

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Epidémiologie et évaluation des pratiques de prise en charge des
pyélonéphrites aiguës du greffon rénal au CHRU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021 à 14 heures
au Pôle Formation
par **Dulciane BAES**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Monsieur le Docteur Emmanuel FAURE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi MAANAOUI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	5
RESUME	6
INTRODUCTION	7
I. Généralités sur la transplantation rénale.....	7
II. Les complications infectieuses	7
III. Objectif de l'étude	16
MATERIEL ET METHODES	17
I. Type d'étude et population étudiée.....	17
II. Base de données et Ethique	17
III. Exposition	18
IV. Thérapie immunosuppressive, prophylaxie anti-infectieuse et suivi des transplantés	18
V. Prise en charge des épisodes de pyélonéphrite aiguë du greffon	19
VI. Extraction des données	19
VII. Critères de jugement	21
VIII. Analyse statistique.....	21
RESULTATS	22
I. Description de la population étudiée	22
II. Description des pyélonéphrites aiguës du greffon.....	23
III. Critère de jugement principal : caractérisation des PNAG causées par des bactéries à statut « multidrug-resistant » et impact sur la survie du greffon.....	27
IV. Evolution de l'écologie bactérienne et des pratiques professionnelles.....	30
DISCUSSION	34
I. Principaux résultats	34
II. Comparaison de nos résultats avec la littérature.....	35
III. Forces et limites de notre étude	40
IV. Comment améliorer la prise en charge et la prévention de la pyélonéphrite aiguë du greffon ?.....	41
V. Perspectives.....	50
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES	58

ABREVIATIONS

ABM : Agence de la Biomédecine

BA : Bactériurie asymptomatique

BLSE : Béta-lactamases à spectre étendu

C3G : Céphalosporines de 3^e génération

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

FDR : Facteur de risque

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRCt : Insuffisance rénale chronique terminale

IU : Infections urinaires

IV : Intra-veineux

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MMF : Mycophénolate Mofétil

MDR : Multidrug-resistant

PNA : Pyélonéphrite aiguë

PNAG : Pyélonéphrite aiguë du greffon rénal

RAPB : Rejet aigu prouvé par biopsie

RVU : Reflux vésico-urétéral

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TMP-SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole

TR : Transplantés rénaux

RESUME

Introduction : Nous avons démontré dans une précédente étude l'impact délétère de la pyélonéphrite aiguë du greffon rénal (PNAG) sur la survie du greffon. L'objectif de ce travail est de décrire l'épidémiologie des PNAG et d'évaluer l'impact de l'écologie bactérienne sur la survie du greffon, ainsi que l'évolution de l'écologie bactérienne au cours du temps et la gestion en pratique de l'antibiothérapie en regard au sein de notre service.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au CHRU de Lille, concernant tous les patients transplantés entre 2007 et 2017. Nous avons analysé les données relatives aux transplantés ayant présenté au moins un épisode de PNAG.

Résultats : Chez 1480 receveurs et pendant un suivi médian de 5.04 ans, 297 épisodes de PNAG sont survenus chez 158 patients. E.coli est le germe le plus fréquent. Le statut «multidrug-resistant» (MDR) est retrouvé dans environ la moitié des épisodes. La présence d'anomalies urologiques pré-greffe est retrouvée chez près de la moitié des receveurs ayant présenté une PNAG et un antécédent d'infection urinaire pré-greffe chez environ un tiers. Les épisodes à statut «MDR» ou résistant aux C3G surviennent plus précocement, sont plus souvent liées aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin. La survie greffon censurée pour le décès est moins bonne en cas de PNAG causées par des bactéries avec statut «MDR» (HR=2.11; IC 95% 1.19–3.73, p = 0.01). En début de greffe, on retrouve plus de bactéries de spectre nosocomial et de bactéries à statut «MDR» ou résistantes aux antibiotiques usuels (C3G, Bactrim, Fluoroquinolones). On remarque qu'en regard, l'antibiothérapie probabiliste est plus fréquemment non active sur la bactérie responsable durant ce délai précoce en post-transplantation.

Conclusion : Les épisodes de PNAG à statut «MDR» surviennent plus précocement, sont plus souvent liées aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin et ont un impact plus délétère sur la survie du greffon rénal, nécessitant une adaptation de l'antibiothérapie probabiliste dans ces cas de figure. De nombreux axes de recherche sont ouverts pour améliorer prise en charge et prévention des PNAG.

INTRODUCTION

I. Généralités sur la transplantation rénale

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un fléau de santé publique. En France, en 2018, on dénombrait 11341 nouveaux cas incidents de patients en IRCT pour un total de 89692 cas prévalents et 40421 patients étaient porteurs d'un greffon rénal. Malgré l'augmentation de l'activité de greffe, la pénurie en greffons s'est aggravée et le nombre total de candidats à une greffe a atteint 19 625 tandis que 3 567 greffes rénales ont pu être réalisées, selon les données du registre R.E.I.N (1).

La transplantation rénale représente le traitement de choix de l'IRCT, quand on la compare aux autres traitements de suppléance que sont les techniques de dialyse, aussi bien en termes de survie (2), que de qualité de vie (3) et de coût socio-économique (4).

La survie patient et greffon à 1 an est de plus de 90% dans la majorité des centres de transplantation : survie moyenne des greffons à 1 an et à 10 ans respectivement de 92% et 59% environ pour la période 2007-2018 en France et survie patient à 1 an et 10 ans respectivement de 96 % et 74% pour la période 2009-2011 selon les données de l'Agence de la Biomédecine (ABM) (5).

Un des enjeux actuels est d'améliorer la longévité des greffons rénaux et la survie de nos patients via l'évolution des connaissances sur l'utilisation des traitements immunosuppresseurs mais également en limitant la survenue des complications post-transplantation.

Les principales complications survenant en post-transplantation sont d'ordre immunologique (rejets humoraux et/ou cellulaires), néoplasique, métabolique ou chirurgical, mais surtout infectieux (6,7). L'objectif de ce travail est d'évaluer l'épidémiologie et la prise en charge de l'une des complications infectieuses les plus fréquentes en post-transplantation : la pyélonéphrite aigüe du greffon rénal (PNAG).

II. Les complications infectieuses

1) Généralités

Il existe actuellement un vieillissement de la population ayant accès à la greffe : en France, pour l'année 2018, 23.8% des greffes ont été réalisées chez des patients de plus de 65 ans et

le nombre de receveurs de plus de 70 ans a été multiplié par 6 entre 2008 et 2018. Il en résulte que les patients inscrits sur liste sont de plus en plus comorbides (au moins une comorbidité chez 61% des plus de 65 ans, diabète chez 40% des 66-74 ans) et de plus en plus immunisés (51,5%) devant une exposition plus longue à des événements potentiellement immunisants tout au long de leur vie (5). Ceci amène aujourd'hui à une intensification du traitement immunosuppresseur pour palier au risque de rejet, chez des patients plus âgés et fragiles, pouvant concourir au risque infectieux.

Les infections constitueraient la 2e cause de mortalité chez les transplantés rénaux (TR), après les causes cardio-vasculaires et avant les néoplasies, et seraient responsables de 15.2% des décès dans une cohorte de plus de 20.000 transplantés rénaux entre 1996 et 2014 selon le registre américain (8).

Selon une étude récente tirée du même registre, comportant environ 14.000 transplantés rénaux entre 1999 et 2014, l'incidence cumulée d'infections post-transplantation était de 36.9% à 3 mois, 53.7% à 1 an et 78% à 5 ans. Ces infections ont un impact sur la mortalité et la survie du greffon : la mortalité à 5 ans pour les patients ayant développé une infection est de 24.9% contre 7.9% pour ceux n'en ayant pas développé et la perte de greffon censurée pour le décès est de 20.6% contre 10.1% respectivement. Les infections urinaires (IU) sont les plus courantes et représentent près de la moitié des infections (46.8%), suivies des pneumonies (28.2%) ou autres causes bactériennes (31.6%) (9).

2) Les infections urinaires chez le patient transplanté rénal et la pyélonéphrite aiguë du greffon

La prévention et le traitement des IU chez nos TR est donc un défi quotidien du fait de sa fréquence et de sa répercussion. Les IU n'impactent pas seulement le bien-être des patients mais majorent également le risque de complications telles que la survenue d'un sepsis sévère et pourraient même avoir des effets sur la survie du greffon à long terme ou le décès (10).

a) Pathogénèse et facteurs de risque

La pathogénèse des IU, chez le TR comme dans la population générale, implique généralement une bactérie uropathogène ascendant depuis l'urètre vers la vessie. Pour ce faire, les bactéries

utilisent souvent des molécules adhésives, telles que le P.fimbriae chez E. coli, qui les aident à adhérer à l'urothélium (11). Une fois dans la vessie, les bactéries peuvent se multiplier et provoquer une cystite, ou remonter via l'uretère et induire une PNAG (12). Par ailleurs, chez le TR, la voie hématogène est plus fréquente que chez les sujets non transplantés du fait de l'immunodépression (10).

Il existe en transplantation rénale des facteurs de risque (FDR) d'IU multiples non spécifiques (que l'on retrouve également dans la population générale) et d'autres plus spécifiques au TR.

Les plus décrits dans diverses revues (10,12–14) sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Facteurs de risque non spécifiques	Facteurs de risque spécifiques au TR
<ul style="list-style-type: none"> - Sexe féminin - Sujet âgé - Diabète - Anomalies du tractus urinaire (dont vessie neurologique, polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) et calculs rénaux) - Durée de sonde vésicale à demeure - Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Sonde urétérale ou vésicale prolongée / reflux vésico-urétéral (RVU) / autres anomalies urologiques (malformations, atonie vésicale, kystes rénaux, sténose urétérale ou de l'anastomose, fistule urinaire) - Donneur décédé / critères étendus - Temps passé en dialyse - IU récurrentes avant greffe - Solution de perfusion du greffon contaminée - Episode de rejet aigu / Insuffisance rénale aiguë (IRA) / Retard de fonction du greffon - Antécédent de maladie ou infection à Cytomégalovirus (CMV) - Induction par Thymoglobuline ou entretien par Mycophénalate Mofétil (MMF) ou Azathioprine - Plusieurs épisodes de bactériurie asymptomatique (BA)

b) Définitions et diagnostic

Une IU est une invasion pathologique de l'urothélium avec une réponse inflammatoire cliniquement caractérisée par des signes et symptômes spécifiques et causée par un agent infectieux (principalement des agents bactériens) (10).

Historiquement, les multiples définitions utilisées ont posé un problème de comparaison entre les différentes études. Parfois, était uniquement prise en compte la culture urinaire. *L'American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* (13) a récemment édité des guidelines en vue d'uniformiser les définitions pour la pratique et les futures études. Elle

recommande donc de distinguer différentes catégories listées dans le tableau ci-dessous :

Table 1: Classification of Asymptomatic Bacteriuria (AB) and Urinary Tract Infection (UTI) in Renal Transplant Recipients

Classification	Description	Laboratory investigations of urine
Asymptomatic bacteriuria	No urinary or systemic symptoms of infection	> 10 ⁵ CFU / mL uropathogen[* and**]
Acute simple cystitis	Dysuria, urinary urgency/frequency, or suprapubic pain; but no systemic symptoms and no ureteral stent/nephrostomy tube/chronic urinary catheter	> 10 WBC/mm ³ *** > 10 ³ CFU / mL uropathogen**
Acute pyelonephritis/ Complicated UTI	Fever, chills, malaise, hemodynamic instability, or leukocytosis (without other apparent etiology); flank/allograft pain; or bacteremia with same organism as in urine Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain may or may not be present	> 10 WBC/mm ³ *** > 10 ⁴ CFU / mL uropathogen**
Recurrent UTI	≥ 3 UTIs in prior 12 month period	As above

WBC, white blood cell; CFU/mL, colony-forming units/milliliter

*While routine treatment of AB is not recommended (see Treatment section), if considering treatment of AB (e.g., in the immediate post-transplant period), a repeat urine culture is recommended (with care to minimize contamination) to assess persistence of the same uropathogen. Spontaneous resolution is common.

***Staphylococcus epidermidis* (except if ureteral stent), lactobacillus, and *Gardnerella* sp. are unlikely to be uropathogens. Regarding CFU /mL: while most patients with UTI will have > 10⁵ CFU/mL of a uropathogen in a midstream urine sample, some patients with pyelonephritis may have only 10⁴-10⁵ CFU /mL of a uropathogen and some patients with cystitis may have even fewer CFU/mL (most data on cystitis with low CFU/mL is only for *E. coli*). Not all labs report <10⁴ CFU /mL.

***While not an absolute criteria (depending on the performance characteristics of the urinalysis or presence of neutropenia), <10 WBC/mm³ should prompt consideration of a diagnosis other than UTI.

A noter que les IU récurrentes peuvent également être définies par la survenue de 2 épisodes en 6 mois (15,16).

Quelques particularités pour la PNAG sont à retenir :

- La pyélonéphrite peut avoir une présentation plus fruste chez les TR que dans la population générale et il est possible de ne pas retrouver de sensibilité de la loge du greffon, en raison de la dénervation de l'allogreffe et de l'immunosuppression (13). A l'extrême, des cas de PNAG asymptomatiques sont parfois diagnostiqués sur une biopsie réalisée pour altération de la fonction rénale. Il faut tout de même garder à l'esprit que pyélonéphrite et rejet aigu (ou potentiellement d'autres causes d'inflammation) peuvent être difficiles à différencier en histologie en raison de caractéristiques qui se chevauchent, notamment l'infiltrat en neutrophiles. On peut noter qu'un infiltrat en neutrophiles interstitiels ou de petites collections de neutrophiles dans les lumières tubulaires peuvent survenir dans le cadre du rejet, tandis qu'un abondant infiltrat en neutrophiles ou des micro-abcès tubulaires évoquent une PNAG (17).

- La pyurie accompagne généralement les IU, mais elle est également fréquente en cas de bactériurie asymptomatique (BA) et n'est donc pas, à elle seule, une indication thérapeutique (18).
- La leucocyturie (>10 leucocytes/mL) accompagne généralement les épisodes de PNAG. Son absence doit faire évoquer un diagnostic différentiel. Néanmoins, selon les performances de l'analyse d'urine ou la présence d'une neutropénie, le contexte peut tout de même évoquer une IU malgré un chiffre plus bas que ce seuil (13).
- Une IRA accompagne généralement les épisodes de PNAG (agression d'un rein unique), qui généralement s'améliore après le traitement anti-microbien (18). Cependant, cette IRA n'est pas systématique dans tous les épisodes de PNAG (19) et n'entre pas dans sa définition, mais peut être un élément d'orientation au diagnostic.
- En plus des tests de laboratoire, les cliniciens peuvent s'aider de l'imagerie (échographie rénale ou scanner) afin d'évaluer les complications telles qu'une obstruction ou un abcès plus que pour le diagnostic en lui-même, notamment pour les patients ne répondant pas complètement au traitement initial ou présentant des signes d'infection sévère (14).

c) Epidémiologie : chiffres clés, microbiologie, résistance et récurrence

Malgré une avancée concernant les techniques chirurgicales, un retrait précoce du matériel positionné dans les voies urinaires et une antibioprophylaxie - ceci ayant permis une réduction de l'incidence des IU durant la période post-opératoire immédiate (20) - l'utilisation de fortes doses d'immunosuppresseurs pour réduire le risque de rejet prédispose les receveurs de greffon rénal à un risque majoré d'IU.

Comme nous l'avons vu précédemment, les IU (incluant la PNAG) correspondent à environ la moitié des complications infectieuses des TR (9,14,21,22), ce qui est bien supérieur à l'incidence dans la population générale, et ces infections sont responsables de nombreuses hospitalisations engendrant un coût de santé important (23,24). Cependant, l'incidence exacte des IU en transplantation rénale reste difficile à établir et varie largement de 7 à 80% (12) en lien avec de nombreux facteurs, notamment le design des études, les définitions utilisées, l'hétérogénéité d'écologie bactérienne et de prise en charge entre les centres. Les études

récentes estiment que le taux de PNAG chez les TR se trouve autour de 10-20% (25–30).

La PNAG peut survenir à n'importe quel moment de la vie d'un greffé rénal mais la 1^e année post-transplantation (voir les 6 premiers mois) est la période à plus haut risque (21,24–28,31), ceci pouvant s'expliquer par différents mécanismes : le traumatisme chirurgical direct au niveau du tractus urinaire (avec utilisation d'un cathétérisme des voies urinaire par sonde JJ dans de nombreuses équipes) et l'influence du traitement d'induction.

Les germes les plus fréquemment responsables de PNAG sont bactériens, notamment des bacilles à gram négatif dans plus de 70% des cas : *Escherichia coli* est le plus fréquent comme dans la population générale, suivi de *Enterococcus species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis*. Quand un *Streptococcus* ou un *Staphylococcus epidermidis* est retrouvé, il s'agit le plus souvent d'une colonisation. La présence d'un *Staphylococcus aureus* est souvent le reflet d'une infection hématogène. Il existe plus rarement des infections fongiques (en premier lieu à *Candida*), ou mycobactériennes (10,12,13).

Les données actuelles décrivent un développement croissant des résistances bactériennes au niveau mondial depuis plusieurs décennies (ex : bêta-lactamases à spectre étendu = BLSE ou carbapénémases). Cela est d'autant plus vrai dans les IU chez nos TR du fait de l'utilisation d'une antibioprofylaxie systématique par TMP-SMX en début de greffe et du traitement des BA dans certaines équipes, ayant mené à une augmentation significative des résistances à des antibiotiques usuels tel que TMP-SMX et fluoroquinolones (32,33). Chez les patients recevant une prophylaxie par TMP-SMX, 62% des IU rapportées étaient dues à des bactéries résistantes à cet antibiotique (34). L'utilisation fréquente d'antibiotiques en cas de BA est également associée à une majoration des résistances bactériennes (jusque 70% des cas traités de BA à *E.Coli* et *E.faecalis* dans l'étude de Amari et al.) (35). Par ailleurs, beaucoup de ces infections dues à des bactéries à statut « multidrug-résistant » (MDR) sont bien souvent acquises en milieu hospitalier, avec lequel les TR sont en contact régulier (36). Plusieurs études ont décrit

l'émergence progressive de bactéries multirésistantes responsables des IU chez le TR au cours du temps (37–39). D'autres études ont décrit une proportion de bactéries à statut « MDR » responsables d'IU symptomatiques entre 17 et 70% des cas chez les TR en fonction de la définition utilisée (38,40,41). Dans une méta-analyse récente, la proportion d'entérobactéries productrices de BLSE dans les IU chez les TR est d'environ 10 % et varie en fonction du continent (5% en Europe contre 33% en Asie) (42).

Certains FDR ont été décrits pour les bactéries à statut « MDR » tels qu'une colonisation à BLSE, un retard de fonctionnement du greffon, un diabète, une exposition antérieure à un traitement antibiotique, des IU récurrentes, des anomalies urologiques préexistantes à la greffe (39,43,44). Certaines d'entre elles surviennent précocement après la transplantation, sont plus souvent associées à la présence d'un cathéter dans les voies urinaires et à une plus longue durée d'hospitalisation avant la survenue de l'IU (45).

Ces infections à germes « MDR » sont associées à un échec du traitement antibiotique probabiliste, à de moins bons résultats cliniques et à une augmentation des coûts de santé (46–48). Les options thérapeutiques peuvent être très limitées dans le cas de bactéries hautement résistantes nécessitant parfois l'utilisation d'agents moins connus des cliniciens, parfois néphrotoxiques (Colistine, aminoglycosides...) et uniquement disponibles sous forme parentérale (49).

Plusieurs études ont rapporté une association entre IU récidivante et résistance bactérienne (15,33,39,42). Le management des IU récurrentes est un challenge actuel, du fait d'une exposition répétée aux antibiotiques pouvant prédisposer à l'émergence des résistances bactériennes.

L'incidence cumulée des IU récurrentes varie de 3 à 30% selon la définition utilisée et la durée de suivi (14,16). Les FDR mis en évidence dans différentes études sont le sexe féminin, le diabète, une infection à E.Coli, les germes multi-résistants, l'âge de plus de 60 ans, la nécessité de réopération, la présence d'un stent urétéral ou d'anomalies urologiques préexistantes à la transplantation, le RVU, une infection à CMV (15,16,25,26,29,30).

d) Impact de la PNAG sur les résultats de la greffe : hypothèses physiopathologiques et données de la littérature

Concernant les données dans la littérature relatives à l'impact des PNAG sur le pronostic de la greffe, les études sont contradictoires et conflictuelles.

Sur le plan physiopathologique, la PNAG entraîne une inflammation prolongée par invasion microbiologique direct du greffon, pouvant être responsable de cicatrices parenchymateuses interstitielles, notamment dans le cadre d'infections récurrentes (50). Par ailleurs, la PNAG déclenche une activation de la cascade immunitaire qui pourrait à son tour mener à un risque accru de rejet et de perte du greffon (51–54).

Les études cliniques s'intéressant à l'impact des IU sur les résultats de la greffe montrent cependant des résultats discordants. Plusieurs études à grande échelle ayant évalué la PNAG en tant que facteur pronostic de perte de greffon chez le TR n'ont pas réussi à démontrer un impact négatif significatif (25,26,29). Néanmoins, le peu d'études s'étant concentrées sur l'impact pronostique de la PNAG ou des IU précoces (25,55–57) ou récurrentes (29) ont rapporté un effet négatif sur la survie du greffon.

Dans un précédent travail qui constituait mon projet de mémoire, et publié récemment dans l'*American Journal of Transplantation* (58), nous avons démontré que la PNAG est indépendamment associée à un risque accru de perte de greffon et à une diminution persistante du DFG_e, et ce dès un 1^e épisode et quel que soit le délai post-greffe, en utilisant une définition standardisée de la PNAG et un modèle statistique adapté à cet événement dépendant du temps (qui n'avait jusqu'alors pas été utilisé dans les précédentes études). Nous n'avons cependant pas observé d'effet de la PNAG sur la survenue du rejet et le risque de décès et l'absence de majoration de perte de greffon en cas d'épisodes récurrents dans notre cohorte de TR à Lille.

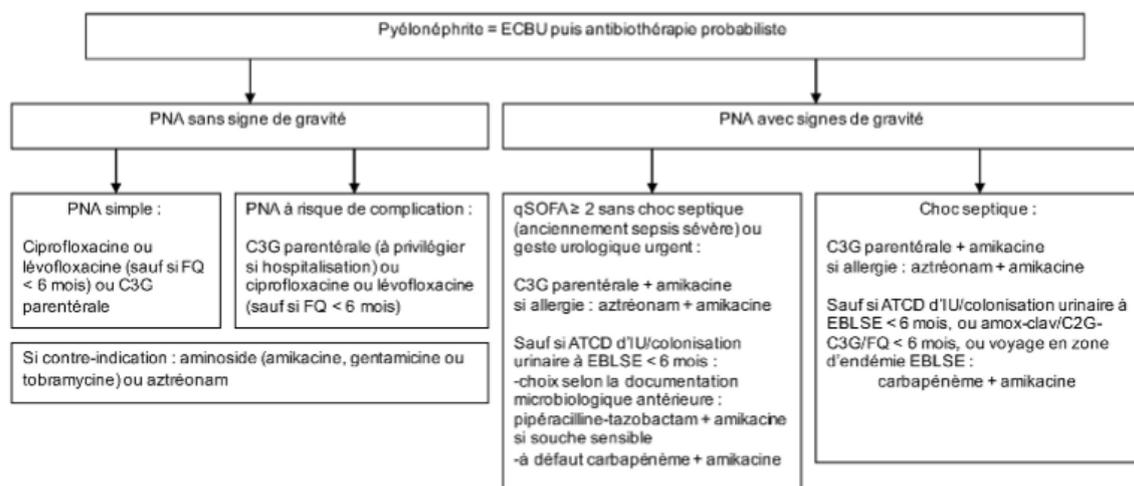
En ce qui concerne l'impact des PNAG à bactéries multi-résistantes, les données de la littérature sont peu nombreuses. Bodro et al. ont décrit une moins bonne fonction du greffon en

cas de PNAG causées par des bactéries multirésistantes mais sans atteindre une différence significative statistiquement (55). Linares et al. montraient une association des infections du TR en général dues à des bactéries à statut « MDR » à une moins bonne survie du greffon et des patients sur un critère combiné (46). Varotti et al. décrivaient également une moins bonne survie des patient et des greffons en cas d'infections à *K.pneumoniae* résistant aux carbapénèmes (59). Britt et al. ne décrivaient quant à eux pas d'association entre IU dues à des BGN à statut « MDR » et une perte de greffon (29).

e) Stratégies de prise en charge des pyélonéphrites aiguës du greffon :

En connaissant désormais l'effet délétère des épisodes de PNAG chez le TR, l'accent doit être mis sur la prise en charge des épisodes.

Concernant les recommandations de la *Société de pathologie infectieuse de langue française* (SPILF) des PNA non spécifiques au transplanté rénal (60) : L'algorithme décisionnel pour l'antibiothérapie probabiliste (cf ci-dessous) dépend du statut « IU à risque de complication » ou non, en l'absence de signe de gravité. Une IU du TR entre dans la catégorie "IU à risque de complication" du fait de la modification anatomique des voies urinaires, d'une insuffisance rénale chronique fréquente, d'une grande proportion de personnes âgées et de l'immunosuppression. S'il existe des signes de gravité, la prise en charge anti-infectieuse est plus agressive. Les antécédents d'IU / colonisation à des germes résistants est également à prendre en compte.



C3G parentérale = céfotaxime ou ceftriaxone
carbapénème = imipénème ou méropénème (ertapénème seulement en relais)
EBLSE = entérobactérie productrice de β-lactamase à spectre étendu

Fig. 6. Traitement probabiliste des pyélonéphrites (PNA).

L'antibiothérapie est ensuite adaptée aux données microbiologiques et à l'évolution de la PNA (cf algorithme ci-dessous) :

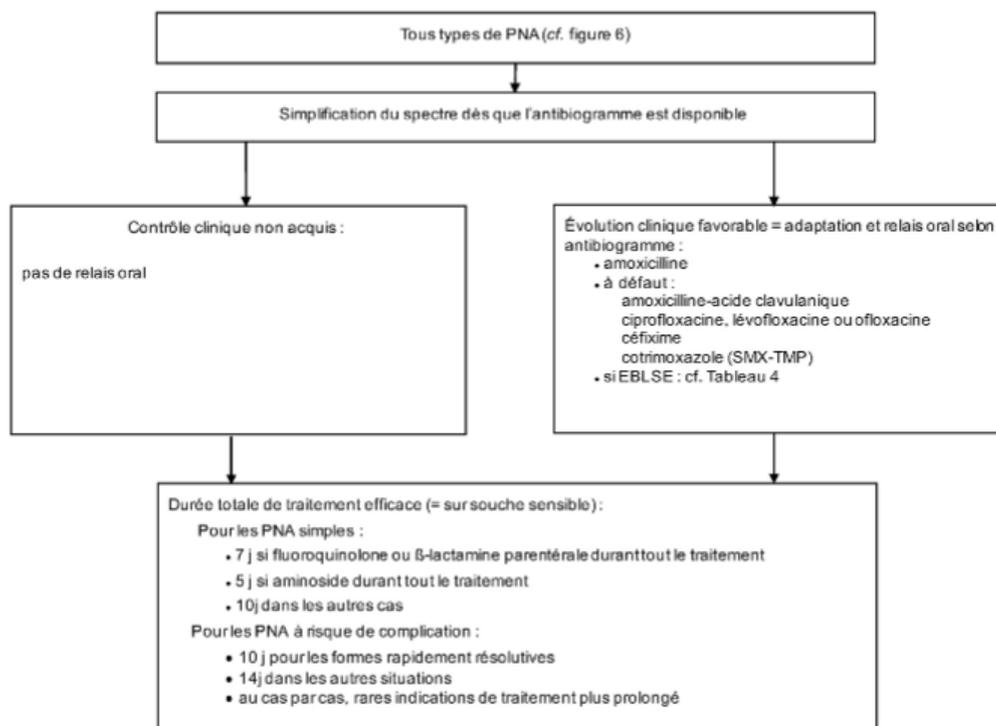


Fig. 7. Traitement de relais des pyélonéphrites (PNA).

Tableau 4
Antibiothérapie documentée des pyélonéphrites à entérobactérie productrice d'EBLSE de la femme non enceinte.

1 ^{er} choix	Ciprofloxacine, ou lévofloxacine Cotrimoxazole (SMX-TMP)
2 ^o choix	Amoxicilline-acide clavulanique
3 ^o choix	Céphamycine (céfoxitine) Ou pipéracilline-tazobactam Ou témocilline
4 ^o choix	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
5 ^e intention	carbapénème (imipénème ou méropénème, ertapénème en relais)

Choix à moduler selon le terrain et les éléments de tolérance, et les modalités d'administration.

Néanmoins, il ne semble pas exister à ce jour de prise en charge totalement consensuelle chez le TR. Le traitement et sa durée sont donc basés sur les recommandations de la population générale par manque d'essais randomisés spécifiques au TR.

III. Objectif de l'étude

Forts de nos précédentes conclusions concernant l'impact de la PNAG sur le pronostic de la greffe, nous avons souhaité poursuivre dans ce domaine de recherche. En axant ce nouveau travail - tiré de la même cohorte de TR au CHRU de Lille entre 2007 et 2017 - sur

l'épidémiologie des PNAG, nous avons pour objectif de décrire l'épidémiologie de ces pyélonéphrites et surtout de définir l'impact de l'écologie bactérienne. Nous évaluerons également les pratiques concernant la gestion de l'antibiothérapie probabiliste puis adaptée à l'antibiogramme.

- Notre objectif principal est donc d'évaluer l'impact de l'écologie bactérienne, et notamment le statut « MDR » sur la survie du greffon rénal.
- Nos objectifs secondaires sont d'évaluer l'évolution de l'écologie bactérienne au cours du temps et la gestion en pratique de l'antibiothérapie au sein de notre service.

Après cet état des lieux, nous souhaiterions amener des recommandations de prise en charge pouvant aider à la gestion au quotidien des PNAG.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude et population étudiée

Nous avons mené une étude monocentrique et observationnelle au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, incluant consécutivement tous les patients majeurs recevant un greffon rénal entre le 1^e janvier 2007 et le 31 décembre 2017 au sein de notre service de transplantation, y compris les greffes multi-organes et les retransplantations. Les patients pédiatriques étaient exclus. La fin du suivi était actée au 31 décembre 2018.

II. Base de données et Ethique

Cette étude observationnelle est en conformité avec les principes de la Déclaration d'Istanbul et les lignes directrices éthiques énoncées dans la Déclaration d'Helsinki.

Comme la législation française le stipule, la recherche basée sur un registre fait partie intégrante de l'évaluation des résultats de la transplantation d'organes solides et est exemptée de l'approbation d'un comité de protection des personnes. Tous les participants ont donné leur accord pour réutilisation de leurs données de santé dans le cadre de leur suivi au CHRU de Lille. Une fois totalement anonymisé, l'ensemble de données a été traité conformément aux lois et réglementations françaises et européennes sur la protection des données (référence : # DEC19-054)

III. Exposition

La PNAG était définie selon la définition de l'*American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* (13) datant de 2019 : association de symptômes compatibles (fièvre, frissons, malaise, douleur du flanc/de la loge du greffon) avec ou sans symptômes d'infection des voies urinaires basses (telles que dysurie, urgenturie, pollakiurie ou douleur sus-pubienne) et de critères biologiques typiques (hyperleucocytose $> 10.000/mm^3$ associés ou non à une bactériémie au même organisme que celui présent dans les urines, analyse d'urine retrouvant plus de 10 leucocytes/ mm^3 ou plus de 10^4 UFC d'uropathogène/mL).

Les cas discutables ont été étudiés collégalement et exclus s'il existait dans le dossier hospitalier une preuve évidente d'autre cause de sepsis ou des signes cliniques ou données d'imagerie compatibles avec une infection de rein natif ou une infection de kyste chez les patients porteurs d'une PKRAD.

IV. Thérapie immunosuppressive, prophylaxie anti-infectieuse et suivi des transplantés

Tous les patients recevaient un régime immunosuppresseur consistant en une induction par Basiliximab (20 mg à J0 puis à J4) ou Thymoglobuline (1.25mg/kg/j sans dépasser 100 mg/j pendant 4 jours) associé à des bolus de stéroïdes (500 mg à J0 et 250 mg à J1) associée à un traitement d'entretien par Tacrolimus, MMF et stéroïdes. Le Tacrolimus était débuté à 0.15 mg/kg/j (dès J0 si utilisation de Basiliximab ou retardé à J3 si utilisation de Thymoglobuline) et ensuite adapté selon le taux résiduel (Tac-T0) avec une cible de 10–15 ng/mL jusque J15 puis 6–8 ng/mL par la suite. La posologie de MMF était de 750 mg 2 fois par jour. Les stéroïdes étaient poursuivis à la dose de 20 mg par jour à partir de J2 et arrêtés au 7^e jour en cas de 1^e greffe chez les patients à faible risque immunologique (TGI $< 30\%$) et sans retard de fonction du greffon, ou étaient diminués progressivement chez les autres patients (objectif de 0.1 mg/kg/j au long cours).

Les receveurs séronégatifs pour le CMV qui recevaient un greffon d'un donneur séropositif ou les receveurs séropositifs recevaient du Valganciclovir pendant les 6 premiers mois post-transplantation à une posologie adaptée à la fonction rénale. De plus, une prophylaxie contre

Pneumocystis jirovecii par Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX) était administrée pendant les 3 premiers mois. Les patients allergiques au TMP-SMX recevaient des aérosols de Pentacarine une fois par mois pendant 3 mois. Une injection unique de Cefazoline était réalisée en per-opératoire. Aucune antibiothérapie spécifique n'était mise en place en cas de mise en évidence d'un germe chez le donneur ou dans le liquide de conservation.

En accord avec le protocole de service, la sonde double-J était retirée entre la 3^e et la 4^e semaine et la sonde vésicale au 7^e jour post-opératoire, hors complication particulière.

V. Prise en charge des épisodes de pyélonéphrite aiguë du greffon

Les patients étaient hospitalisés dès suspicion d'une PNAG, pour la plupart dans notre centre de transplantation régional du CHRU de Lille.

Les patients bénéficiaient généralement d'un traitement antibiotique probabiliste ensuite adapté à l'antibiogramme du germe mis en cause, pour une durée de 14 jours pour un 1^e épisode ou parfois 21 jours pour une récurrence ou prostatite associée. Si le patient avait présenté des épisodes antérieurs, l'antibiothérapie probabiliste était dirigée vers les anciens germes responsables. En cas de sonde JJ en place, celle-ci était changée après 48 heures d'antibiothérapie efficace ou retirée si la date de retrait était prévue peu de temps après. Régulièrement, une échographie rénale ou autre imagerie rénale était réalisée à l'entrée en cas d'IRA ou en cas d'échappement thérapeutique à plusieurs jours d'antibiothérapie, à la recherche d'une cause obstructive, d'un abcès ou autre complication. En cas de récurrence, un reflux sur le greffon était recherché plus ou moins traité, en 1^e intention par voie endoscopique par injection de macroplastique. D'autres causes de récurrence pouvaient être recherchées au cas par cas et discutées collégialement en symposium d'uro-radio-néphrologie (recherche d'anomalie prostatique, bilan uro-dynamique...).

VI. Extraction des données

Nous avons collecté de manière rétrospective les variables suivantes à partir du logiciel CRISTAL de l'ABM et du dossier patient informatisé (logiciel SILLAGE et CIRUS au CHRU de Lille). Certains dossiers ont été complétés, lorsque l'épisode de PNAG était pris en charge en dehors du CHRU, par appel des secrétariats des centres de périphérie.

Concernant les paramètres des donneurs, ont été recueillis : âge, sexe, indice de masse corporel (IMC), groupe sanguin, type de donneur (vivant, décédé de mort encéphalique *versus* décédé à cœur arrêté), cause de décès, durée d'ischémie froide, modalité de préservation du greffon (machine à perfusion hypothermique *versus* conservation statique).

Concernant les paramètres des receveurs, ont été recueillis : âge, sexe, IMC, groupe sanguin, cause d'IRCt, temps passé en dialyse, type de dialyse, durée d'attente sur liste, antécédent de transplantation antérieure, immunisation et nombre de mismatches HLA, traitement immunosuppresseur d'induction, valeurs de créatinine sériques et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule CKD-EPI (61), date de perte de greffon (définie comme un retour en dialyse ou la nécessité d'une retransplantation pré-emptive), cause de perte de greffon, date de décès, évènement et date de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) selon la classification de Banff en vigueur l'année de la biopsie, l'existence d'anomalies urologiques préexistantes à la greffe (lithiase, néphropathie de reflux, uropathie malformative, pathologie du bas-appareil, maladies kystiques rénales), antécédent d'IU avant la greffe, antibioprophylaxie par Bactrim en post-transplantation, pose de sonde double-J au moment de la greffe et au cours du suivi en post-transplantation et son délai d'ablation, type d'anastomose chirurgicale, complications urologiques en post-transplantation et leur date (infection de la loge du greffon, hématome de la loge du greffon, présence d'un reflux vésico-urétéral (RVU) et son grade, sténose de l'uretère du greffon, fistule urinaire et urinome, lymphocèle) ainsi que leur prise en charge (drainage d'abcès ou d'hématome de la loge du greffon, injection de macroplastique ou cure de RVU, reprise d'anastomose, pose de sonde JJ ou de pyélostomie, drainage de lymphocèle).

En ce qui concerne les variables en lien avec la PNAG, étaient collectés : évènements de PNAG et leurs dates, agent microbiologique responsable, présence ou non d'une bactériémie, symptômes rapportés (douleur de greffon, symptômes du bas appareil urinaire, fièvre), leucocytose et leucocyturie, transfert en unité de soins intensifs, utilisation d'amines vasopressives, présence d'une IRA, antibiothérapie initiale probabiliste puis adaptée à l'antibiogramme et sa durée, résistance aux principaux antibiotiques de routine avec relevance clinique et statut « MDR » des bactéries, durée d'hospitalisation.

Afin de préciser :

- L'IRA était définie selon les guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) : stade I défini par une augmentation de créatinine sérique de 50% ou 0.3 mg/dL, stade II défini par une augmentation de 100%, stade III défini par une augmentation de 200% ou de plus de 4 mg/dL.
- Le statut MDR était défini par un manque de sensibilité à au moins un agent parmi au moins 3 catégories de traitements anti-microbiens (62).
- Une pyélonéphrite associée au soin était considérée lorsqu'elle survenait dans le premier mois post-greffe, ou contemporaine à la présence de matériel endo-urinaire quel que soit le moment post-greffe.

VII. Critères de jugement

Dans cette étude, après avoir effectué une description détaillée de notre population et des épisodes de PNAG, nous avons décidé d'étudier comme critère de jugement principal l'impact de l'écologie bactérienne, et notamment du statut « MDR » sur la survie du greffon censurée pour le décès. Par ailleurs, les critères de jugement secondaires s'intéressaient à l'évolution de l'écologie bactérienne au cours du temps et à l'évaluation des pratiques concernant la gestion de l'antibiothérapie en regard.

VIII. Analyse statistique

Concernant les comparaisons intergroupes, les variables ont été analysés selon le test du Chi² (données catégorielles) ou le t-test de Student (variables continues). L'estimateur d'Aalen-Johansen a été utilisé pour estimer l'incidence cumulée des PNAG, où la perte de greffon et le décès ont été considérés comme des événements compétitifs. Les courbes de survies ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier. Pour évaluer les FDR de PNAG ou l'association entre PNAG et les critères de jugement d'intérêt, une analyse de régression de type modèle de Cox a été effectuée. Les résultats ont été exprimé en hazard ratios (HRs) avec leurs intervalles de confiance respectifs (IC95). Une procédure de sélection régressive multivariée a été réalisée, avec un seuil univarié de $p < 0.20$ pour l'inclusion des variables dans le modèle, et un seuil de $p < 0.05$ définissant une variable significative dans le modèle final. La variable PNAG,

modélisée comme dépendante du temps, a été forcée dans les modèles de Cox quand elle n'atteignait pas le seuil de $p < 0.20$. La log linéarité et l'hypothèse des risques proportionnelles ont été graphiquement (méthodes log-minus-log et étude des résidus de Schoenfelds) et numériquement (comparaison d'un modèle linéaire et d'un modèle avec splines). Toutes les analyses ont été réalisées avec R, version 3.6.3, grâce aux packages « survival » et « mice ». Tous les tests étaient bilatéraux et considérés comme significatifs si $p < 0.05$.

RESULTATS

I. Description de la population étudiée

Au total, nous avons inclus 1480 patients qui ont reçu un greffon rénal entre janvier 2007 et décembre 2017. Le flow chart est présenté en **Figure 1**. A la fin du suivi, 1101 receveurs étaient vivants avec un greffon fonctionnel, 131 patients étaient décédés avec un greffon fonctionnel, 236 patients présentaient une perte de greffon et 12 patients étaient perdus de vue.

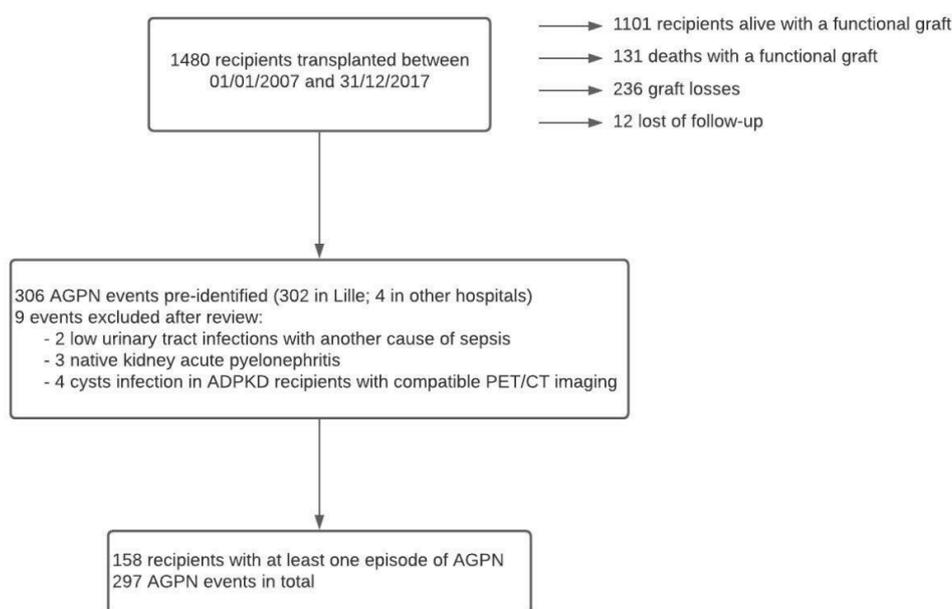


Figure 1. Flow-chart de l'étude.

L'ensemble des caractéristiques démographiques globales concernant donneurs et receveurs se trouvent dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques globales des donneurs et receveurs.			
		Cohorte entière (n = 1480)	Données manquantes, n (%)
Donneurs			
	Age (années), médiane (IQ)	53.00 (41.00–62.00)	0 (0)
	Donneur de sexe masculin, n (%)	859 (58.04)	0 (0)
	IMC (kg/m ²), médiane (IQ)	25.51 (22.68–28.77)	0 (0)
	Donneur vivant, n (%)	111 (7.50)	0 (0)
	Décès en ME, n (%)	1281 (96.7)	0 (0)
	Décès en ME de cause vasculaire, n (%)	704 (47.57)	0 (0)
	Machine à perfusion hypothermique, n (%)	302 (20.41)	13 (0.88)
Receveurs			
	Age (années), médiane (IQ)	52.56 (40.15–60.69)	0 (0)
	Receveurs de sexe masculin, n (%)	939 (63.45)	0 (0)
	Première TR, n (%)	1211 (81.82)	0 (0)
	Transplantation combinée avec un autre organe, n (%)	34 (2.30)	0 (0)
	Antécédent de transplantation d'un autre organe que le rein, n (%)	30 (2.03)	0 (0)
	Type de dialyse		0 (0)
	Hémodialyse, n (%)	1157 (78.18)	
	Dialyse péritonéale, n (%)	160 (10.81)	
	Transplantation pré-emptive, n (%)	163 (11.01)	
	Durée d'attente en dialyse, médiane (RIQ)	2.12 (1.06–3.75)	0 (0)
	Causes d'IRct		0 (0)
	Glomérulonéphrite, n (%)	416 (28.11)	
	Néphropathie vasculaire, n (%)	116 (7.84)	
	Indéterminée, n (%)	183 (12.36)	
	Diabète, n (%)	95 (6.42)	
	PKRAD, n (%)	277 (18.72)	
	NTIC, n (%)	171 (11.55)	
	Autres, n (%)	222 (15.00)	
	Immunisation HLA classe I, n (%)	283 (19.12)	1 (0.07)
	Immunisation HLA classe II, n (%)	308 (20.81)	20 (1.35)
Transplantation			
	Temps d'ischémie froide (h), médiane (IQ)	16.07 (11.93–20.96)	0 (0)
	Mismatches ABDR (>4), n (%)	382 (26.2)	2 (0.14)
	Traitement d'induction, n (%)		13 (0.88)
	Thymoglobuline	947 (63.99)	
	Anti-récepteur de l'IL2	520 (35.14)	

IQ = interquartile ; ME = mort encéphalique ; TR = transplantation rénale ; IMC = indice de masse corporelle ; IRct = insuffisance rénale chronique terminale ; PKRAD = polykystose rénale autosomique dominante ; HLA = human leukocyte antigen.

II. Description des pyélonéphrites aiguës du greffon

1) Incidence de la pyélonéphrite aiguë du greffon

Durant une médiane de suivi de 5.04 ans (1^e - 3^e quartile : 3.01–8.02 ans), un total de 297 évènements de PNAG a été identifié chez 158 TR (**Figure 2**).

Le nombre médian d'épisodes de PNAG chez les receveurs était de 1 (1^e - 3^e quartile : 1-2).

La probabilité de présenter au moins un épisode de PNAG à 6 mois, 1 an et 2 ans de suivi étaient respectivement de 6.2% (IC 95% : 5.1–7.6%), 7.6% (IC 95% : 6.4–9.1%), et 8.8% (IC 95% : 7.5–10.4%).

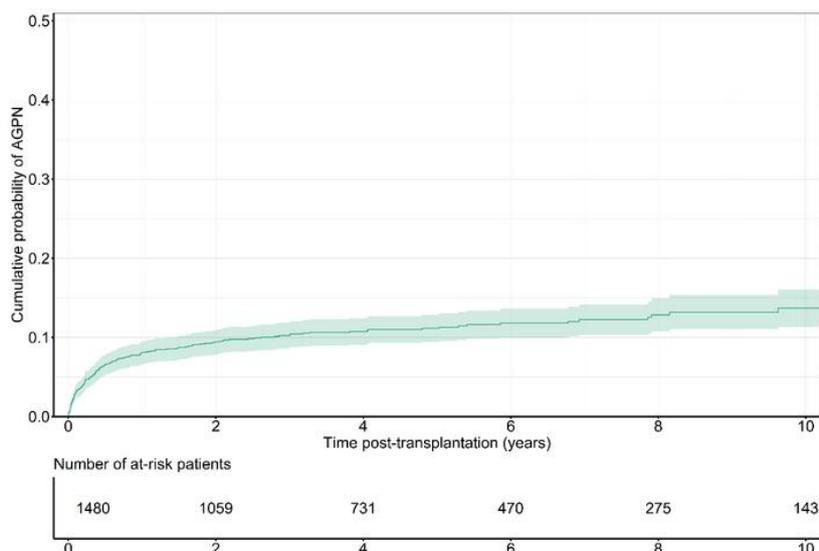


Figure 2. Incidence cumulée de pyélonéphrites aiguës du greffon au cours du temps dans la cohorte.

2) Caractéristiques générales des pyélonéphrites et écologie bactérienne

Concernant les caractéristiques des PNAG (**Tableau 2**) :

- La durée médiane entre la transplantation rénale et le 1^e épisode de PNAG était de 142 jours (1^e - 3^e quartile : 38–516 jours),
- Une bactériémie était associée à l'épisode de PNAG dans 66 évènements (22.2%) et une IRA dans 207 évènements (69.7%),
- La nécessité d'un transfert en unité de soins intensifs (USI) survenait dans 10 évènements (3.4%) et l'utilisation d'amines vasopressives dans 5 évènements (1.7%),
- La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours (1^e - 3^e quartile : 4–11 jours) et la durée médiane d'antibiothérapie était de 14 jours (1^e-3^e quartile : 14–21 jours),
- Les PNAG associées aux soins représentaient près de la moitié des évènements (144 épisodes soit 48.5% au global et 76 épisodes soit 48.1% pour le 1^e épisode).

Tableau 2. Caractéristiques des pyélonéphrites aiguës du greffon			
		Données manquantes, n (%)	
Au moins un épisode de PNAG pendant le suivi		158	
Nombre total de PNAG		297	
Durée entre TR et 1e PNAG, jours (IQ)		142 (38-516)	
Caractéristiques des PNAG au total, n (%)			
Douleur du greffon		79 (26.60)	0 (0)
SFU du bas appareil		160 (53.87)	0 (0)
Fièvre		271 (91.25)	0 (0)
Leucocytose		187 (63.00)	0 (0)
Leucocyturie >103/ml		281 (94.61)	0 (0)
Bactériurie >104 UFC/ml		274 (92.26)	0 (0)
Bactériémie		66 (22.22)	1 (0.6)
Transfert en USI		10 (3.37)	0 (0)
Utilisation d'amines vasopressives		5 (1.68)	0 (0)
IRA		207 (69.70)	0 (0)
		Stade I	149 (50.17)
		Stade II	23 (7.74)
		Stade III	35 (11.78)
PNAG associées aux soins		144 (48.48)	0 (0)
Durée d'hospitalisation, jours (IQ)		6 (4-8)	0 (0)
Caractéristiques du 1e épisode de PNAG, n (%)			
Douleur du greffon		37 (23.41)	0 (0)
SFU du bas appareil		81 (51.27)	0 (0)
Fièvre		140 (88.60)	0 (0)
Leucocytose		102 (64.56)	0 (0)
Leucocyturie >103/ml		149 (94.30)	0 (0)
Bactériurie >104 UFC/ml		146 (92.41)	0 (0)
Bactériémie		42 (26.58)	1 (0.3)
Transfert en USI		7 (4.43)	0 (0)
Utilisation d'amines vasopressives		3 (1.90)	0 (0)
IRA		115 (72.78)	0 (0)
		Stade I	73 (46.20)
		Stade II	13 (8.23)
		Stade III	26 (16.46)
PNAG associées aux soins		76 (48.10)	0 (0)
Durée d'hospitalisation, jours (IQ)		6 (4-11)	0 (0)
Durée d'antibiothérapie, jours (IQ)		14 (14-21)	29 (9.7)

PNAG= pyélonéphrite aiguë du greffon ; TR = transplantation rénale ; IQ = interquartile

Lorsque l'on s'intéresse à l'écologie bactérienne des 297 épisodes de PNAG décrits dans notre cohorte (**Tableau 3**) :

- *Escherichia coli* était le germe le plus fréquemment impliqué (n=164/297, 55%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (n=39/297, 13.1%) et *Pseudomonas aeruginosa* (n=23/297, 7.4%),
- Le statut « MDR » de la bactérie responsable était retrouvé dans 141 épisodes de PNAG, soit

environ dans la moitié des cas (47.5 %),

Type de bactérie des épisodes de PNAG au total	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	164 (55.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39 (13.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (7.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	15 (5.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (4.1)
<i>Citrobacter freundii</i>	5 (1.6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (1.3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4 (1.3)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0.7)
<i>Hafnia alvei</i>	2 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0.7)
<i>Morganella Morganii</i>	1 (0.3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.3)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.3)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0.3)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (0.3)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.3)
Absence de bactérie retrouvée	18 (6.6)
Statut « MDR »	141 (47.5)

PNAG= pyélonéphrite aiguë du greffon, MDR = multidrug-resistant

3) Caractéristiques et complications urologiques chez les receveurs ayant présenté une pyélonéphrite aiguë du greffon

Concernant les caractéristiques et complications urologiques chez les receveurs ayant présenté au moins un épisode de PNAG (**Tableau 4**) :

- La présence d'anomalies urologiques pré-greffe était retrouvée chez près de la moitié des patients (44.9%),
- Un antécédent d'IU pré-greffe était retrouvé chez environ un tiers des patients (34.2%),
- L'anastomose chirurgicale réalisée était, dans la très grande majorité des cas, urétéro-vésicale (97.4%),
- Une antibioprophylaxie par Bactrim était le plus souvent administrée les 1^e mois post-

greffe selon notre protocole (95.6%), sauf en cas d'allergie connue ou de réaction apparaissant au décours de l'instauration,

- La présence d'une sonde JJ en post-greffe était présente chez la plupart des patients (90.5%), avec un délai d'ablation médian de 38 jours (1^e - 3^e quartile 31-56),
- Les complications urologiques les plus fréquentes en post-transplantation étaient la présence d'un hématome ou d'un lymphocèle post-opératoire (17.7% et 19% respectivement) et la présence d'un RVU (37.3%).

Tableau 4. Caractéristiques et complications urologiques chez les receveurs ayant présenté une pyélonéphrite aiguë du greffon.

	Receveurs PNAG+ (n=158)
Anomalies urologiques pré-greffe, n (%)	71 (44.94)
Lithiase	5 (7.04)
Néphropathie de reflux	15 (21.13)
Uropathie malformative	10 (14.08)
Pathologie du bas-appareil	8 (11.27)
Maladies kystiques rénales	33 (46.48)
Antécédents d'infections urinaires pré-greffe, n (%)	54 (34.18)
Type d'anastomose, n (%)	
Urétéro-vésicale	154 (97.45)
Urétéro-pyélique	2 (1.27)
Urétéro-Bricker	2 (1.27)
Antibioprophylaxie par Bactrim, n (%)	151 (95.57)
Présence d'une sonde JJ en post-greffe, n (%)	143 (90.51)
Délai d'ablation de la sonde JJ, jours (IQ)	38 (31.00-56.00)
Pose de pyélostomie, n (%)	32 (20.25)
Infection de la loge du greffon, n (%)	6 (3.80)
Hématome post-opératoire, n (%)	28 (17.72)
Lymphocèle, n (%)	30 (19.00)
Urinome, n (%)	10 (6.33)
Fistule urinaire, n (%)	9 (5.70)
Sténose urétérale, n (%)	22 (13.92)
Reflux vésico-urétéral, n (%)	59 (37.34)
Traitement par Macroplastique	48 (30.38)
Chirurgie de Reflux	14 (8.86)

PNAG= pyélonéphrite aiguë du greffon.

III. Critère de jugement principal : caractérisation des PNAG causées par des

bactéries à statut « multidrug-resistant » et impact sur la survie du greffon

1) Comparaison des groupes de pyélonéphrite causées par des bactéries à statut

« MDR » versus « non-MDR »

Lorsque l'on compare les PNAG causées par des bactéries à statut « MDR » *versus* « non-MDR » (**Tableau 5**), les épisodes à statut « MDR » :

- Surviennent plus précocement (149 jours versus 344 jours, $p < 0.001$),
- Sont plus souvent liées aux soins (57.4% versus 4.4%, $p = 0.005$),
- Surviennent chez des receveurs plus âgés (56.7 versus 52 ans, $p = 0.006$) et plus souvent de sexe masculin (46.1 versus 32.1%, $p = 0.018$),
- Leur proportion semble être plus importante pour les 1^e et 2^e épisodes de PNAG en comparaison au 3^e épisode ou plus, mais sans atteindre la significativité (80.1% versus 71.8%, $p = 0.123$).

Tableau 5. Comparaison entre les groupes PNAG à bactéries à statut « MDR » versus « non-MDR »

		MDR (n=141)	Non-MDR (n=156)	p-value
Durée entre la TR et le 1 ^e épisode de PNAG, jours (RIQ)		149 (62-528)	344 (136-992)	< 0.001
PNAG liée aux soins (%)		57.4	40.4	0.005
Age du receveur (années), médiane (RIQ)		56.7 (43.3-64.9)	52 (39.7-60.5)	0.006
Receveur de sexe masculin (%)		46.1	32.1	0.018
Nombre d'épisodes de PNAG (%)				0.123
	≤ 2 épisodes	80.1	71.8	
	≥ 3 épisodes	19.9	28.2	

2) Impact de la résistance sur la survie du greffon censurée pour le décès

Au total, 236 pertes de greffon sont survenues chez les 1480 patients, parmi lesquels 22 ont présenté au moins un épisode de PNAG.

Les taux de survie greffon censurée pour le décès à 5 et 10 ans de suivi respectivement étaient de 85.3% (IC 95% : 83.0–87.7%) et 75.6% (IC 95% : 71.1–80.1%).

Pour rappel, dans notre précédent travail sur la même cohorte (58), nous avons mis en évidence, en analyse multivariée par modèle de Cox, que la PNAG en tant qu'exposition dépendante du temps était indépendamment associée à un risque augmenté de perte de greffon (HR = 1.66; IC 95% : 1.05–2.64, $p < 0.03$), et ce dès le 1^e épisode de PNAG et quel que soit le moment en post-transplantation.

Parmi les 158 premiers épisodes de PNAG, 76 sont dus à des bactéries à statut « MDR », soit environ la moitié des épisodes (48.1%). En analyse multivariée par modèle de Cox, lorsque l'on évalue l'impact du statut « MDR » des épisodes de PNAG sur la survie du greffon censurée pour le décès, on note un risque majoré de perte de greffon (HR = 2.11 ; IC 95% 1.19 – 3.73, p = 0.01) (**Tableau 6**).

Tableau 6. Analyse multivariée (modèle de Cox) pour la survie greffon censurée pour le décès

	Survie greffon censurée pour le décès	
	HR en multivarié [95%CI]	p-value
PNAG (1 ^e épisode), effet global (n = 158)	1.66 [1.05 - 2.64]	0.03
PNAG à bactérie à statut « MDR » (n = 76)	2.11 [1.19 – 3.73]	0.01
PNAG à bactérie à statut « non MDR » (n = 82)	1.49 [0.73 – 3.05]	0.28
PNAG sans bactériémie	1.43 [0.81 - 2.54]	0.22
PNAG avec bactériémie	2.07 [0.96 - 4.46]	0.06
PNAG sans IRA	1.57 [0.64 - 3.86]	0.32
PNAG avec IRA	1.69 [1.01 - 2.85]	0.05
Receveur de sexe masculin	1.47 [1.11 - 1.96]	0.01
Retransplantation	1.50 [1.09 - 2.08]	0.01
Age du receveur (par an)	0.99 [0.98 - 1.01]	0.24
Durée d'attente en dialyse	1.07 [1.04 - 1.10]	< 0.01
Age du donneur (par an)	1.02 [1.01 - 1.03]	< 0.01
Statut de donneur		
Vivant	Ref	
Décédé en ME de cause vasculaire	2.12 [1.01 - 4.48]	0.05
Décédé en ME de cause non vasculaire	1.30 [0.61 - 2.78]	0.49
Décédé après arrêt circulatoire	3.27 [1.32 - 8.10]	0.01
Temps d'ischémie froide (par heure)	1.00 [0.98 - 1.02]	0.99
IMC du receveur (par kg/m ²)	1.03 [1.00 - 1.06]	0.07

PNAG= Pyélonéphrite du greffon; ME = mort encéphalique ; IMC = indice de masse corporelle, MDR = multidrug-resistant, MDR = multidrug-resistant

IV. Evolution de l'écologie bactérienne et des pratiques professionnelles

1) Evolution de l'écologie bactérienne en post-greffe au cours du temps

Au cours du temps, *E.Coli* reste toujours le germe responsable des épisodes de PNAG de manière prédominante. Néanmoins, la proportion de *P.aeruginosa* et d'*Enterobacter cloacae* est plus importante en début de greffe et décroît au cours du temps (15.6% des épisodes avant 3 mois, 1.9% après 36 mois et 6.5% avant 3 mois, 1.9% après 36 mois respectivement), à l'inverse de *E.Coli* (42.9% des épisodes avant 3 mois, 71.7% après 36 mois) (**Figure 3a**).

En début de greffe, on retrouve donc plus de bactéries de spectre « nosocomial » comme le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Enterobacter cloacae* mais l'*E.Coli* reste majoritaire et augmente en proportion au cours du temps en post-transplantation.

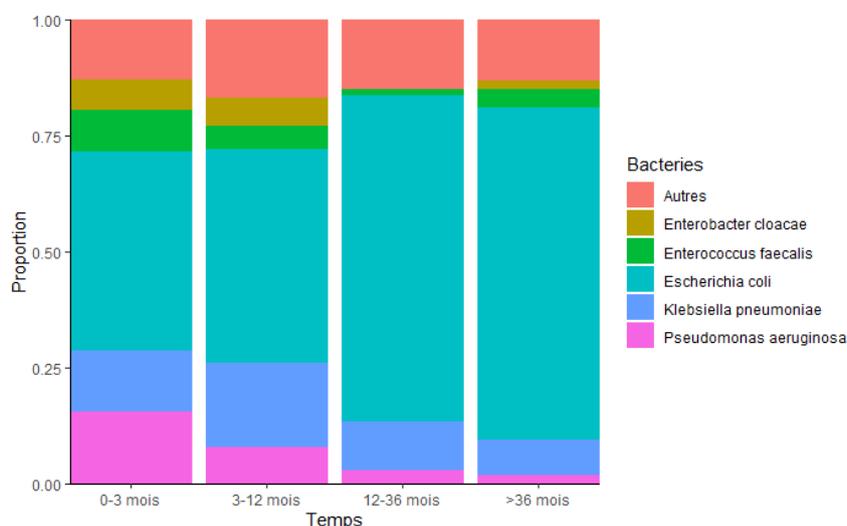


Figure 3 : proportion des différentes bactéries responsables des épisodes au cours du temps

2) Evolution de la résistance bactérienne en post-greffe au cours du temps

La proportion de bactéries à statut « MDR » est beaucoup plus importante en début de greffe (62.3% avant 3 mois) et décroît au cours du temps en post-transplantation (32.1% après 36 mois) (**Figure 4**).

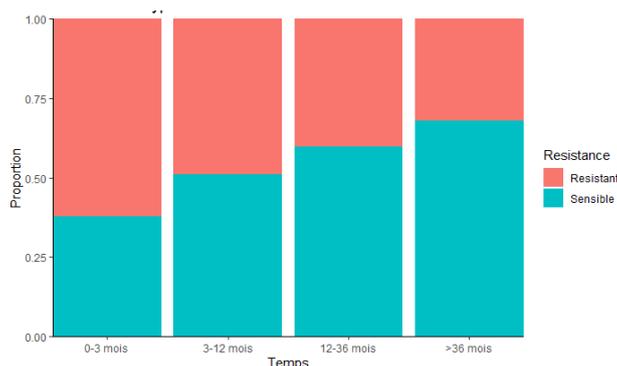


Figure 4 : proportion de bactéries selon leur statut MDR / Sensible au cours du temps

En ce qui concerne la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) (**Figure 5A**), aux fluoroquinolones (**Figure 5B**) et au Bactrim (**Figure 5C**) autrement dits aux antibiotiques usuels de 1^e intention, celle-ci est plus fréquente en début de greffe et décroît au cours du temps (résistance avant 3 mois *versus* après 36 mois respectivement de 48.1 *versus* 11.3%, 57.1% *versus* 24.5% et 77.9% *versus* 30.2%).

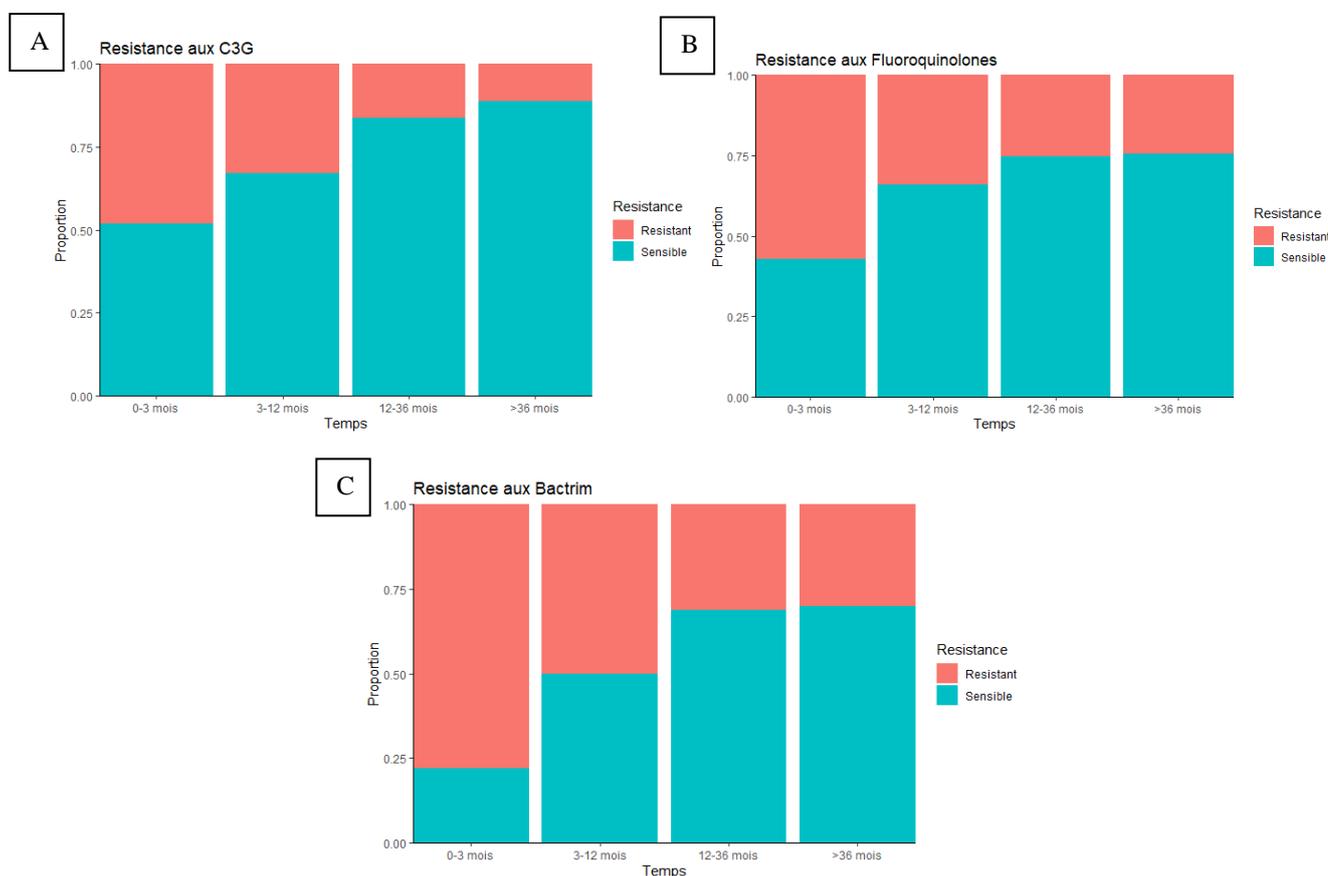


Figure 5 : Evolution de la résistance bactérienne en fonction du délai post-greffe pour les antibiothérapies recommandées en première intention en cas de PNAG
(A) résistance aux C3G, (B) résistance aux Fluoroquinolones, (C) résistance au Bactrim

L'évolution des résistances aux autres classes d'antibiotiques fréquemment utilisées (Augmentin, Tazocilline, Céfépime, Ceftazidime, Carbapénèmes) est disponible en **Annexe 1**.

3) Gestion de l'antibiothérapie en post-greffe au cours du temps

a) Antibiothérapie probabiliste

Dans notre cohorte, l'antibiothérapie probabiliste était majoritairement représentée par l'utilisation de céphalosporines, peu importe le moment de la greffe, mais leur proportion d'utilisation augmente au cours du temps (45.5% avant 3 mois, 64.2% après 36 mois). A

l'inverse, les pénicillines anti-pseudomonas et anti-BLSE sont plus utilisées en début de greffe puis leur utilisation diminue au cours du temps (19.5% avant 3 mois, 9.4% après 36 mois).

(Figure 6A).

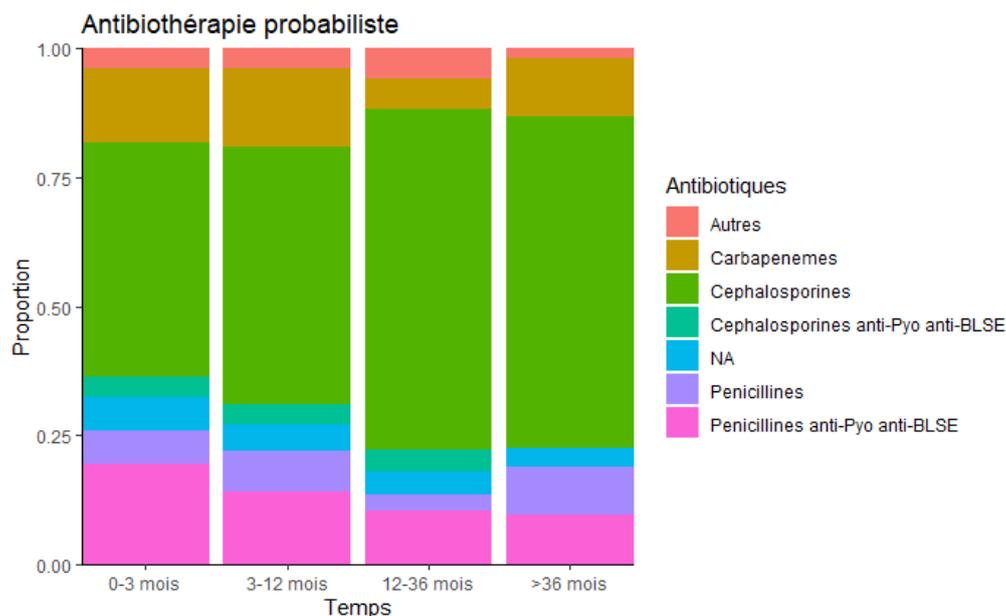


Figure 6A : antibiothérapie probabiliste au cours du temps

b) Antibiothérapie adaptée

Concernant l'antibiothérapie secondairement adaptée aux données de l'antibiogramme, le Bactrim semble être peu utilisé (au maximum 7% des antibiothérapies adaptées utilisées entre 12 et 36 mois). Les C3G orales ont une grande place au sein de nos pratiques lilloises, peu importe le moment en post-greffe (entre 15 et 21% des antibiothérapies adaptées selon le délai post-greffe). Les carbapénèmes, les pénicillines anti-pseudomonas et anti-BLSE et les céphalosporines anti-pseudomonas et anti-BLSE sont plus utilisées en début de greffe (14.3% avant 3 mois *versus* 5.6% après 36 mois, 10.4% avant 3 mois *versus* 3.7% après 36 mois, 5.2% avant 3 mois *versus* 0% après 36 mois respectivement). L'utilisation des C3G en intraveineux (IV) reste assez stable dans le temps (de 15 à 20.9% en fonction du délai post-greffe) ainsi que celui des fluoroquinolones (de 11% à 15.1%). L'utilisation des pénicillines standards augmente au cours du temps (14.3% avant 3 mois, 33.9% après 36 mois) (Figure 6B).

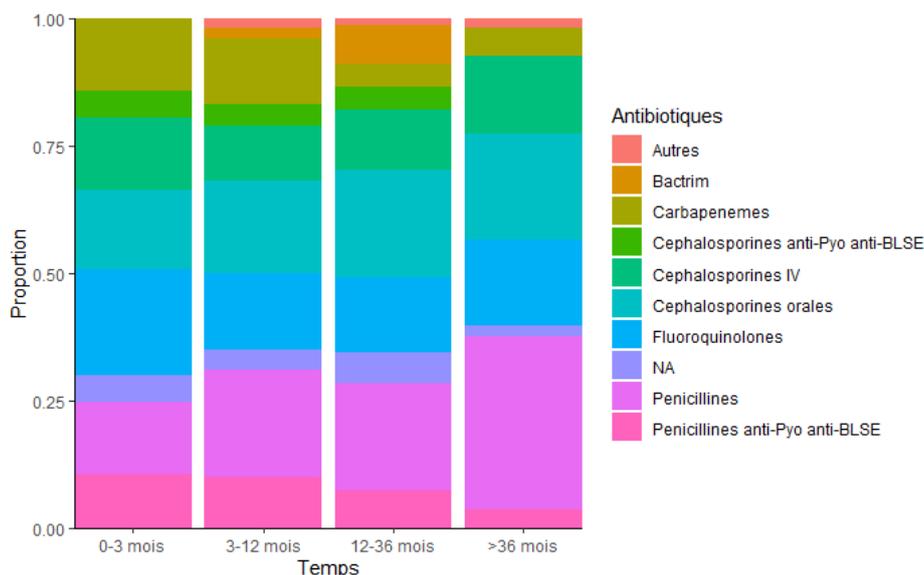


Figure 6B : antibiothérapie adaptée au cours du temps

c) Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste

On remarque qu'en début de greffe, l'antibiothérapie probabiliste n'est fréquemment pas active sur la bactérie responsable de l'épisode, et cet effet diminue avec le temps (non efficace dans les 3 premiers mois pour 20.7% des cas versus 1.9% après 36 mois) (**Figure 7**).

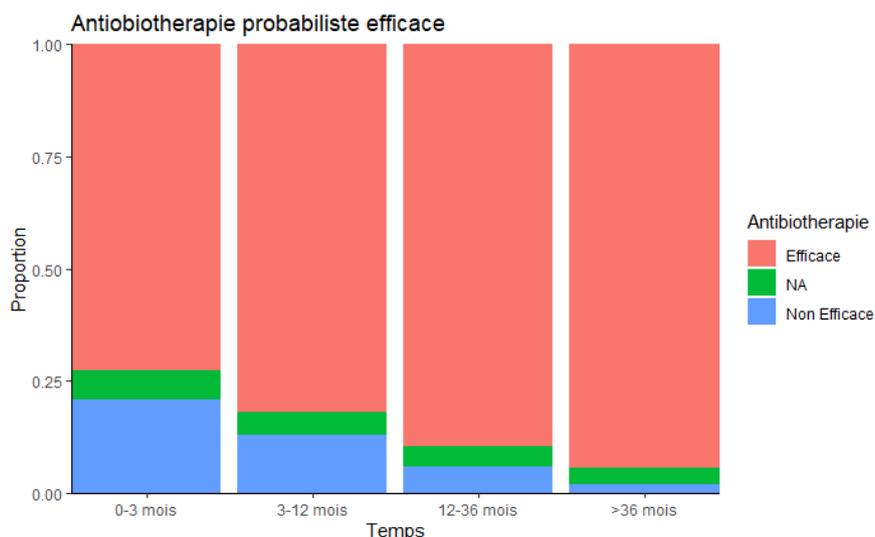


Figure 7 : Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste

4) Comparaison des groupes pyélonéphrites causées par des bactéries sensibles aux C3G versus résistantes aux C3G

Afin d'expliquer cette disparité d'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste et notamment aux C3G, nous avons comparé les caractéristiques des PNAG causées par des bactéries sensibles aux C3G versus résistantes aux C3G (**Tableau 7**). Les épisodes de PNAG à bactéries résistantes aux C3G :

- Surviennent plus précocement (médiane de 123 jours versus 352 jours, $p < 0.001$),
- Sont plus souvent liées aux soins (70.1% versus 39.5%, $p < 0.001$),
- Surviennent chez des receveurs plus âgés (médiane de 59 versus 51.4 ans, $p < 0.001$),
- Surviennent plus souvent chez des receveurs de sexe masculin (59.8 versus 30%, $p < 0.001$),
- Leur proportion est plus importante lors des 1^e et 2^e épisodes de PNAG en comparaison au 3^e épisode ou plus (85.1 versus 71.9 %, $p = 0.024$).

Tableau 7. Comparaison entre les groupes pyélonéphrites à bactéries sensibles aux C3G versus résistantes aux C3G

		Sensibles (n=210)	Résistantes (n=87)	p-value
Durée entre la TR et le 1 ^e épisode de PNAG, jours (RIQ)		352 (129-1025)	123 (34-302)	< 0.001
PNAG liée aux soins (%)		39.5	70.1	< 0.001
Age du receveur (années), médiane (RIQ)		51.4 (38.1-60.5)	59 (52.2-68.2)	< 0.001
Receveur de sexe masculin (%)		30.0	59.8	< 0.001
Nombre d'épisodes de PNAG (%)				0.024
	≤ 2 épisodes	71.9	85.1	
	≥ 3 épisodes	28.1	14.9	

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Escherichia coli est le germe le plus fréquemment impliqué, suivi de *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* dans notre cohorte. Le statut « MDR » de la bactérie responsable est retrouvé dans environ la moitié des épisodes.

La présence d'anomalies urologiques pré-greffe est retrouvée chez près de la moitié des receveurs ayant présenté une PNAG, un antécédent d'IU pré-greffe est retrouvé chez environ un tiers de ces receveurs.

Les épisodes à statut « MDR » ou résistant aux C3G surviennent plus précocement en post-greffe, sont plus souvent liées aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin.

La survie greffon censurée pour le décès est moins bonne en cas de PNAG causées par des

bactéries avec statut « MDR ».

En début de greffe, on retrouve plus de bactéries de spectre « nosocomial » et de bactéries à statut « MDR » ou résistantes aux antibiotiques usuels (C3G, Bactrim, Fluoroquinolones). On remarque qu'en regard, l'antibiothérapie probabiliste est plus fréquemment non active sur la bactérie responsable en début de greffe, et cet effet diminue avec le temps.

II. Comparaison de nos résultats avec la littérature

1) Incidence de la pyélonéphrite aiguë du greffon, écologie bactérienne et résistance

La proportion de receveurs souffrant de PNAG dans notre cohorte est de 10.67%, ce qui est comparable à la majorité des autres études ou registres (15,24–28,30,31,57). De plus, la 1^e année (voir les 6 premiers mois) est la période la plus pourvoyeuse de PNAG, comme retrouvée dans la littérature (24,26–28,57) (médiane entre transplantation et 1^e épisode dans notre étude à 142 jours), en lien avec le contexte post-opératoire et le traitement d'induction.

Une bactériémie est présente dans 22.2% de nos épisodes de PNAG, ce qui est comparable à ce qui a été rapporté dans la revue de Coussement et al. (19–45%) (18).

Les PNAG associées aux soins représentaient près de la moitié des évènements, ce qui concorde avec le fait que le contact avec le milieu hospitalier et la présence de matériel endo-urinaire sont des facteurs déterminants de PNAG (45).

L'écologie bactérienne est propre à chaque service. Néanmoins, dans notre travail, *Escherichia Coli* est le germe le plus souvent responsable, suivi de *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* comme retrouvé dans d'autres études de cohorte (15,28,30,55,63). Néanmoins, la proportion d'*Enterococcus species* est moins importante dans notre étude que dans d'autres (30,56,64–67).

En début de greffe, on retrouve plus de bactéries de spectre « nosocomial » comme le *Pseudomonas aeruginosa* ou l'*Enterobacter cloacae*, avec une résistance aux antibiotiques usuels. Cette résistance marquée en début de greffe est retrouvée dans d'autres études, notamment avec un taux de résistance au TMP-SMX plus élevé lors de son utilisation dans les

1^e mois post-transplantation en tant qu'antibioprophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* (28,66,68), et un taux de résistance également plus élevé aux fluoroquinolones en début de greffe (68). Néanmoins, peu de données existent dans la littérature sur l'évolution au cours du temps de l'écologie bactérienne et des résistances.

Le statut « MDR » de la bactérie responsable est retrouvé dans environ la moitié des épisodes de PNAG, ce qui s'approche de ce qui a été retrouvé chez certains auteurs (15,40,55) mais ce qui est tout de même supérieur à d'autres études (cependant plus anciennes que la nôtre) (46,48). A noter que les définitions de la multirésistance sont multiples et nous avons décidé d'utiliser pour notre part une définition standardisée (62).

Les épisodes à statut « MDR » ou résistant aux C3G surviennent plus précocement en post-greffe, sont plus souvent liées aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin. Le caractère plus précoce, l'association avec la présence de matériel endo-urinaire et une plus longue durée d'hospitalisation a été précédemment décrit par Brizendine et al. (45). Le fait que les receveurs développant une PNAG à germes résistants soient plus âgés peut s'expliquer par des hospitalisations plus fréquentes avec l'âge du fait d'une plus grande fragilité et de plus nombreuses comorbidités. Pour le sexe masculin, ceci peut potentiellement s'expliquer par l'existence d'une prostatite parfois associée à la PNAG, nécessitant une antibiothérapie plus prolongée et la difficulté à stériliser de potentiels foyers infectieux latents type abcès prostatique, menant à un développement des résistances.

Nous n'avons pas analysé l'association entre récurrence et statut « MDR » des épisodes mais ceci a été démontré dans certaines études (15,29,30,33).

2) Impact de la résistance sur la survie du greffon

En analyse multivariée par modèle de Cox, lorsque l'on évalue l'impact du statut « MDR » des épisodes de PNAG sur la survie du greffon censurée pour le décès, on note un risque majoré de perte de greffon.

Les études s'étant intéressées à l'impact du statut « MDR » des PNAG sur la survie du greffon sont peu nombreuses. Bodro et al. ont décrit une moins bonne fonction du greffon en cas de

PNAG causées par des bactéries résistantes, en ayant utilisé la même définition pour la résistance que nous, mais sans atteindre une différence statistiquement significative (55). Linares et al. montraient une association des infections en général du TR dues à des bactéries multirésistantes avec une moins bonne survie du greffon et des patients sur un critère combiné (46). Varotti et al. décrivaient également une moins bonne survie des patient et des greffons en cas d'infections à *K.pneumoniae* résistant aux carbapénèmes (59). Britt et al. ne décrivaient quant à eux pas d'association entre IU dues à des BGN à statut « MDR » et une perte du greffon (29). Ces études ont néanmoins des définitions variables de la résistance bactérienne et ne prennent pas en considération uniquement les IU ou PNAG ce qui les rendent peu comparable à notre étude.

Pour expliquer le caractère plus péjoratif des PNAG à bactéries multirésistantes, on peut imaginer qu'il s'agisse d'infections plus difficiles à traiter et nécessitant parfois l'utilisation d'agents néphrotoxiques (49). Par ailleurs, des études in vitro ont trouvé des facteurs de virulence spécifiques (tels que les fimbriae pour *E.Coli*) pouvant contribuer à la détérioration de la fonction du greffon chez les TR (19). Il serait donc intéressant de réaliser de futures études permettant de clarifier les facteurs de virulence des bactéries multirésistantes.

3) Sonde double J et complications urologiques post greffe

La présence d'une sonde JJ en post-greffe était présente chez 90.5% des receveurs ayant présenté une PNAG, avec un délai d'ablation médian de 38 jours. Ce délai d'ablation est un peu tardif par rapport aux recommandations préconisant un retrait avant 4 semaines (13).

Les complications urologiques les plus fréquentes chez les receveurs ayant présenté une PNAG en post-transplantation étaient la présence d'un hématome ou d'un lymphocèle post-opératoire (17.7% et 19% respectivement) et la présence d'un RVU (37.3%). Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la proportion de ces complications urologiques en post-transplantation et à notre connaissance, aucune étude ne rapporte de chiffres détaillés dans une population de TR ayant présenté une PNAG. Parekh et al. décrivent un taux de complications urétérales en transplantation rénale de 0.9 à 9.2% et de lymphocèle nécessitant un traitement de 5.9 à 8% mais ces chiffres varient en fonction du centre et du type de

population étudiée (69). Concernant le RVU, environ la moitié des patients présentant des IU récurrentes bénéficiant d'une cysto-urétrographie présente cette anomalie (16), ce qui concorde avec nos résultats.

Nos taux de complications urologiques dans la population des TR ayant présenté une PNAG sont importants mais n'ont pas été comparés à une population de TR ne présentant pas de PNAG. Néanmoins, la comparaison d'une population avec antécédent de PNAG *versus* sans PNAG est à éviter, la PNAG se développant chez une seule et même population au cours du temps (événement dépendant du temps) comme expliqué plus longuement dans notre précédente étude (58). Ces complications urologiques (ne permettant parfois pas un bon drainage des urines et nécessitant régulièrement une intervention chirurgicale ou endoscopique) pourraient donc être un facteur favorisant la survenue de PNAG.

4) Prise en charge des pyélonéphrites aiguës du greffon

Nous avons expliqué en introduction que la prise en charge des PNAG n'était pas consensuelle et qu'en France, les données de la SPILF sont une aide à la prise en charge, à adapter à la population des transplantés entrant dans la définition des « IU à risque de complication ».

Il existe tout de même les KDIGO de 2009 (70) qui recommandent de traiter les PNAG systématiquement en hospitalisation avec une antibiothérapie initialement intra-veineuse puis décrétementée si possible selon les résultats microbiologiques, pour une durée de 14 jours. Selon les dernières guidelines de *L'American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*, pour les patients présentant une forme sévère, une bêta-lactamine anti-pseudomonas (telle que céfépime, pipéracilline-tazobactam, ou une carbapénème) peut être justifiée. En cas d'infection sévère tel qu'un choc septique, l'option d'une réduction / interruption de l'immunosuppression doit également être envisagée. Une imagerie de l'appareil génito-urinaire est justifiée en cas d'infection sévère pour exclure la progression vers un abcès rénal ou une pyélonéphrite emphysémateuse ou une obstruction urinaire due à une néphrolithiase ou à une sténose au niveau de l'anastomose urétéro-vésicale nécessitant une prise en charge multidisciplinaire (urologues, radiologues...). Pour les patients stables avec forme légère, l'antibiothérapie probabiliste peut être une C3G. Le choix empirique d'un antibiotique doit tenir

compte des antécédents d'organismes résistants du patient. Une fois que l'antibiogramme est disponible, un antibiotique à spectre le plus étroit possible doit être utilisé pour compléter le traitement pour une durée de 14 à 21 jours. L'antibiothérapie doit être prolongée jusqu'à obtention d'un drainage adéquat d'un abcès ou d'un geste urologique si nécessaire (13).

On trouve également d'autres conseils de prise en charge dans la littérature :

- Le retrait ou le remplacement d'instruments dans les voies urinaires tels que les cathéters urétraux et les stents urologiques est recommandé (21).
- Pour les PNAG récurrentes, en l'absence d'études randomisées, la durée de traitement doit être individualisée et guidée par la sévérité des épisodes, son impact sur la fonction du greffon et la réponse à l'antibiothérapie (16). Certains auteurs recommandent une durée d'antibiothérapie prolongée (4-6 semaines) dans les cas d'IU récidivantes au même pathogène (21,71).
- Dans le cadre des PNAG causées par des bactéries à statut « MDR », la Tazocilline et les carbapénèmes sont souvent utilisées. Il est parfois réalisé une combinaison de plusieurs antibiotiques (10,12).

Lorsque l'on compare nos résultats à ces conseils de prise en charge :

- Notre durée médiane d'antibiothérapie est de 14 jours, ce qui est concordant avec les règles de bonne pratique.
- L'antibiothérapie probabiliste est majoritairement représentée par l'utilisation de céphalosporines, peu importe le moment de la greffe, mais leur proportion d'utilisation augmente au cours du temps. Les pénicillines anti-pseudomonas et anti-BLSE sont plus utilisées en début de greffe. Cette antibiothérapie est concordante avec les recommandations de Goldman et al. (13). A noter que nous n'avons pas évalué le choix de l'antibiothérapie selon la gravité du tableau clinique ou les ECBU antérieurs à l'épisode de PNAG.
- Concernant l'antibiothérapie secondairement adaptée aux données de l'antibiogramme, le Bactrim semble être peu utilisé. Pourtant, le Bactrim est un antibiotique de choix pour

le relai de l'antibiothérapie après réception de l'antibiogramme selon les recommandations en population générale (60). Les données pour le TR ne précisent que de décrétement si possible l'antibiothérapie sans préciser les molécules à privilégier (13). Les C3G orales ont une grande place au sein de nos pratiques lilloises peu importe le moment en post-greffe. Elles sont recommandées par la SPILF au même titre que les quinolones ou le Bactrim en relai, s'il existe une résistance à l'Amoxicilline (60). Mais chez le TR, cette attitude n'a pas été évalué à notre connaissance et nécessiterait de plus amples investigations sur l'efficacité des C3G orales dans les PNAG. L'utilisation des fluoroquinolones est moindre par rapport aux C3G orales dans notre cohorte, même s'il s'agit également d'un antibiotique préférentiel pour le relai (60). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il est nécessaire de préserver leur utilisation et de ne les utiliser que s'il n'y a pas eu d'administration préalable dans les 6 derniers mois d'après les recommandations en population générale (60).

- On remarque qu'en début de greffe, l'antibiothérapie probabiliste est fréquemment non active sur la bactérie responsable de l'épisode. Ceci peut s'expliquer par l'incidence plus importante des germes nosocomiaux et multirésistants dans ce délai post-greffe. Il a été démontré dans la littérature qu'un traitement empirique inapproprié des bactériémies dues à des bactéries multirésistantes aggravait la mortalité chez les transplantés d'organe solide. Il est donc important de connaître l'écologie bactérienne et la résistance locale pour initier une antibiothérapie probabiliste adéquate et éviter une surmortalité (72–74).

III. Forces et limites de notre étude

Concernant les forces de notre étude : elle a été réalisée sur un large panel de transplantés rénaux et sur une longue durée de suivi. Par ailleurs, nous avons utilisé une définition objective et standardisée de la PNAG et du statut « MDR » permettant d'éviter un biais de classement. Nous avons modélisé la PNAG comme une variable dépendante du temps ce qui nous a permis de démontrer son caractère défavorable en termes de survie greffon avec un sur-risque pour

les PNAG à bactéries multirésistantes. Nous avons également étudié de manière chronologique l'évolution de l'écologie bactérienne au cours du temps et évaluer en regard nos pratiques en terme d'antibiothérapie, ce qui ne semble pas avoir été déjà décrit dans la littérature.

Nos résultats doivent tout de même être interprétés avec certaines précautions. Premièrement, la nature rétrospective de l'étude pourrait être associée à un biais d'information mais nous avons essayé de recueillir la totalité des épisodes de PNAG, y compris ceux traités en dehors du CHRU. Notre étude étant par ailleurs monocentrique, les résultats pourraient être difficilement généralisables à d'autres centres utilisant des protocoles différents en termes d'immunosuppression, d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie et présentant une écologie bactérienne qui leur est propre. De plus, nous n'avons pas décrit l'adhérence au traitement antibiotique après la sortie d'hospitalisation, nos données étant extraites de dossiers médicaux informatisés. Nous n'avons pas non plus pu évaluer les données de PNAG fongiques, aucun de nos épisodes n'étant dû à ce type de micro-organismes.

IV. Comment améliorer la prise en charge et la prévention de la pyélonéphrite aiguë du greffon ?

Afin d'éviter les conséquences néfastes à long terme de la PNAG sur le greffon que nous avons précédemment décrits, l'accent doit être mis sur la prise en charge des épisodes qui doit être la plus adaptée possible, ainsi que sur la prévention des épisodes ou de leur récurrence.

1) Proposition d'antibiothérapie en fonction du délai post-greffe et des caractéristiques du transplanté présentant un épisode de pyélonéphrite

Nous avons détaillé antérieurement les modalités de prise en charge des épisodes de PNAG qui sont faiblement développés dans la littérature avec peu de recommandations spécifiques aux TR.

Nous nous sommes aperçus dans notre étude que l'antibiothérapie probabiliste était non efficace dans environ 20% des cas dans les 3 1^{er} mois de greffe (puis cet effet diminue avec le temps pour atteindre environ 2% après 3 ans). Par ailleurs, certaines caractéristiques telles que

le sexe masculin, un âge plus avancé, le nombre d'épisode de PNAG et le caractère associé aux soins sont associés au statut « MDR » ou a minima « résistant aux C3G ».

Au vu de nos résultats, nous proposons donc d'éviter les C3G IV et d'utiliser préférentiellement un antibiotique à visée anti-pseudomonas ou anti-BLSE en cas de PNAG survenant :

- dans les 3 1^e mois post-greffe,
- chez le sujet âgé ou de sexe masculin,
- en cas de 1^e ou 2^e épisode de PNAG,
- en cas de PNAG associée aux soins,

Dans les autres situations, les C3G IV resterait l'antibiothérapie probabiliste de choix.

N'ayant pas évalué l'antibiothérapie en fonction de la présence de bactéries multirésistantes antérieurement à l'épisode actuel (de type colonisation à BLSE par exemple) ni de la gravité du tableau initial devant le très faible nombre d'épisodes dans notre cohorte ayant nécessité l'utilisation d'amines vasopressives / un transfert en USI, nous préconisons de suivre les recommandations habituelles de la SPILF dans ces cas de figures (60).

Une des questions qui reste néanmoins en suspens est celle de la durée optimale d'antibiothérapie chez le TR. A défaut d'essais randomisés, nous proposons de rester sur une durée d'antibiothérapie de 14 jours, ce qui semble être fait dans la majorité des équipes. Pour répondre à cette question et évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie de plus courte durée, un essai randomisé comparant une durée de 7 versus 14 jours dans les PNAG du TR est en cours de préparation en France (18).

2) Cathétérisme des voies urinaires

Une augmentation de l'incidence des IU, y compris des PNAG, a été observée chez les receveurs subissant la mise en place d'un stent urétéral (26).

Alors que le retrait tardif de la sonde urétérale après transplantation rénale augmente considérablement les taux d'IU symptomatiques, en particulier après 6 semaines, le retrait précoce expose à un risque accru de fistule ou de sténose urétérale (75).

Les directives actuelles recommandent de limiter le positionnement des cathéters et des stents pendant une période de quatre semaines après la transplantation rénale et de discuter son

ablation plus précoce entre 2 et 4 semaines si une IU sévère survient selon une balance bénéfique/risque (13). Une récente revue et méta-analyse d'essais randomisés a comparé l'ablation de la sonde double J avant 14 jours versus après 14 jours et décrivait que le retrait précoce pourrait être associée à une réduction des taux d'IU et étonnamment de sténose urétérale (76). Dans un essai contrôlé et randomisé récent, le retrait précoce à 5 jours versus tardif à 6 semaines est associé à une diminution significative de l'incidence des IU mais sans différence significative concernant les IU symptomatiques (77). En cas de greffe à donneur vivant, Liu et al. ont comparé un retrait précoce à une semaine versus tardif à 4 semaines qui semblait réduire le risque d'IU sans majorer le risque de complications mécaniques urétérales (78). Ces résultats sont concordants avec 2 autres méta-analyse réalisées sur l'ensemble de la population de TR : <7 jours versus > 7 jours (79) et < 3 semaines versus > 3 semaines (80). D'autres études randomisées semblent nécessaires, en utilisant une définition standardisée des IU symptomatiques et sans prendre en compte les BA pour définir la durée optimale de retrait selon une balance bénéfique/risque (risque d'IU *versus* risque de complications urologiques post-chirurgicales).

L'utilité potentielle d'une antibioprophylaxie systématique ou temporaire (c'est-à-dire lors de l'insertion et du retrait de cathéters urinaires) a déjà été abordée (18,64), mais aucun avantage clair n'a été démontré. Sur ce point, un essai clinique randomisé récent a démontré que l'utilisation péri-opératoire de fosfomycine était sûre et efficace pour réduire l'incidence des IU symptomatiques (81). Une autre étude montrait qu'une prophylaxie par Ciprofloxacine un jour avant et le jour du retrait du cathéter diminuait l'incidence des IU de 40% (82). A l'inverse, Lee et al. décrivait que l'utilisation d'une antibioprophylaxie lors du retrait (généralement une fluoroquinolone) n'était pas associée à une diminution de l'incidence des IU (83). Les données ne semblent donc pas consensuelles.

3) Recherche d'anomalies des voies urinaires

a) Avant la greffe

Il est important d'effectuer un screening des complications urologiques pouvant compromettre les résultats de la greffe. Power et al. (84) propose un algorithme à cet effet (cf ci-dessous).

A noter dans notre cohorte la présence d'anomalies urologiques pré-greffe chez près de la moitié des receveurs ayant présenté une PNAG et un antécédent d'IU pré-greffe chez environ un tiers de ces receveurs, marquant l'importance de ces facteurs prédisposants dans la survenue de PNAG après transplantation.

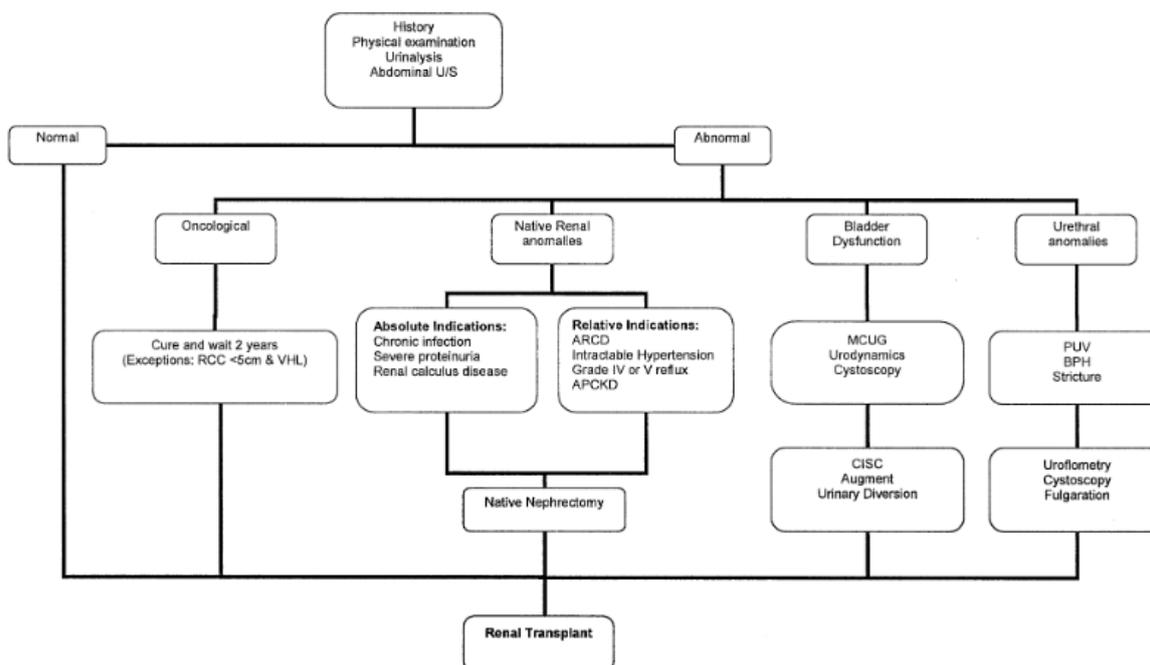


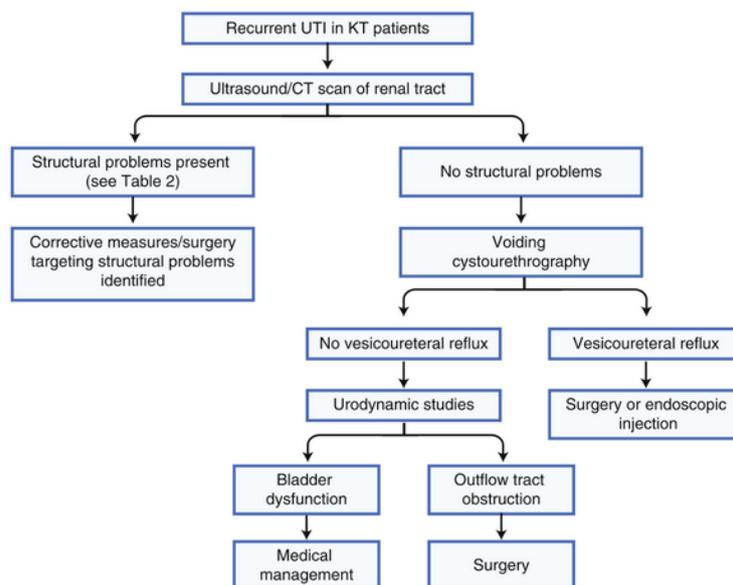
Fig 1. Summary of pretransplant urological investigation and intervention. VHL, von Hippel-Lindau; ARCD, acquired renal cystic disease; APCKD, adult polycystic kidney disease; MCUG, micturating cystourethrogram; CISC, clean intermittent self-catheterization; PUV, posterior urethral valves; BPH, benign prostatic hyperplasia.

b) Après la greffe

Après la greffe, un RVU est fréquemment retrouvé chez les TR (environ la moitié des patients présentant des IU récurrentes bénéficiant d'une cysto-urétrographie) en raison de l'absence de sphincter entre l'uretère transplanté et la vessie native. Sa probabilité augmente au fil du temps en post-transplantation (16). L'existence de cette anomalie peut mener au développement de cicatrices rénales (50). Dans notre étude, il était recherché en cas de PNAG récurrente est retrouvé dans environ 37% des cas. Il était ensuite traité par injection de macropastique dans 30% des cas +/- par chirurgie en cas d'échec dans environ 8% des cas.

La recherche systématique de RVU ou de complications des voies urinaires basses n'est actuellement pas recommandée, la seule exception étant les patients présentant une IU récurrente (14,16). Les IU récurrentes doivent être rapidement examinées afin d'exclure l'existence d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires telles qu'une obstruction, une sténose, un RVU, des lithiases, une vessie neurologique ou des kystes

complexes par un examen méticuleux comprenant des études d'imagerie des voies urinaires, une cystoscopie, un cystogramme et d'autres techniques urodynamiques si nécessaire. Les modifications anatomiques doivent être corrigées si possible, car cette action a été associée à une résolution des récurrences (36). Mitra et al. (16) ont proposé un algorithme de prise en charge des IU récurrentes présenté ci-dessous :



Néanmoins, devant l'impact dès un 1^e épisode de PNAG décrit dans notre précédente étude (58), la question doit être soulevée d'être plus pro-actifs dans la recherche de ces facteurs prédisposants. D'autant plus qu'étant donné l'âge vieillissant des TR actuels, plusieurs facteurs prédisposant aux IU – incluant une hyperplasie prostatique chez l'homme (85) et le dysfonctionnement du plancher pelvien chez la femme (86) - deviennent de plus en plus courants. Dans cette optique, l'utilisation de la cysto-urétrographie et une investigation précoce des volumes résiduels post-mictionnels après tout épisode d'IU chez nos patients pourraient améliorer l'identification de FDR potentiellement modifiables et empêcher un nouvel épisode de PNAG.

4) Antibioprophylaxie

a) Antibioprophylaxie primaire pour tous les transplantés rénaux

Il est communément admis d'utiliser une antibioprophylaxie par TMP-SMX pendant les 3 à 6 premiers mois en post-greffe, surtout à visée anti-pneumocystose, ceci ayant néanmoins un

impact sur la survenue d'IU en post-transplantation (18).

Dans notre cohorte, la très grande majorité de nos greffés bénéficiait de cette antibioprophylaxie pour une durée de 3 mois (95.5%) en dehors des patients allergiques avant la greffe ou ayant développé une réaction au décours de l'administration.

Une méta-analyse de six essais cliniques randomisés portant sur 545 patients a montré que la prophylaxie par TMP-SMX réduisait significativement le risque de septicémie et de bactériurie, bien qu'aucune différence sur la perte de greffon et la mortalité n'ait été rapportée (34). Cependant, aucun consensus n'est acquis parmi les cliniciens sur le schéma prophylactique optimal et sa durée. Les recommandations KDIGO de 2009 suggère une prophylaxie basée sur le TMP-SMX pendant 6 mois après la transplantation (70). Cependant, il n'est pas certain que cette prophylaxie soit encore efficace pour prévenir les IU, en lien avec l'aggravation de la résistance in-vitro des uropathogènes à cet antibiotique au cours des dernières décennies. En effet, la prophylaxie par TMP-SMX est associée à une résistance croissante aux antibiotiques, avec 62% des IU résistantes au Bactrim selon une revue systématique chez les TR (34).

Dans l'étude plus récente de Singh et al., le TMP-SMX n'était pas associée à une diminution de l'incidence des PNAG (66). Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'utilité d'une autre antibioprophylaxie, soit universellement (pour tous les TR) ou uniquement chez les patients à haut risque (par exemple, les TR avec IU récurrentes) (18).

b) Antibioprophylaxie secondaire chez les patients avec infections urinaires récurrentes

Une autre stratégie pour prévenir les IU récurrente est l'utilisation d'une antibiosuppression en prophylaxie secondaire (faible dose pendant une longue durée), mais les études s'intéressant au sujet sont peu nombreuses chez le TR (12). Certains auteurs ont recommandé un traitement au long cours dans des cas sélectionnés tels que les patients diabétiques, les patients aux antécédents d'IU avant ou juste après la transplantation, et ceux recevant un traitement immunosuppresseur à haute dose (87). Une étude de petite ampleur a testé la nitrofurantoïne (pendant 10 semaines à 3 mois) chez 15 TR avec IU récurrentes mais cette attitude semblait inefficace chez 12 des 15 patients qui ont continué à développer des épisodes d'IU (88). De

plus, cette pratique pourrait participer à l'aggravation du phénomène de résistance bactériennes, comme toute exposition prolongée aux antibiotiques (34). Des études à plus large échelle sont nécessaires chez le TR.

5) Contamination de la solution de préservation du greffon et infection dérivée du donneur

Encathassamy a investigué sur la colonisation de la solution de préservation du greffon et son impact sur la PNAG dans la 1^e année suivant la transplantation : le fait d'avoir une solution de préservation contaminée ne majorait pas significativement le risque de présenter une PNAG (89). Il a tout de même été décrit des artérites ou anévrysmes mycotiques secondaires à une contamination de la solution de préservation à *Candida* avec des conséquences parfois dramatiques sur le greffon voir le décès, qui nécessite donc un traitement spécifique (90).

Dans la période post-transplantation immédiate, la colonisation des donneurs et la contamination des allogreffes sont courantes, mais la transmission est rare, vraisemblablement prévenue par une faible charge microbienne et l'utilisation universelle de la prophylaxie antimicrobienne périopératoire (91). L'antibiothérapie périopératoire repose généralement sur une monothérapie par pénicilline anti-staphylococcique ou céphalosporine (92). Dans notre étude, une injection systématique de Cefazoline est effectuée en per-opératoire lors de la greffe. La transmission d'une infection par l'implantation d'un organe contaminé est une complication potentiellement grave de la transplantation d'organe solide, et des transmissions d'organismes multirésistants ont été décrites (93). Dans une revue de la littérature, Goldman et al. rapportent l'utilisation d'une antibiothérapie chez le receveur en cas d'infection / colonisation du sang ou des urines du donneur, de 14 jours pour les organismes virulents, tels que les bacilles à Gram négatif (en particulier *Pseudomonas*), *Staphylococcus aureus* et *Candida* spp. ou de 7 jours pour les organismes moins virulents dans certaines études. Il rapporte également que certains auteurs ont recommandé d'éviter de transplanter des reins de donneurs porteur d'organismes avec statut « MDR » dans l'urine et / ou le sang si cela est connu avant la transplantation (13).

6) Impact et stratégie de prise en charge de la bactériurie asymptomatique

Il est reconnu qu'il faut traiter les BA chez les femmes enceintes ou avant certaines procédures

urologiques, mais pour les TR aucune recommandation claire n'est possible à ce jour concernant le screening et le traitement de BA (94). Il est plausible que la BA favorise le développement d'une PNAG par progression bactérienne ascendante. En partant de cette justification et du fait que les thérapies immunosuppressives peuvent masquer les signes cliniques d'IU, certains cliniciens ont tendance à traiter systématiquement les BA chez le TR, en particulier au cours de la première année suivant la transplantation. Pourtant, Il existe de plus en plus de preuves issues d'essais cliniques indiquant que le dépistage et le traitement de la bactériurie asymptomatique ne semblent pas bénéfiques chez la plupart des TR (c'est-à-dire ceux qui sont à plus de 2 mois après la transplantation et qui n'ont plus de sonde urinaire) (18).

a) Traitement après les trois premiers mois post-greffe

Dans la revue de Coussement s'intéressant à ce sujet et rapportant également les résultats d'une méta-analyse effectuée par son équipe, il est suggéré qu'aucun effet significatif des antibiotiques sur le risque d'évolution vers une IU symptomatique n'est rapporté (18). Le même auteur a publié très récemment un essai contrôlé randomisé multicentrique évaluant traitement *versus* absence de traitement des BA par screening systématique chez 200 TR après les 2 premiers mois post-transplantation et ne montrait pas de réduction de la survenue d'IU symptomatique. Par ailleurs cette stratégie majorait l'émergence de résistance bactérienne (95). Fiorante et al ont démontré que pyélonéphrites et cystites étaient plus fréquentes chez les patients présentant des BA mais que le traitement des BA n'empêchait pas la survenue d'IU symptomatiques (27). Par conséquent, les BA pourrait être un simple marqueur de risque sans être à proprement parler pathogènes. Une des études randomisées la plus discutée dans la littérature est celle d'Origüen et al. comparant un groupe de BA traitées versus un groupe non traitées survenant au-delà du 2e mois post-greffe. Le critère de jugement principal était la survenue d'une PNAG dans les 24 mois. Les critères de jugement secondaires comprenaient La survenue d'IU basse, de rejet aigu, d'infection à *Clostridium difficile*, de colonisation ou d'infection par des bactéries multirésistantes, la fonction du greffon et la mortalité toutes causes confondues. Il n'y avait pas de différences entre les 2 groupes pour le critère de jugement principal comme pour les critères de jugement secondaires. Par ailleurs, un faible taux de

stérilisation des urines après l'administration d'un traitement antimicrobien était retrouvé et n'était pas très différent du taux observé pour la clairance spontanée (96).

Les dernières guidelines en date éditées par l'*Infectious Diseases Society of America* de 2016 et de 2019 recommandent de ne pas traiter les BA survenant après 3 mois à moins qu'il n'existe une majoration de la créatininémie et de ne pas traiter la candidurie asymptomatique sauf avant procédure urologique ou lorsque le patient est neutropénique (94,97).

b) Traitement dans les trois premiers mois post-greffe

Un consensus général suggère de traiter les BA dans les 3 premiers mois post-transplantation (10). Il n'y a pour autant pas assez de données pour recommander ou dissuader la réalisation d'un dépistage systématique puis un traitement des BA dans les premiers mois post transplantation (18). Il peut être en effet difficile de différencier une BA d'une authentique IU pendant cette période à risque (la présence d'un cathéter pouvant induire des symptômes similaires à ceux d'une IU et une immunosuppression intense pouvant masquer la fièvre) (18,95). Pour autant le bénéfice d'un screening systématique et d'un traitement en post-opératoire n'a pas fait ses preuves et des études complémentaires à ce sujet sont nécessaires.

7) Alternatives à l'antibiothérapie

Devant une ascension croissante des résistances bactériennes, il est judicieux de s'intéresser à des moyens thérapeutiques préventifs autres qu'une antibioprophylaxie pour les IU récurrentes. Pagonas et al. ont étudié l'utilisation prophylactique d'extrait de canneberge et de L-méthionine chez des TR présentant des IU récurrente et constataient une réduction globale de l'incidence des IU récurrentes chez 50% des patients environ, en passant par un mécanisme limitant l'adhérence des uropathogènes. Néanmoins la L-méthionine est à éviter si le DFGe est inférieur à 30 ml/min du fait d'un risque d'acidose métabolique limitant leur utilisation chez nos TR (98). Chez les transplantées ménopausées avec IU récurrentes, l'utilisation d'œstrogène vaginal pourrait être bénéfique, en améliorant l'atrophie vaginale et en augmentant les lactobacilles vaginaux (99). L'utilisation de Methenamine Hippurate (un antiseptique urinaire) semble utile pour la réduction des IU, de la prescription d'antibiotiques et d'hospitalisations chez les TR avec IU récurrentes (100). Par ailleurs, une revue systématique n'a pas montré de différence

significative entre probiotiques *versus* placebo (101). De plus, le d-mannose a montré des résultats prometteurs pour réduire le risque d'IU, en inhibant l'attachement des fimbriae bactériennes de type 1 à la surface des cellules et réduire leur capacité à infecter l'hôte, mais son efficacité n'a pas encore été évaluée chez les TR (102).

Cependant, toutes ces alternatives ou complément aux antibiotiques nécessitent des études à plus grande échelle et spécifiquement dans notre population de TR.

V. Perspectives

1) Axes de recherche pour le futur

Améliorer la prise en charge et la prévention des épisodes de PNAG afin d'éviter son impact négatif sur nos transplantés nécessite une avancée dans plusieurs domaines de recherche et des études complémentaires (à plus large échelle et si possible randomisées et multicentriques dans une population spécifique de TR), notamment concernant :

- La compréhension physiopathologique du caractère défavorable de la PNAG sur le greffon rénal,
- Le type et la durée d'antibiothérapie la plus adaptée aux épisodes de PNAG, notamment dans le cadre des récurrences et des épisodes dus à des bactéries multirésistantes,
- Le timing optimal de retrait du matériel dans les voies urinaires, ainsi que celui du diagnostic de RVU ou autre anomalie des voies urinaires,
- Les modalités d'antibioprophylaxie et de prise en charge de la BA les moins délétères possible en regard de la croissance progressive des résistances bactériennes,
- L'avancée dans les stratégies de prévention ne faisant pas intervenir les antibiotiques, afin de limiter leur utilisation.

2) Axes préventifs innovants en cours de développement

Certaines stratégies sont en cours de développement, notamment la transplantation de microbiote fécal, l'instillation intra-vésicale d'E.coli de faible virulence, l'utilisation de pillicides ou la vaccination anti-bactérienne (12,18,103).

CONCLUSION

Dans notre étude, les épisodes de PNAG à statut « MDR » ou résistant aux C3G surviennent plus précocement en post-greffe, sont plus souvent liées aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin, nécessitant une adaptation de l'antibiothérapie probabiliste dans ces cas de figure.

La survie greffon censurée pour le décès est moins bonne en cas de PNAG causées par des bactéries avec statut « MDR ». Ces PNAG à bactéries multirésistantes méritent une prise en charge et une prévention optimisée.

En début de greffe, on retrouve plus de bactéries de spectre « nosocomial » et à statut « MDR » ou résistantes aux antibiotiques usuels (C3G, Bactrim, Fluoroquinolones), requérant une vigilance accrue. En effet, notre antibiothérapie probabiliste semble être moins efficace en début de greffe en regard de ce profil de résistance, nécessitant une adaptation de nos pratiques pour les PNAG les plus précoces qui sont aussi celles avec le caractère le plus défavorable en termes de survie greffon.

De nombreux axes de recherche sont donc ouverts pour améliorer prise en charge et prévention des PNAG, d'autant plus à l'aire d'une croissance toujours plus importante des résistances bactériennes qui ne sont pas sans conséquence chez nos TR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport registre R.E.I.N 2018 [Internet]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
3. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R, et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 2013;62(5):953-73.
4. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 11 août 1994;331(6):365-76.
5. Rapport annuel ABM 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
6. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Research*. 2019;8.

7. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhyonov D, Brakemeier S, Dürr M, et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* août 2015;28(8):891-900.
8. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472-81.
9. Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant.* janv 2021;21(1):198-207.
10. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol.* oct 2019;32(5):751-61.
11. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic Escherichia coli Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol.* 2012;2012:681473.
12. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2018;20(2):e12828.
13. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13507.
14. Parasuraman R, Julian K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13 Suppl 4:327-36.
15. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2015;15(4):1021-7.
16. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep.* déc 2011;13(6):579-87.
17. John R, Herzenberg AM. Our approach to a renal transplant biopsy. *J Clin Pathol.* janv 2010;63(1):26-37.
18. Coussement J, Kaminski H, Scemla A, Manuel O. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* déc 2020;33(6):419-25.
19. Rice JC, Peng T, Kuo Y-F, Pendyala S, Simmons L, Boughton J, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by Escherichia coli bearing adherence factors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2006;6(10):2375-83.
20. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* déc 1998;30(8):4314-6.
21. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* oct 2008;38 Suppl 2:58-65.
22. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2004;44(2):353-62.
23. Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Brennan DC, Segev DL, Axelrod D, et al. Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* févr 2016;29(2):241-52.
24. Graversen ME, Dalgaard LS, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Østergaard L, Sjøgaard OS. Risk and outcome of pyelonephritis among renal transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 10 juin 2016;16:264.

25. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* mai 2002;61(5):1880-6.
26. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* sept 2006;8(3):140-7.
27. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2011;26(3):1065-73.
28. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):899-907.
29. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 oct 2017;32(10):1758-66.
30. Lim J-H, Cho J-H, Lee J-H, Park Y-J, Jin S, Park G-Y, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* mai 2013;45(4):1584-9.
31. Gołębowska J, Dębska-Ślizień A, Zdrożny D, Rutkowski B. Acute graft pyelonephritis during the first year after renal transplantation. *Transplant Proc.* oct 2014;46(8):2743-7.
32. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* juin 2006;63(2):117-23.
33. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* avr 2013;45(3):1092-5.
34. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitch L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* oct 2011;13(5):441-7.
35. Amari EBE, Hadaya K, Buhler L, Berney T, Rohner P, Martin P-Y, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1 déc 2011;26(12):4109-14.
36. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* avr 2017;35(4):255-9.
37. Korth J, Kukalla J, Rath P-M, Dolff S, Krull M, Guberina H, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* déc 2017;18(1):164.
38. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis.* août 2016;18(4):575-84.
39. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Bacteria in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* mars 2010;42(2):486-7.
40. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post–Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc.* nov 2017;49(9):2070-5.
41. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of Urinary Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* oct 2006;38(8):2414-5.

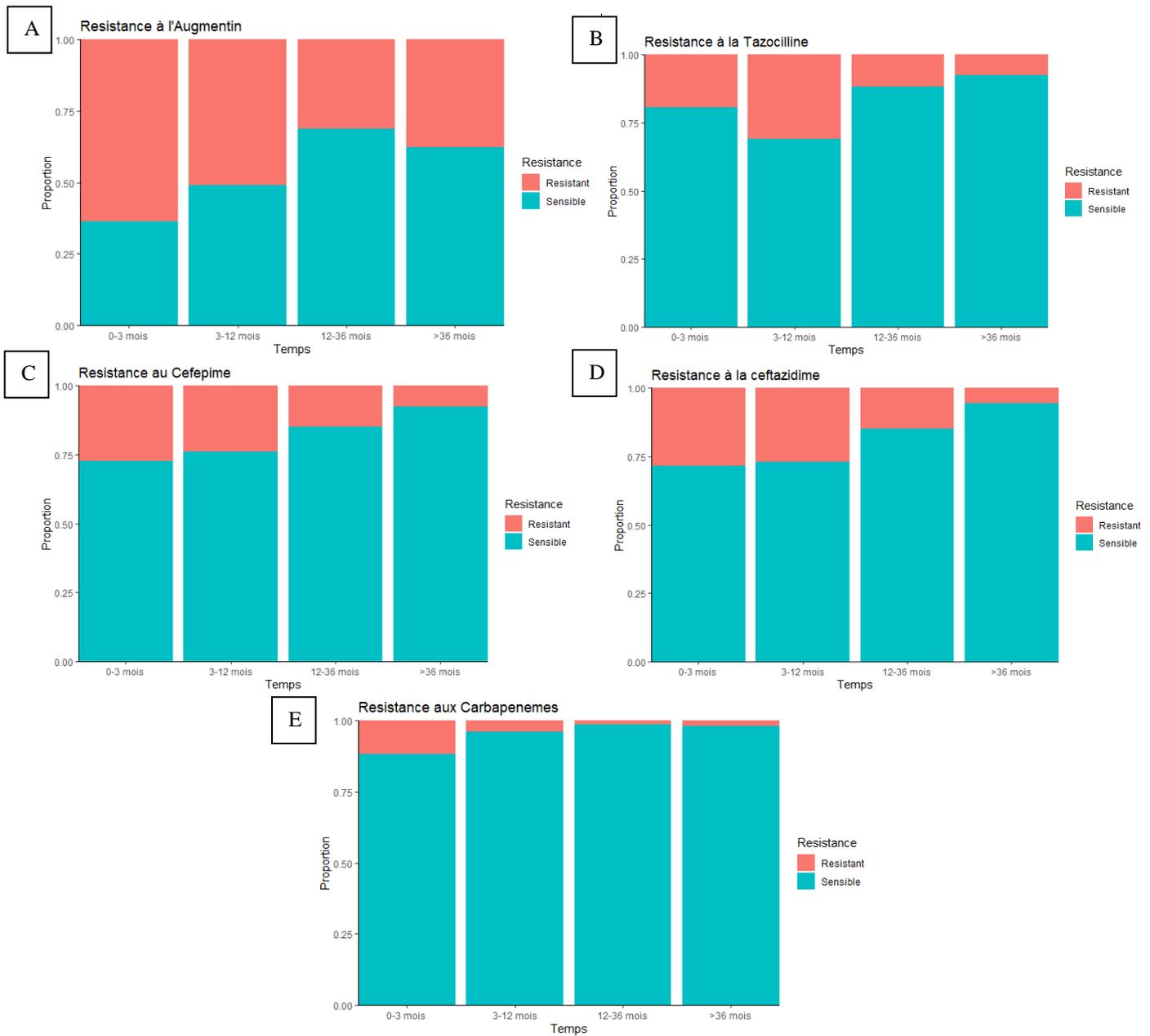
42. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* déc 2017;19(6):e12759.
43. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. Chaturvedi V, éditeur. *PLOS ONE.* 3 août 2015;10(8):e0134737.
44. Freire MP, Mendes CV, Piovesan AC, de Paula FJ, Spadão F, Nahas WC, et al. Does the urinary tract infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli impact the outcome of kidney transplant recipients? *Transpl Infect Dis.* août 2018;20(4):e12923.
45. Brizendine KD, Richter SS, Cober ED, van Duin D. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infection following Solid Organ Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2015;59(1):553-7.
46. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and Outcomes of Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection in Renal Transplantation. *Transplant Proc.* sept 2007;39(7):2222-4.
47. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection: Outcomes of ESBL-EK UTI. *J Hosp Med.* avr 2014;9(4):232-8.
48. 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.* 15 nov 2013;96(9):843-9.
49. Cervera C, van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* sept 2014;20:49-73.
50. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation.* 15 août 2007;84(3):351-5.
51. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation.* 27 oct 2005;80(8):1128-30.
52. Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol.* juin 1998;159(6):1826-9.
53. Locke JE, Zachary AA, Warren DS, Segev DL, Houp JA, Montgomery RA, et al. Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLA-specific antibody. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2009;9(9):2136-9.
54. Ruiz-Rosado J de D, Robledo-Avila F, Cortado H, Rangel-Moreno J, Justice SS, Yang C, et al. Neutrophil-Macrophage Imbalance Drives the Development of Renal Scarring during Experimental Pyelonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2021;32(1):69-85.
55. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of urinary tract infections on short-term kidney graft outcome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2015;21(12):1104.e1-8.
56. Kroth LV, Barreiro FF, Saitovitch D, Traesel MA, d'Avila DOL, Poli-de-Figueiredo CE. Acute Graft Pyelonephritis Occurring up to 30 Days After Kidney Transplantation: Epidemiology, Risk Factors, and Survival. *Transplant Proc.* sept 2016;48(7):2298-300.
57. Shin DH, Kim EJ, Lee S, Kim SJ, Oh J. Early-Onset Graft Pyelonephritis Is Predictive of Long-Term Outcome of Renal Allografts. *Tohoku J Exp Med.* juill 2015;236(3):175-83.

58. Maanaoui M, Baes D, Hamroun A, Khedjat K, Vuotto F, Faure E, et al. Association between acute graft pyelonephritis and kidney graft survival: A single-center observational study. *Am J Transplant*. 24 juin 2021;ajt.16703.
59. Varotti G, Dodi F, Terulla A, Santori G, Mariottini G, Bertocchi M, et al. Impact of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) infections in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. déc 2017;19(6):e12757.
60. Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect*. août 2018;48(5):327-58.
61. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
62. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. mars 2012;18(3):268-81.
63. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients: A 4-Year Single-Center Experience. *Transplant Proc*. déc 2018;50(10):3351-5.
64. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*. 27 oct 2013;96(8):732-8.
65. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. juin 2014;28(6):683-90.
66. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis*. févr 2015;28(1):112-6.
67. Ooms L, IJzermans J, Voor In 't Holt A, Betjes M, Vos M, Terkivatan T. Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation: A Risk Factor Analysis of 417 Patients. *Ann Transplant*. 30 juin 2017;22:402-8.
68. Senger SS, Arslan H, Azap ÖK, Timurkaynak F, Çağır Ü, Haberal M. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. mai 2007;39(4):1016-7.
69. Parekh JR, Hirose R, Foley DP, Grieco A, Cohen ME, Hall BL, et al. Beyond death and graft survival—Variation in outcomes after kidney transplantation. Results from the NSQIP Transplant beta phase. *Am J Transplant*. sept 2019;19(9):2622-30.
70. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.
71. Muñoz P. Management of Urinary Tract Infections and Lymphocele in Renal Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. juill 2001;33(s1):S53-7.
72. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2005;49(2):760-6.
73. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 17 sept 2007;60(5):913-20.

74. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG, et al. Delay of Adequate Empiric Antibiotic Therapy Is Associated with Increased Mortality among Solid-Organ Transplant Patients. *Am J Transplant.* juill 2009;9(7):1657-65.
75. Thompson ER, Hosgood SA, Nicholson ML, Wilson CH. Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 janv 2018;1:CD011455.
76. Yahav D, Green H, Eliakim-Raz N, Mor E, Husain S. Early double J stent removal in renal transplant patients to prevent urinary tract infection – systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2018;37(4):773-8.
77. Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant.* août 2017;17(8):2129-38.
78. Liu S, Luo G, Sun B, Lu J, Zu Q, Yang S, et al. Early Removal of Double-J Stents Decreases Urinary Tract Infections in Living Donor Renal Transplantation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc.* mars 2017;49(2):297-302.
79. Cai J-F, Wang W, Hao W, Sun Z-J, Su L-L, Li X, et al. Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* déc 2018;50(10):3411-5.
80. Visser IJ, van der Staij JPT, Muthusamy A, Willicombe M, Lafranca JA, Dor FJMF. Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 16 mai 2019;8(5):689.
81. Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, Kauffman-Ortega C, Rodriguez-Covarrubias FT, Trujeque-Matos M, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 nov 2020;35(11):1996-2003.
82. Wolters HH, Palmes D, Lordugin E, Bahde R, Senninger N, Hölzen J-P, et al. Antibiotic Prophylaxis at Urinary Catheter Removal Prevents Urinary Tract Infection After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* déc 2014;46(10):3463-5.
83. Lee JH, Muthukumar T, Kim J, Aull MJ, Watkins A, Kapur S, et al. Antibiotic prophylaxis for ureteral stent removal after kidney transplantation. *Clin Transplant.* mars 2019;33(3):e13491.
84. Power RE, Hickey DP, Little DM. Urological evaluation prior to renal transplantation. *Transplant Proc.* déc 2004;36(10):2962-7.
85. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology.* 1 nov 2000;56(5 Suppl 1):3-6.
86. Mannella P, Palla G, Bellini M, Simoncini T. The female pelvic floor through midlife and aging. *Maturitas.* nov 2013;76(3):230-4.
87. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* déc 2015;33(10):679.e1-679.e21.
88. Memikoğlu KO, Keven K, Şengül Ş, Soypaçacı Z, Ertürk Ş, Erbay B. Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* déc 2007;39(10):3131-4.
89. Encatassamy F, Valentin A-S, Capsec J, Buchler M, Bruyère F. Colonization of preservation solution in kidney transplantation: Clinical impact and risk of secondary acute graft pyelonephritis. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* mai 2018;28(6):322-8.

90. Mai H, Champion L, Ouali N, Hertig A, Peraldi M-N, Glotz D, et al. Candida albicans Arteritis Transmitted by Conservative Liquid After Renal Transplantation: A Report of Four Cases and Review of the Literature. *Transplantation*. 15 nov 2006;82(9):1163-7.
91. Ison MG, Grossi P, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation: Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. mars 2013;13(s4):22-30.
92. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1 févr 2013;70(3):195-283.
93. Mularoni A, Bertani A, Vizzini G, Gona F, Campanella M, Spada M, et al. Outcome of Transplantation Using Organs From Donors Infected or Colonized With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: SOT Using Donors With MDR Bacteria. *Am J Transplant*. oct 2015;15(10):2674-82.
94. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 21 mars 2019 [cité 31 août 2021]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy1121/5407612>
95. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A, Giral M, et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2021;27(3):398-405.
96. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. oct 2016;16(10):2943-53.
97. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2016;62(4):e1-50.
98. Pagonas N, Hörstrup J, Schmidt D, Benz P, Schindler R, Reinke P, et al. Prophylaxis of recurrent urinary tract infection after renal transplantation by cranberry juice and L-methionine. *Transplant Proc*. déc 2012;44(10):3017-21.
99. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD005131.
100. Hollyer I, Varias F, Ho B, Ison MG. Safety and efficacy of methenamine hippurate for the prevention of recurrent urinary tract infections in adult renal transplant recipients: A single center, retrospective study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. juin 2019;21(3):e13063.
101. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 déc 2015;(12):CD008772.
102. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. févr 2014;32(1):79-84.
103. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2015;15(12):3024-40.

ANNEXES



Annexe 1 : Evolution de la résistance bactérienne en fonction du délai post-greffe en cas de PNAG
A) résistance à l'Augmentin, B) à la Tazocilline, C) au Cefepime, D) à la Ceftazidime, E) aux carbapénèmes

AUTEUR : Nom : BAES

Prénom : Dulciane

Date de soutenance : 29/09/2021

Titre de la thèse : Epidémiologie et évaluation des pratiques de prise en charge des pyélonéphrites aiguës du greffon rénal au CHRU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Néphrologie

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : transplantation rénale, pyélonéphrite du greffon, survie greffon, résistance bactérienne, antibiothérapie

Résumé :

Introduction : Nous avons démontré dans une précédente étude l'impact délétère de la pyélonéphrite aiguë du greffon rénal (PNAG) sur la survie du greffon. L'objectif de ce travail est de décrire l'épidémiologie des PNAG et d'évaluer l'impact de l'écologie bactérienne sur la survie du greffon, ainsi que l'évolution de l'écologie bactérienne au cours du temps et la gestion en pratique de l'antibiothérapie en regard au sein de notre service.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au CHRU de Lille, concernant tous les patients transplantés entre 2007 et 2017. Nous avons analysé les données relatives aux transplantés ayant présenté au moins un épisode de PNAG.

Résultats : Chez 1480 receveurs et pendant un suivi médian de 5.04 ans, 297 épisodes de PNAG sont survenus chez 158 patients. E.coli est le germe le plus fréquent. Le statut «multidrug-resistant» (MDR) est retrouvé dans environ la moitié des épisodes. La présence d'anomalies urologiques pré-greffe est retrouvée chez près de la moitié des receveurs ayant présenté une PNAG et un antécédent d'infection urinaire pré-greffe chez environ un tiers. Les épisodes à statut «MDR» ou résistant aux C3G surviennent plus précocement, sont plus souvent liés aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin. La survie greffon censurée pour le décès est moins bonne en cas de PNAG causées par des bactéries avec statut «MDR» (HR=2.11; IC 95% 1.19–3.73, p = 0.01). En début de greffe, on retrouve plus de bactéries de spectre nosocomial et de bactéries à statut «MDR» ou résistantes aux antibiotiques usuels (C3G, Bactrim, Fluoroquinolones). On remarque qu'en regard, l'antibiothérapie probabiliste est plus fréquemment non active sur la bactérie responsable durant ce délai précoce en post-transplantation.

Conclusion : Les épisodes de PNAG à statut «MDR» surviennent plus précocement, sont plus souvent liés aux soins, surviennent chez des receveurs plus âgés et plus fréquemment de sexe masculin et ont un impact plus délétère sur la survie du greffon rénal, nécessitant une adaptation de l'antibiothérapie probabiliste dans ces cas de figure. De nombreux axes de recherche sont ouverts pour améliorer prise en charge et prévention des PNAG.

Composition du Jury :

Président : Pr Marc HAZZAN

Assesseurs : Pr François GLOWCKI, Dr Emmanuel FAURE

Directeur de thèse : Dr Mehdi MAANAOU