration de SIMULECT/BASILIXIMAB J0-J4 en cas d'insuffisance rénale différant le début des anticalcineurines de plusieurs jours dans l'attente d'une amélioration de la fonction rénale, l'Injection de Sérum Anti-lymphocytaire (SAL) à J0 si facteurs de risque de rejet aiguë ou anticorps anti-HLA. Ce dernier pouvant être responsable d'une leucopénie marquée (8,84).

Le rejet aiguë était diagnostiqué sur arguments cliniques, biologiques et histologiques et traité par majoration des doses d'immunosuppressions si rejet léger BANFF < 5 ou bolus de corticoïdes voir autres immunosuppresseurs si rejet modéré BANFF > ou = 6.

Prophylaxie anti-infectieuse :

En peropératoire : début d'une antibioprofylaxie par Pipéracilline ou Pipéracilline-Tazobactam.

En post-opératoire : Pipéracilline ou Pipéracilline-Tazobactam si facteurs de risque ou colonisation antérieure à BMR. La durée de traitement était de 48-72H, prolongée et secondairement adaptée aux prélèvements puis à l'antibiogramme si un germe était retrouvé .

Une prophylaxie était systématiquement associée pour *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia spp*, *Toxoplasma gondii* et *Listeria monocytogenes* par Cotrimoxazole (Bactrim) 400 mg/jour PO pendant 1 an (GRADE IIA) (45).

Une prophylaxie anti-CMV par Ganciclovir 3 g/jour ou 5 mg/kg/j IV ou Valganciclovir 900 mg/jour était administrée pendant 6 mois si CMV D+/R-, D+/R+. Pas de recherche de PCR ou Ag CMV systématique.

Les mesures d'hygiène « standard » étaient appliqués ainsi que spécifique BHRé si besoin (30,88). Pas de décontamination digestive systématique mais lavage à la douche Chlorhexidine et décontamination nasale avec Mucopurine intranasal 2% (Anti-SARM) (82,89,90).

Un antifongique était administré pendant 21 jours en cas de facteurs de risque (1 majeur ou ≥ 2 mineurs) d'infection fongique associée (Micafungine ou Caspofungine). Majeurs : Retransplantation, hépatite fulminante, MELD >30 , insuffisance rénale dialysée. Mineurs : MELD [20-30], Split, donneur vivant, cholédoco-jéjunostomie, transfusion élevée, insuffisance rénale (Cr Cl <50 ml/min), réintervention thoraco-abdominale précoce, colonisation multi site/infection à *Candida spp*(48,91).

Surveillance :

Une surveillance microbiologique était systématiquement réalisée en pré-transplantation ainsi qu'un bilan infectieux complet dès que suspicion clinique ou biologique d'infection (dans le service d'Hépatologie ou dans le service de Réanimation Hépatique).

La recherche de colonisation à BMR était réalisée par écouvillonnage rectal et nasal systématique à toute hospitalisation en réa ou en hépatologie, à l'admission puis de façon hebdomadaire.

Les prélèvements bactériologiques étaient analysés par l'équipe de microbiologie du CHU. Une collaboration étroite était entretenue avec cette équipe, par téléphone ou lors de staff hebdomadaire. (49). Un examen direct après coloration de Gram a été réalisé sur les prélèvements digestifs et respiratoires. Tous les prélèvements ont été ensemencés sur les milieux aéro- anaérobies. L'identification des bactéries a été réalisée par spectrométrie de masse (Maldi-TOF).

Les antibiogrammes ont été effectués, par la technique de diffusion en milieu gélosé d'antibiotiques, et interprétés selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie en association avec EUCAST (CA-SFM/EUCAST).

Détail descriptif de population :

Il y avait 140 femmes et 243 hommes (34,7% et 65,3%), âge moyen 51,4 +/- 14,7 ans. Il y avait 403 transplantations réparties de façon équitable entre les différentes années (31% en 2014, 33,7% en 2015, 35,2% en 2016). Il y avait 307 patients cirrhotiques (76,2%), 138 (34,2 %) avait un cancer associé (133 (33%) étant un CHC, 4 (1%) de cholangiocarcinome et 1 (0,2 %) d'hépatocholangiocarcinome). Il s'agissait principalement d'une première greffe sauf pour 35 patients (8,7%). On comptait 34 double greffe Foie-rein (8,4%).

L'IGS 2 moyen était de 32,8 +/- 13,7, 100 (24,8%) de diabétique, 18 (4,5%) de patients séropositifs pour le VIH. Au moment de l'appel à la greffe, 242 (60%) se trouvaient au domicile, 96 (23,8%) à l'hôpital 65 (16,1%) en Réanimation. Le MELD moyen était de 21,5 +/- 11,4 avec 30,5% d'insuffisance rénale pré-TH (défini arbitrairement comme un besoin de dialyse pré-TH ou une créatininémie > 100 $\mu\text{mol/l}$, les chiffres antérieurs de Créatininémie n'étant pas toujours disponibles). Pour 28 patients

(6,9%) une dialyse a été nécessaire avant la transplantation hépatique. Il existait de l'ascite définitive comme importante (Stade III de CHILD PUGH) dans 30,5% des cas (123 patients) ou simplement présente (Stade II + III) chez presque la moitié des patients (195 soit 48,4%). Plus d'un tiers étaient encéphalopathes au moins stade II (37%) dont 31 (7,7%) au stade de coma (Stade III). Albumine 30,5 +/- 6,4 g/l, TP 52 +/- 25,6 %, Bilirubine 140 +/- 193,1 µmol/l.

Il existait un certain nombre de complications classiques de la cirrhose avant la greffe : 8,2% d'hémorragie digestive, 6,7% de syndrome hépatorénal avéré, 4,5% d'hydrothorax, 3,2% de syndrome hépato-pulmonaire ou d'HTPP, tout cela dans le mois qui précédait la greffe.

De la même façon, on rapportait, 75 cas (18,6%) d'infection dans la semaine avant la transplantation ou avec antibiothérapie en cours (7,7% de bactériémie, 7,2 % de pneumopathie, 2% d'infection de liquide d'ascite). Les infections urinaires n'ont pas été comptabilisées car plus difficiles d'interprétation.

Les données chirurgicales recueillies auprès de l'équipe de chirurgie font état d'une grande majorité de transplantation foie totale (369 soit 91,6%), le reste étant des Split (foie incomplet, droit ou gauche). Une anastomose bilio-biliaire était majoritairement réalisée (337 soit 85,1%). Le temps d'ischémie froide était de 486,9 +/- 126,7 minutes (8 heures +/- 2) et chaude de 658,1 +/- 134,4 min (11 heures +/- 2). La stéatose du greffon était de 11 +/- 17,2 % avec 16,7% (67) de greffon considérés histologiquement à > 30% de stéatose.

328 interventions (81,4%) nécessitaient au moins une transfusion de CGR avec une moyenne de transfusion de 6,5 +/- 7,3 CGR, un taux de transfusion considéré comme massif (>= 10 CGR) était retrouvé lors de 84 transplantations (20,8%).

On a dénombré 42 (10,4%) complications biliaires au cours du suivi (majoritairement des sténoses anastomotiques (6%), fistule biliaire (1,2%) et biliome (1,2%). On a noté aussi 2 cas (0,5%) de cholangites ischémiques.

Il y avait plus de complications vasculaires (25,1%) avec 11,6% de saignement tout confondu (hémopéritoine, hématome abdominal ou de paroi, fuite artérielle ou saignement en nappe lors de la reprise), 4,1% de thromboses artérielles ou veineuses, 8% de sténoses artérielles essentiellement mais aussi porte et 0,4% d'anévrismes artériels. Il y a eu 9 (2,2%) épisodes de choc hémorragique en post-transplantation.

Les autres complications multiples étaient au nombre de 44 (8,4%) avec notamment des abcès hépatiques, de paroi, occlusion sur bride, étranglement herniaire, éventration, ischémie

mésentérique...

Ces complications ont donné lieu à 46 (11,4%) geste mini-invasifs (artériographie, CPRE, gestes radiologiques de drainage ou dilatation), 104 (25,8%) de reprise chirurgicale au cours du suivi d'un an.

22 VAC ont été posés en post-greffe immédiat soit chez 5,5% des procédures. Le taux de retransplantations dans l'année a été de 5,2% soit 21 patients qui ont nécessité une nouvelle greffe dans l'année qui a suivi (non fonction primaire de greffon, rejet chronique, récurrence de la maladie causale, cholangite ischémique).

Conformément au protocole du service, la majorité des patients recevaient du TACROLIMUS (390 soit 96,8%), des corticoïdes (402 soit 99,8%) et du CELLCEPT (99,8%). 175 (43,4%) des patients ont reçus initialement du SIMULECT, principalement du fait d'une insuffisance rénale aiguë post-transplantation faisant retarder de quelques jours l'instauration du TACROLIMUS. Plus rarement, les patients ont reçus du Sérum anti-lymphocytaire/PRIVIGEN (9,7% - 39) en cas de Cross-match positif et du NEORAL/CICLOSPORINE dans 4% (16 patients). On note seulement 20 (5%) de bolus de corticoïdes pour rejet aiguë sévère au cours du suivi d'un an. Du CERTICAN fut introduit dans 22 cas (5,5%) soit initialement mais souvent plus tardivement dans le contexte de CHC ou de cancer avec quelques études allant en faveur d'une réduction du risque de récurrence.

On note 167 cas (41,8%) de complications médicales, au premier lieu desquels :

- Rejet aiguë tout grade : 15 soit 3,7%
- Infections graves (SDRA ou choc septique) : 11 soit 2,7%
- Infections fongiques (aspergillose, fongémie, mucormycose) : 10 soit 2,5%
- Hématologique (cytopénie, lymphome) : 8 soit 2%
- Infection à CMV (Primo-infection ou réactivation) : 7 soit 1,7%
- Insuffisance rénale tout grade : 7 soit 1,7%
- Trachéotomie pour sevrage ventilatoire : 12 soit 3%
- Neurologiques (AVC, méningite, HTIC...) : 5 soit 1,2%
- Récurrence de la maladie initiale : 7 soit 1,7%

Détail sur les causes de décès :

La cause du décès était un arrêt cardio-respiratoire (18% - 6 patients), Défaillance multi-viscérale sans précision (45,3% - 15 patients), souvent suspectés ou sur événement infectieux initial, cause neurologique (15% - 5 patients) avec des AVC, hémorragie méningée, État de mort encéphalique sur œdème cérébral, hématome sous-dural, HTIC. On note 2 récurrences ou hémopathie.

Détail de l'analyse univariée comparant les groupes « BMR – » et « BMR + » :

Facteurs de risque significatifs d'infections à BMR :

Il semblait y avoir plus d'infections BMR détectées en 2016 qu'en 2014 (50,9% des patients infectés BMR l'étaient en 2016 contre 20% en 2014, $p=0,024$).

Double transplantation foie-rein avec 9/55 (16,4%) alors que transplantation foie seulement 25/347 (7,2%), $p=0,034$. Les patients déjà en réanimation s'infectés logiquement plus à BMR (27,3 vs 14,1 %, $p=0,013$). Le score MELD était plus élevé chez les BMR + (26,1 +/- 11,8 contre 20,8 +/- 11,2, $p=0,001$) alors que TP/albumine/Bilirubine/Natrémie séparément n'étaient pas associés.

La présence d'une insuffisance rénale (41,8% et 28,8%, $p=0,052$) et la créatininémie (157,2 +/- 150 et 108,2 +/- 104,2, $p=0,023$) étaient associées par contre à un sur risque d'infection à BMR, ainsi que dialyse rénale pré-transplantation (14,5% contre 5,8%, $p=0,039$).

La présence d'une encéphalopathie hépatique était associée à un sur-risque d'infection à BMR, de façon très significative (54,5 % contre 34%, $p=0,003$) au stade II ou même III. La présence d'une ascite n'était pas associée mais la présence d'une ascite abondante/importante (Stade III) était corrélée (41,8% contre 28,8%, $p=0,052$).

Le fait d'avoir eu une hémorragie digestive ou SHR dans le mois précédent la TH était aussi un facteur de risque (respectivement 16,4%-6,9%, $p=0,03$ et 14,5%-5,5%, $p=0,02$).

Le nombre de CGR lors de la transfusion (8,3 +/- 7,6 vs 6,2 +/- 7,3, $p=0,046$) et la transfusion massive ≥ 10 CGR (30,9% vs 19%, $p=0,043$) étaient associés à une infection plus fréquente à BMR.

Les complications vasculaires aussi (36,4% vs 23,3%, $p=0,039$), les chocs hémorragiques per ou post-TH (9,1% vs 1,2%, $p=0,003$), la reprise chirurgicale (43,6% vs 23,1%, $p=0,001$), retransplantations dans l'année (12,7% vs 4%, $p=0,015$) avaient un impact sur le risque d'infections à BMR.

En termes d'immunosuppression, seul le SAL et le SIMULECT augmentait ce risque avec respectivement 21,8% vs 7,8% ($p=0,003$) et 56,4% vs 41,2% ($p=0,035$).

La colonisation à germes sauvage ou multirésistants étaient des facteurs de risque de développer une infection à BMR avec respectivement 60% vs 23,6% ($p<0,0001$) et 58,2% vs 19,3% ($p<0,0001$).

Le fait d'avoir un cancer (CHC ou cholangiocarcinome) était significativement associé à moins d'infections BMR (21,8% contre 36,3%, $p=0,035$) probablement car les patients transplantés pour CHC sur score DUVOUX avait une maladie hépatique moins sévère et une durée de maladie chronique moins longue.

Antécédents de thrombose porte significativement associé à moins de BMR.

L'IGS 2, le caractère cirrhotique, diabète, VIH, statut CMV receveur positif, hydrothorax, htp ou SHP, type de TH, type d'anastomose, durée d'ischémie froide et d'ischémie chaude, la stéatose du greffon, complications biliaires et médicales, geste mini-invasif, pose d'un VAC, dialyse après transplantation, immunosuppresseurs autres que SIMULECT et SAL n'était pas significativement associé à un risque d'infections à BMR.

En termes microbiologiques, il y avait autant d'infection sauvage vs résistantes suivant le type de germes (Gram, type de culture) et autant de bactériémies que de prélèvements digestifs. Par contre, les infections pulmonaires étaient plus souvent à germes multirésistants (50,9% vs 28,6%, $p=0,007$). Pas de différence pour le délai d'apparition du premier épisode infectieux entre les deux groupes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2015 [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
2. plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf
3. Starzl TE, Demetris AJ, Thiel DV. Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 1989 Oct 12;321(15):1014–22.
4. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant. *Am J Transplant*. 2010 May 10;10(6):1420–7.
5. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Nov;7(11):2579–86.
6. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al.

Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246–1256.

7. Fischer SA, Lu K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Mar;13 Suppl 4:9–21.
8. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Feb;25(1):117–38.
9. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli TV, de Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Jul;10(7):844–9.
10. pubmeddev, al SJR et. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391136>
11. Huprikar S. Update in infectious diseases in liver transplant recipients. *Clin Liver Dis*. 2007 May;11(2):337–54.
12. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Apr;9(4):835–43.
13. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2011 Dec;13(6):598–607.
14. Romero FA. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 2011;3(4):83.
15. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007;14.
16. Rubin RH. The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 2002;22:125–54.
17. Ichai P. Infections après transplantation hépatique. *MISE AU POINT*. :5.
18. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2009 Nov;15(11):1420–5.
19. Sganga G, Spanu T, Bianco G, Fiori B, Nure E, Pepe G, et al. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc*. 2012 Sep;44(7):1973–6.
20. Antibiotic resistance—the need for global solutions - *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. [cited 2019 Sep 29]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70318-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70318-9/fulltext)
21. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):744–58.
22. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2009 Dec;15(12):CR628-637.
23. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 01;63(3):310–8.

24. Singh N, Gayowski T, Rihs JD, Wagener MM, Marino IR. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2001 Jan;7(1):22–6.
25. Florescu DF, McCartney AM, Qiu F, Langnas AN, Botha J, Mercer DF, et al. Staphylococcus aureus infections after liver transplantation. *Infection.* 2012 Jun;40(3):263–9.
26. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MMS, Busuttil RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Aug;8(8):1737–43.
27. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection.* 2014 Apr;42(2):309–16.
28. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct;30(10):972–6.
29. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun;65(6):1119–25.
30. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology Baltim Md.* 2012 May;55(5):1551–61.
31. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1088–97.
32. Patel G, Snyderman DR. Vancomycin-Resistant Enterococcus Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar 1;13(s4):59–67.
33. Gardiner D, Scholand S, Babinchak T. Mortality and Gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2006 May 1;62:453–7.
34. Bucheli E, Kralidis G, Boggian K, Cusini A, Garzoni C, Manuel O, et al. Impact of enterococcal colonization and infection in solid organ transplantation recipients from the Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2014 Feb;16(1):26–36.
35. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Feb;30(2):322–7.
36. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2012 Apr;18(4):468–74.
37. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013 Nov 15;96(9):843–9.
38. Gouvêa EF, Branco RC, Monteiro RCM, Halpern M, Ribeiro-Filho J, Silveira VG, et al. Outcome of infections caused by multiple drug-resistant bacteria in liver transplant

- recipients. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):958–60.
39. Varghese J, Gomathy N, Rajashekhar P, Venugopal K, Olithselvan A, Vivekanandan S, et al. Perioperative Bacterial Infections in Deceased Donor and Living Donor Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol.* 2012 Mar;2(1):35–41.
 40. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 2007;67(3):351–68.
 41. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs.* 2003;63(4):353–65.
 42. Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011 Feb;30(2):168–90.
 43. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation.* 2000 Jun 27;101(25):2916–21.
 44. van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, Kullberg B-J, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007 Apr 1;44(7):921–7.
 45. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb 1;64(2):433–85.
 46. Duvoux C, Malassagne B, Métreau J-M, Hézode C, Cherqui D. Transplantation hépatique de l'adulte : indications, résultats et suivi post-opératoire. :10.
 47. Conti F, Morelon E, Calmus Y. Immunosuppressive therapy in liver transplantation. *J Hepatol.* 2003 Nov 1;39(5):664–78.
 48. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2006 Feb;6(2):262–74.
 49. Suarez S, Nassif X, Ferroni A. Applications de la technologie MALDI-TOF en microbiologie clinique. *Pathol Biol.* 2015 Feb 1;63(1):43–52.
 50. EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
 51. hcspr20130710_recoprevtransxbhre.pdf.
 52. Friedrich K, Kreml J, Schamoni S, Hippchen T, Pfeiffenberger J, Rupp C, et al. Multidrug-Resistant Bacteria and Disease Progression in Patients with End-Stage Liver Disease and after Liver Transplantation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Sep 1;28:303–10.
 53. de Gouvêa EF, Martins IS, Halpern M, Ferreira ALP, Basto ST, Gonçalves RT, et al. The influence of carbapenem resistance on mortality in solid organ transplant recipients with *Acinetobacter baumannii* infection. *BMC Infect Dis.* 2012 Dec 13;12:351.
 54. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2009 Oct;11(5):405–12.
 55. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive

- therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1099–106.
56. Giannella M, Bartoletti M, Campoli C, Rinaldi M, Coladonato S, Pascale R, et al. The impact of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr 27;
57. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PloS One*. 2012;7(12):e52349.
58. Gearhart M, Martin J, Rudich S, Thomas M, Wetzel D, Solomkin J, et al. Consequences of vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant recipients: a matched control study. *Clin Transplant*. 2005 Dec;19(6):711–6.
59. Newell KA, Millis JM, Arnow PM, Bruce DS, Woodle ES, Cronin DC, et al. Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Feb 15;65(3):439–42.
60. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365883>
61. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae and Infection after Liver Transplant, France. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):908–16.
62. Bert F, Bellier C, Lassel L, Lefranc V, Durand F, Belghiti J, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Sep;11(9):1093–9.
63. Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, Vasapolli R, Malfertheiner P. Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Basel Switz*. 2019;37(2):161–9.
64. Jørgensen SF, Macpherson ME, Bjørnstrøm T, Holm K, Kummen M, Rashidi A, et al. Rifaximin alters gut microbiota profile, but does not affect systemic inflammation - a randomized controlled trial in common variable immunodeficiency. *Sci Rep*. 2019 Jan 17;9(1):167.
65. Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1997 Jan;35(1):9–16.
66. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 1;45(7):846–52.
67. Colonization and Infection With Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria in Liver Transplant Recipients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Oct 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30879565>
68. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605737>
69. Woeste G, Zapletal C, Wullstein C, Golling M, Bechstein WO. Influence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrier status in liver transplant recipients.

Transplant Proc. 2005 May;37(4):1710–2.

70. Schneider CR, Buell JF, Gearhart M, Thomas M, Hanaway MJ, Rudich SM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in liver transplantation: a matched controlled study. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):1243–4.

71. Coque TM, Willems RJL, Fortún J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2693–700.

72. Hagen EA, Lautenbach E, Olthoff K, Blumberg EA. Low prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2003 Jul;3(7):902–5.

73. van Duin D, van Delden C, AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Mar;13 Suppl 4:31–41.

74. van Delden C, Blumberg EA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug resistant gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S27–34.

75. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JCM, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2012 Apr;14(2):198–205.

76. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr;56(4):2108–13.

77. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Oct;29(10):966–8.

78. Zhong L, Men T-Y, Li H, Peng Z-H, Gu Y, Ding X, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. *J Infect.* 2012 Mar;64(3):299–310.

79. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Hong KW, Kim JI, Choi JY, et al. High mortality associated with *Acinetobacter* species infection in liver transplant patients. *Transplant Proc.* 2011 Aug;43(6):2397–9.

80. Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2010 Feb;12(1):87–93.

81. Agende de Biomédecine. *Survie Globale après TH* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 29]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/telechargement/FF5.gif>

82. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2003 Sep 27;362(9389):1011–6.

83. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420908>

84. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan;8(1):24–36.
85. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc*. 1989 May;64(5):555–64.
86. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 May 28;20(20):6211.
87. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun;24(2):273–83.
88. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, Sánchez-Turrión V, Blanes M, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2008 Jun;14(6):799–805.
89. Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, Le Mée J, Durand F, Mentré F, et al. Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Nov;31(5):1295–9.
90. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection | *NEJM* [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1207290>
91. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;20 Suppl 7:27–48.

SERMENT D’HIPPOCRATE

Au moment d’être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : FATSEAS Jules

SUJET DE LA THESE : Infections à Bactéries-multirésistantes chez le transplanté hépatique : facteurs prédictifs et impact sur le pronostic

THESE : DOCTEUR en MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2019

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0411

MOTS CLEFS : Transplantation hépatique, Bactéries multirésistantes, Colonisation à BMR, BLSE, Carbapénémases, Mortalité

INTRODUCTION : La population de transplantés hépatiques est à haut risque d'événements infectieux initialement surtout bactériens. Elles sont associées à une augmentation de la morbimortalité et de la durée d'hospitalisation et du coût des soins. La multirésistance antibiotique est actuellement en augmentation rapide. La prévalence de ces souches dépend du centre et du pays. Les facteurs de risque connus d'infections à bactéries multirésistantes (BMR) de cette population sont multiples et associent de façon inconstante la colonisation à BMR. Les données disponibles sont spécifiques d'un germe ou d'une épidémiologie et ne répondent pas à la question de la surmortalité liées à ces infections à BMR.

METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono centrique à l'hôpital Paul Brousse (Paris) de 2014 à 2017. Tous les patients transplantés durant cette période étaient inclus dans l'étude. La prise en charge était protocolée et les critères d'infection bien définis. L'objectif principal était d'évaluer la mortalité des infections à BMR dans l'année après la TH. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la morbidité (durées d'hospitalisations) ainsi que les facteurs de risque associés à ces infections. Nous avons aussi étudié l'épidémiologie locale.

RESULTATS : 403 patients transplantés d'âge moyen $51,4 \pm 14,7$ ans dont 65,3% étaient des hommes, étaient recrutés dans l'étude. 147/403 patients (36,5%) ont développé au moins un épisode infectieux. Parmi lesquels : 50/403 sont infectés par au moins une BMR (12,4%). Parmi les patients porteurs de BMR, 80% avaient des BLSE, 72% des BMR dans 1/3 des cas avec majorité de résistances aux céphalosporines et Carbapénémases et 3% se SARM. Le délai médian de survenu du premier épisode infectieux était de 15 jours. La survie à 1 an des patients « Infectés à BMR » était respectivement et significativement plus faible comparée aux « non infectés à BMR » (non BMR et non infectés) respectivement (78% vs. 94% ; $p < 0,0001$). Dans l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité, le critère « infecté à BMR » était très significativement associé à la mortalité à 1 an (OR = 3,49, [IC 95% 1,48; 8,23], $p = 0,004$). L'infection à BMR était significativement associée à un allongement de la durée d'hospitalisation en réanimation ($34,1 \pm 40,3$ vs $10,2 \pm 11,6$; $p = 0,0001$) mais pas de la durée d'hospitalisation en service conventionnel ($18,2 \pm 16,2$ vs $15,3 \pm 8,5$; $p = 0,21$). L'étude multivariée des facteurs significativement associés à l'infection à BMR montrent bien que la colonisation à BMR (OR=5,38 [IC 95% 2,83 ; 10,22], $p < 0,0001$), l'encéphalopathie hépatique en pré-greffe (OR = 2,58, [IC95% 1,01-6,53], $p = 0,046$) et la ré intervention chirurgicale en post-greffe (OR = 2,32, [IC95% 1,20-4,48], $p = 0,012$)

CONCLUSION : Cette étude montre bien l'impact de la survenue d'une infection à BMR sur la mortalité à 1an après transplantation hépatique ; elle confirme que l'infection à un germe multirésistant est un facteur de risque supplémentaire de mortalité dans l'année au sein de cette population fragile. La colonisation à BMR préalablement à la greffe, l'encéphalopathie/coma hépatique en pré greffe et la ré intervention chirurgicale après transplantation étaient des facteurs majeurs de développement d'une infection au même germe en post-greffe. Elle encourage au dépistage systématique en pré-greffe et en hospitalisation et au plus grand respect des règles d'hygiènes et de bonnes pratiques d'antibiothérapie. La réalisation d'une étude prospective des pratiques et d'épidémiologie bactérienne pourrait aider à la mise en place de recommandations françaises ou Européennes.

JURY : Président : Professeur Carles

Juges : Professeur Breurec

Maître de Conférence universitaire Gelu-Simeon

Docteur Saillard

Directeur de Thèse : Professeur Saliba
