

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Antibioprophylaxie en transplantation hépatique :
l'expérience du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 9 novembre 2021 à 16h
Au Pôle Recherche
Par Alexandre ELBAZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline DEVAUCHELLE

Avertissement

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

Liste des abréviations

ABP : antibioprophylaxie

ATB : antibiothérapie

BGN : bacilles gram négatif

BGP : bacilles gram positif

BMR : bactéries multi-résistantes

BLSE : bêta-lactamase à spectre élargie

BHRE : bactéries hautement résistantes émergentes

CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladie, États-Unis

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMV : cytomégalovirus

CRH : compte-rendu d'hospitalisation

CRO : compte-rendu opératoire

EASL : Association européenne pour l'étude du foie

EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases

ERV : entérocoque résistant à la vancomycine

HSV : Herpès simplex virus

IMC : indice de masse corporel

ISO : infection du site opératoire

NASH : stéatose hépatique non alcoolique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLP : protéine de liaison à la pénicilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

UTO : unité de transplantation d'organe

Table des matières

Introduction	8
I. Définitions	8
II. Rationnel scientifique	9
Évaluation des pratiques françaises en 2020	13
I. Matériel et méthodes.....	13
II. Résultats	14
A. Prise en charge des patients transplantés hépatiques	14
B. Antibiotiques utilisés.....	16
C. Durées d'antibioprophylaxie	17
Bactéries et infections post-transplantation	19
I. Matériels et méthodes.....	19
A. Population étudiée	19
B. Extraction des données	20
a. Bases de données utilisées	20
b. Valeurs recueillies	20
C. Critères de jugement principal et secondaires.....	22
a. Objectif principal : critère de jugement principal.....	22
b. Objectif principal : critères de jugements secondaires	22
c. Objectifs secondaires : facteurs de risque étudiés	22
d. Objectifs secondaires : autres associations étudiées.....	24
D. Analyse statistique.....	24
II. Résultats	26

A.	Descriptif de la cohorte	27
a.	Caractéristiques des patients évalués	27
b.	Infections du site opératoire	31
c.	Infections hors site opératoire	32
d.	Colonisation à BMR.....	34
e.	Infections postopératoires à BMR.....	35
f.	Entérocoques	35
g.	Liquides de transport	36
h.	Bactéries anaérobies	36
i.	Prescription, administration et résistances associées à l'ABP.....	37
B.	Comparabilité des groupes pipéracilline et ceftriaxone + métronidazole	38
C.	Critère de jugement principal.....	41
D.	Critères de jugements secondaires	42
a.	Infections hors site opératoire	42
b.	Bactéries incriminées	43
c.	Antibioprophylaxie et pression de sélection	44
d.	Évolution et complications postopératoires	45
E.	Facteurs de risque et associations étudiées.....	45
	Discussion.....	47
I.	Quelle durée favoriser ?	47
II.	Quels paramètres prendre en considération dans la prescription de l'ABP ?	50
A.	Épidémiologie bactérienne.....	50
B.	Facteurs de risque d'infection du site opératoire.....	52
C.	BMR.....	54
a.	Colonisation à BMR.....	54

b.	Infections à BMR	59
D.	Entérocoques	61
E.	Liquide de transport.....	64
F.	Bactéries anaérobies	67
III.	Quelle antibioprophylaxie privilégier ?	70
A.	Comparaison de 2 ABP	70
B.	De nombreux candidats.....	74
a.	Patients communautaires.....	74
b.	Patients avec des facteurs de risque d'infection à BLSE.....	76
C.	Quelles conséquences sont associées à l'antibioprophylaxie ?	79
IV.	Intérêts et limites de nos études	81
A.	Limites	81
a.	Communes à la constitution de la base de données	81
b.	Propres à chaque étude	82
B.	Intérêts.....	83
	Conclusion	85
	Références	88
	Tables des figures	96
	Tables des Tableaux.....	98
	Annexes	99
	Classification de Clavien-Dindo :	99
	Classification des infections du site opératoire par le CDC :.....	99
	Classification d'Altemeier :	100

Reproduction des parties 1 et 2 du questionnaire de pratique électronique :	100
Molécules et durées de l'antibioprophylaxie utilisées en transplantation hépatique en France :	103
Tableau : Caractéristiques des patients inclus :	104
Incidence cumulée à 30 jours des infections du site opératoire (étude comparative de deux ABP) :	107
Résultats principaux de l'étude comparative de deux ABP :	107
Facteurs de risque et associations étudiées :	109
Existe-t-il un environnement privilégié pour le patient transplanté ?	112

Introduction

I. Définitions

Les infections postopératoires comptent parmi les trois premières causes d'infections nosocomiales, y contribuant à hauteur d'environ 30% (1). Parmi celles-ci, les infections du site opératoire (ISO) font l'objet d'une classification par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC)(2). Une distinction y est faite entre les ISO superficielles, les ISO profondes et les infections d'organes ou de cavités (Figure 1). Par définition, la durée maximale entre l'intervention et l'apparition des signes cliniques de l'infection est de 30 jours. En présence de matériel exogène, ce délai est étendu à un an.

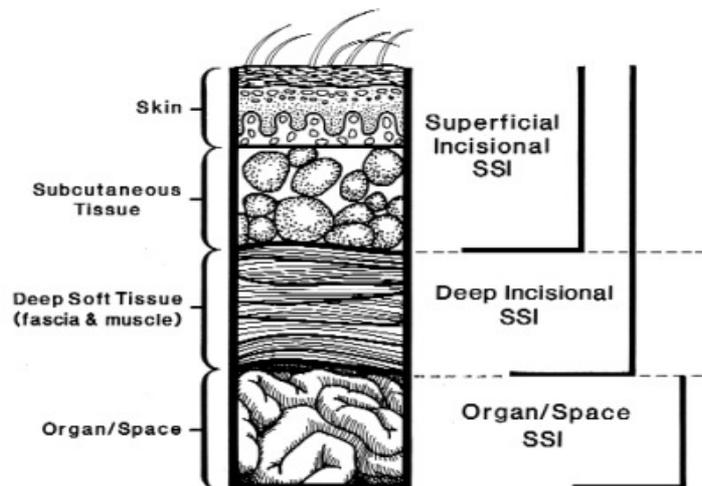


Figure 1: Section transverse de la paroi abdominale dépeignant les ISO selon le CDC (3)

La mortalité globale en lien avec la chirurgie, dans les pays industrialisés, est aujourd'hui de l'ordre de 0,4 à 0,8%, avec un taux de complications postopératoires graves compris entre 3 à 16%(4). La classification de Clavien-Dindo propose une stratification objective et reproductible des complications chirurgicales en fonction de

la thérapeutique engagée. Elle comprend 5 grades répertoriés selon la réponse thérapeutique engagée suite à la complication (classification reproduite en annexe).

Selon le dictionnaire de l'académie de médecine, l'antibioprophylaxie (ABP) (du grec *anti* : contre ; *biotikos* : qui sert à l'entretien de la vie) est l'utilisation d'antibiotiques dans le but de prévenir l'apparition d'une infection. Elle concerne les chirurgies « propres » ou « propres contaminées » de la classification d'Altemeier (reproduite en annexe) (5).

Les recommandations de la SFAR (5) concernant l'ABP dissocient le malade « ambulatoire » où cette dernière est prescrite selon l'organe à transplanter et le malade potentiellement colonisé par une flore nosocomiale ; l'ABP est alors adaptée en tenant compte de l'écologie locale. Dans tous les cas, la durée de prescription doit rester limitée (d'une dose unique jusqu'à 48h).

Il n'est cependant pas fait mention de recommandations spécifiques à la transplantation hépatique.

II. Rationnel scientifique

Depuis les années 1980, l'essor de nouvelles techniques d'immunosuppression couplé à la progression des techniques chirurgicales et anesthésiques a permis une croissance exponentielle du nombre de transplantations hépatiques.

Ainsi, en 2017, ce sont 1374 transplantations hépatiques qui ont été réalisées en France par 21 équipes habilitées (dont 4 avec une activité pédiatrique exclusive).

A Lille on dénombre 91 transplantations en 2017, soit une augmentation de 28% par rapport à l'année précédente. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la cirrhose

d'origine alcoolique représentent respectivement la première et deuxième indication de greffe (29% et 25,3% respectivement).

Rappelons que la transplantation hépatique est une des transplantations d'organes solides les plus sujettes aux complications infectieuses (6). Ces dernières concernent ainsi jusqu'à 80% des receveurs dans l'année qui suit la greffe (7).

De nombreux facteurs de risque associés aux infections ont été identifiés : ceux liés à l'hôte et à ses pathologies (dénutrition, cytopénies...), à l'environnement, à la chirurgie (intervention prolongée, nécessité de reprise chirurgicale), et à l'immunosuppression (médicamenteuse, induite par l'hospitalisation prolongée et par la pathologie du patient). Les infections peuvent ainsi provenir du donneur et des produits transfusés, de la réactivation d'une infection préalable, d'un germe exogène ou du déséquilibre de la flore endogène du patient.

Les pathogènes identifiés sont en lien direct avec le délai post-transplantation : durant le premier mois suivant la chirurgie, les infections sont essentiellement dérivées du donneur ou d'origine nosocomiale ; bactériennes ou fongiques (6).

Ces dernières concernent le site opératoire et l'abdomen (foie et voies biliaires en particulier), et trouvent bien souvent leurs origines au cours de la chirurgie : les atteintes (sténoses, thromboses) de l'artère hépatique favorisent par exemple les cholangites ischémiques, contribuant à la formation d'abcès hépatiques. Parmi les facteurs de risque d'infection bactérienne identifiés dans la littérature et spécifiques à la transplantation hépatique, on note : le score MELD, une chirurgie prolongée (>12h), une anastomose bilio-digestive, la transfusion de plus de 15 CGR, l'obstruction des vaisseaux hépatiques ou biliaires, l'existence d'une cholangite sclérosante post-

transplantation (8)(9)(10). Les infections extra-hépatiques (pneumonies, infections cutanées, urinaires...) sont le plus souvent associées aux soins (intubation et ré-intubation, voie veineuse centrale, sondage vésical...).

Plusieurs méthodes de prévention ont été développées pour lutter contre les complications infectieuses ; par exemple la lutte contre les infections à CMV repose sur l'identification des situations à risques associée à l'administration d'antiviraux selon des stratégies prophylactiques ou préemptives (11). La prophylaxie antibactérienne repose, elle, sur l'antibioprophylaxie (ABP) peropératoire et sur le respect des procédures d'hygiène et d'isolement. Une revue de la littérature s'intéressant à la prévention des infections bactériennes dans la transplantation hépatique retrouve plusieurs autres stratégies parmi lesquels la décontamination digestive, l'utilisation de probiotiques et de G-CSF. Toutefois aucune de ces techniques ne semble apporter de bénéfices clairs (12) (13) (14) (15).

L'usage d'antibiotiques dans le but de prévenir une infection n'est pas dénué d'effets secondaires : les interactions avec les molécules immunosuppressives peuvent maximiser les toxicités (en particulier rénales et neurologiques) ou diminuer l'efficacité de ces dernières, favorisant les rejets. La sélection de pathogènes résistants est également un enjeu de cette prescription.

L'administration d'une antibiothérapie systématique par une combinaison de ceftriaxone et métronidazole ou de piperacilline-tazobactam durant 2 à 5 jours suivant la transplantation, bien que pratiquée dans une majorité de centres ne fait pas l'objet d'un consensus.

Les recommandations les plus récentes, émises par un groupe d'experts italiens en 2014, sont en faveur de l'utilisation de piperacilline-tazobactam ou d'une combinaison par C3G et ampicilline pour une durée n'excédant pas 48H (16). Ces experts soulignaient cependant l'absence d'étude comparant plusieurs régimes d'antibioprophylaxie (17).

Il est ainsi légitime de s'interroger d'une part sur la nature des molécules à utiliser et d'autre part sur les modalités de dispensation de ces molécules : comment prendre en compte l'écologie bactérienne spécifique à la transplantation hépatique dans le choix de l'ABP ? Celle-ci doit-elle être prescrite de façon prolongée ou se limiter à la durée du bloc opératoire ?

Après avoir dressé un état des lieux des pratiques françaises en 2021 et pour tenter d'apporter des éléments de réponse aux questions précédentes, nous comparerons deux régimes d'antibioprophylaxie pratiqués au CHU de Lille entre 2016 et 2020, objectif principal de notre étude. Afin d'apporter des pistes pour individualiser la prescription de l'ABP nous analyserons en tant qu'objectifs secondaires la place et les facteurs de risque de plusieurs germes d'intérêts.

Évaluation des pratiques françaises en 2020

I. Matériels et méthodes

Nous avons dans un premier temps réalisé une enquête téléphonique auprès de chaque centre réalisant des transplantations hépatiques en France, à l'exclusion des centres de transplantation pédiatrique. Nous avons ainsi contacté 16 centres greffeurs entre avril et mai 2020 afin de connaître l'ABP utilisée chez le patient ambulatoire et sa durée de prescription. Les centres contactés étaient les CHU de Besançon, Bordeaux, Clermont Ferrand, Clichy-Beaujon, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Pitié-Salpêtrière, Rennes, Strasbourg, Toulouse, Tours et Villejuif-Paul Brousse.

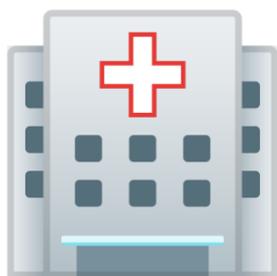
Dans un second temps, nous avons réalisé un questionnaire adressé par voie électronique, via la liste de diffusion du « club foie », aux différents praticiens membres du club.

Ce questionnaire, créé via le logiciel Typeform, comportait 15 questions réparties en 4 parties distinctes. La première était consacrée à l'environnement du patient transplanté (lieux d'hospitalisation, mesures d'isolement et spécialité des praticiens impliqués), la deuxième à l'antibioprophylaxie (molécules utilisées, durée et facteurs influençant la prescription), la troisième aux traitements antifongiques (facteurs de risque retenus pour initier une prophylaxie antifongique, molécules utilisées et réalisation ou non d'une prophylaxie anti-pneumocystose), la quatrième partie portait sur les traitements antiviraux (dirigés contre le CMV et l'HSV). Nous ne détaillerons que les résultats issus de la première et deuxième partie (reproduites en annexe).

II. Résultats

Nous avons recueilli 16 réponses au questionnaire entre septembre 2020 et juillet 2021.

A. Prise en charge des patients transplantés hépatiques



L'analyse des réponses concernant l'environnement du patient transplanté révèle que dans 80% des cas, les patients nouvellement greffés sont accueillis en Réanimation Chirurgicale. Dans deux centres ceux-ci sont accueillis dans des unités dédiés aux patients transplantés (réanimation hépatique et transplantation/ unité de transplantation d'organe). Enfin, dans deux centres, l'orientation des patients est décidée à la suite du bloc opératoire en fonction de l'état clinique du malade.



Dans près de 45% des cas les patients bénéficiaient d'un accueil dans des chambres dédiées offrant un isolement « géographique ».

Dans 25% des cas ils bénéficiaient d'un isolement protecteur ; dans deux centres d'un isolement lié au port d'un masque chirurgical seul (période avant COVID) ; enfin d'aucune mesure d'isolement particulière pour deux



Lorsqu'elles existent, les mesures d'isolement s'appliquaient pour moins de 48h dans cinq centres, pour 72h dans un centre, pour une semaine dans deux centres, pour deux semaines dans un centre et durant toute la durée du séjour dans 5 centres.



La prescription de l'ABP était assurée par un réanimateur dans 14 centres, en concertation avec un anesthésiste dans un centre et par un anesthésiste seul dans un centre.

B. Antibiotiques utilisés

Les uréidopénicillines étaient majoritairement prescrites en France, avec une utilisation souvent limitée à un centre pour les autres molécules (résultats en Figure 2).

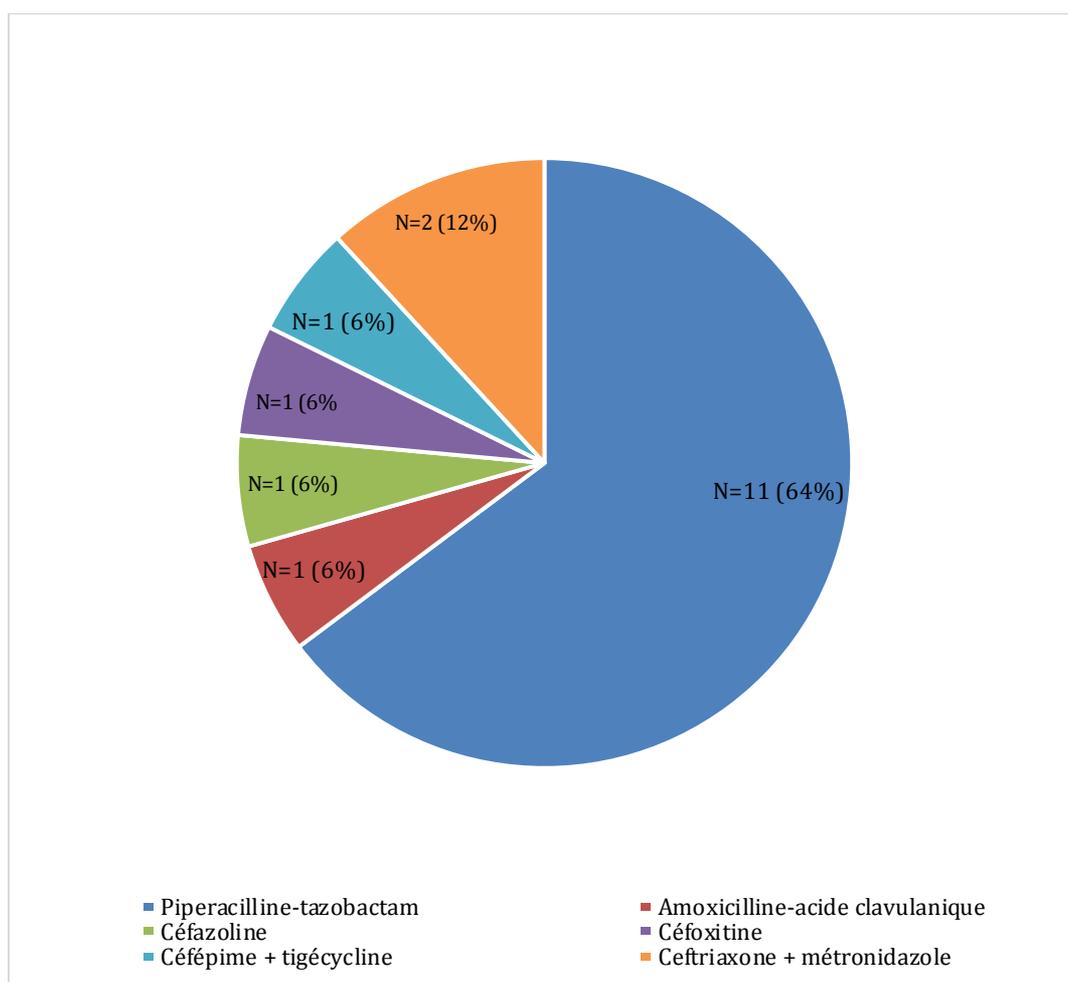


Figure 2: Molécules utilisées comme ABP dans 16 centres greffeurs

Les facteurs influençant le choix de l'ABP chez le patient hospitalisé étaient par ordre décroissant :

- Une antibiothérapie précédente (81% des réponses)
- Un portage BMR du patient (75% des réponses)

- Une positivité du liquide de conservation (56% des réponses)
- Des résultats bactériologiques issus de prélèvements peropératoire (50% des réponses)
- L'écologie bactérienne locale (25% des réponses)
- Une mise en place de matériel peropératoire (6% des réponses)

Dans les cas susmentionnés, les carbapénèmes représentaient la majorité des molécules utilisées en l'absence d'une documentation bactérienne permettant l'emploi d'un antibiotique au spectre plus restreint.

C. Durées d'antibioprophylaxie

Les durées d'ABP issues des 16 centres contactés sont reportés en Figure 3 (durées et molécules déclinées par centre en annexe).

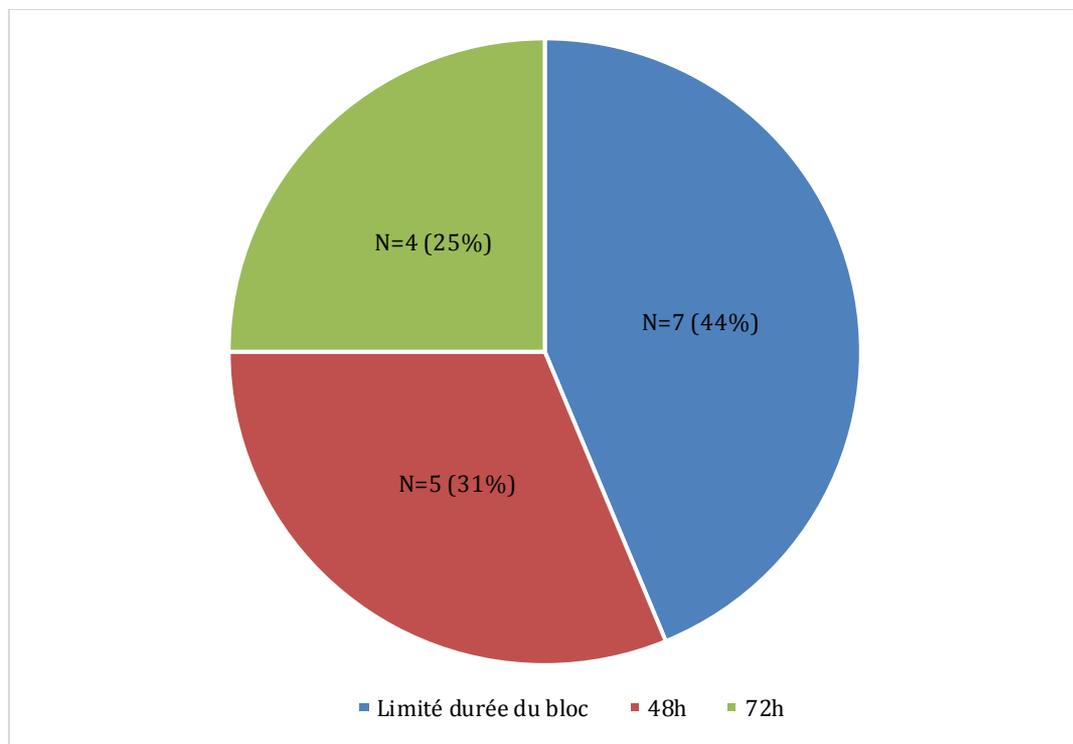


Figure 3: Durées d'antibioprophylaxie issues de 16 centres greffeurs

Les facteurs modifiant la durée de l'antibioprophylaxie étaient par ordre décroissant :

- La positivité du liquide de conservation (56% des réponses)
- La prescription d'une antibiothérapie précédente (31% des réponses)
- Le portage BMR du patient (19% des réponses)
- Mise en place de matériel peropératoire (19% des réponses)
- L'écologie bactérienne locale (6% des réponses)

Les durées de prescription s'étendaient alors de 48h à une semaine. Dans 26% des cas, aucun facteur ne venait influencer la durée de prescription de l'ABP.

Le récapitulatif des molécules et durées de l'antibioprophylaxie utilisées en transplantation hépatique déclinées par centre figurent en annexe.

Bactéries et infections post-transplantation

I. Matériel et méthodes

A. Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique au CHU de Lille s'intéressant aux patients adultes, transplantés hépatiques entre le 01/01/2016 et le 31/12/2020. Durant cette période, les patients bénéficiaient de techniques chirurgicales et de protocoles d'immunosuppression homogènes. Cependant, en raison d'une rupture d'approvisionnement en piperacilline (ABP prescrite au début de l'étude), on notait une modification du protocole d'antibioprophylaxie avec l'utilisation d'une association ceftriaxone et métronidazole à partir du mois de novembre 2018. Les patients bénéficiant d'une de ces deux ABP étaient inclus dans notre étude comparative.

Afin d'apporter un éclairage sur l'épidémiologie et les facteurs de risque des infections et bactéries rencontrées en transplantation hépatique, et dans un souci de validité externe, nous avons analysé l'ensemble des patients transplantés entre 2016 et 2020 au CHU de Lille (« patients évalué »). Cette population, plus large que la sous population précédemment étudiée (« patients inclus »), comportait en effet les patients bénéficiant d'une ABP autre que piperacilline et ceftriaxone + métronidazole, habituellement réservée aux patients septiques, colonisés à BMR ou hospitalisés.

B. Extraction des données

a. Bases de données utilisées

La majorité des données cliniques et biologiques préopératoires, postopératoires ainsi qu'une partie des données peropératoires ont été recueillies via l'examen des dossiers médicaux informatisés du logiciel Sillage (comptes rendus d'hospitalisation et de consultation, comptes rendus opératoire). Les données préopératoires ont été enrichies des paramètres compilés dans la base de données Prométhée.

Les valeurs peropératoires étaient complétées via l'examen des informations recensées sur le logiciel d'anesthésie Diane.

Les données de bactériologie (relatives aux prélèvements effectués, aux germes identifiés ainsi qu'à leurs profils de sensibilité) ont été extraites du logiciel de microbiologie Mollis.

b. Valeurs recueillies

Les données recueillies dans la période préopératoire se rapportaient au patient et à ses comorbidités : identité du patient, âge, sexe, date de la transplantation, rang de la greffe (si transplantation hépatique antérieure), scores MELD et CHILD-PUGH, score ASA, indication de la greffe, existence d'une thrombose veineuse portale au moment de la greffe, présence d'un diabète, indice de masse corporel (IMC), fonction rénale (score MDRD), présence d'une épuration extra-rénale préopératoire, ventilation mécanique au moment de la greffe, greffe d'organe solide antérieure, allergie vraie aux pénicillines ou aux céphalosporines, colonisation éventuelle à BMR(BLSE, bactéries résistantes aux carbapénèmes), cultures bactériologiques préopératoires (germe et site de prélèvements) si rapportées dans les CRH ou effectuées au CHU

dans les 3 mois avant greffe, exposition antibiotique éventuelle durant les 3 mois précédents la greffe, existence d'un sepsis au moment de la transplantation, degré d'urgence de la greffe, lieu d'hospitalisation avant chirurgie, positivité de la culture du liquide de transport, statut CMV du donneur et du receveur.

Les données collectées durant la période peropératoire concernaient le déroulé chirurgical ainsi que les mesures de réanimation éventuellement mise en œuvre : durée opératoire, durées d'ischémie tiède et froide, greffe simple ou combinée, mise en place d'un drain biliaire, type de reconstruction biliaire, réalisation d'une anastomose porto-cave transitoire, quantification des pertes sanguines, nombre de culots globulaires transfusés, antibioprophylaxie réalisée ou antibiothérapie en cours au moment de la greffe, réalisation d'une réinjection de l'ABP durant le bloc, dose maximale de noradrénaline nécessaire durant la greffe.

Enfin, nous avons recensé durant le mois suivant l'intervention, les complications chirurgicales, infectieuses digestives et extra-digestives : rejet, saignement postopératoire (selon la classification de Clavien-Dindo), complication chirurgicale (selon la classification de Clavien-Dindo), précocité de la reprise chirurgicale (avant/après J3), perforation digestive, fuite biliaire, recours à une épuration extra-rénale postopératoire, nombre de jours de ventilation mécanique consécutifs à la sortie du bloc opératoire, nombre de jours d'hospitalisation en réanimation, nombre de jour d'hospitalisation, décès durant le mois suivant la greffe, infection du site opératoire (superficielle/ profonde, délai depuis la transplantation, germe et profil de sensibilité à l'antibioprophylaxie utilisée), infection hors site opératoire (site, germe, délai depuis la transplantation et profil de sensibilité à l'antibioprophylaxie utilisée), infection à BMR,

choc septique, infection fongique (suspectée ou documentée), infection et réactivation à CMV, prophylaxie par Bactrim, colonisation postopératoire à BMR (BLSE, bactéries résistantes aux carbapénèmes).

C. Critères de jugement principal et secondaires

a. Objectif principal : critère de jugement principal

Pour répondre à notre objectif principal nous avons comparé le taux d'infection du site opératoire survenant dans le mois suivant la transplantation survenant entre les groupes pipéracilline et ceftriaxone + métronidazole.

b. Objectif principal : critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires analysés étaient les taux d'infection hors site opératoire, les taux d'infection tout site à BMR, à *Pseudomonas aeruginosa*, à entérocoques et les colites à *C. difficile*, identifiés dans le mois suivant la transplantation. La présence d'une colonisation à BMR avant et après greffe ainsi que l'incidence de survenue d'un choc septique étaient analysées.

c. Objectifs secondaires : facteurs de risque étudiés

Afin de limiter le nombre d'analyses effectuées et donc la part liée au hasard, nous avons restreint le nombre de facteurs de risque recherchés à 10% du nombre d'évènements étudiés. Cette sélection s'est effectuée sur la base de l'étude de la littérature, retenant des facteurs communément admis.

Ainsi, pour l'étude des infections du site opératoire et des infections extra-abdominales, l'analyse s'est portée sur le score MELD, une transplantation antérieure, le degré d'insuffisance rénale, le score ASA, la colonisation préopératoire à BMR, une

transplantation en période de sepsis, la provenance du patient (domicile, hospitalisation standard, réanimation), l'existence d'un mismatch CMV ainsi que la contamination du liquide de transport par des germes à haut risque d'infection (hors staphylocoques blancs et bactéries saprophytes cutanées) .

Les variables peropératoires étudiées étaient la durée de chirurgie et d'ischémie froide, la quantité des pertes sanguines et la dose maximale de noradrénaline.

Pour la recherche des déterminants des infections à BMR nous avons étudié : le score MELD, l'existence d'une colonisation préopératoire à BMR, le lieu de provenance du patient ainsi que l'utilisation d'une ABP « non classique » (soit les molécules autres que la piperacilline ou qu'une association ceftriaxone et métronidazole, traduisant le plus souvent une infection en cours ou récente).

Concernant la colonisation postopératoire à BMR, en raison d'un nombre plus important d'évènements, nous avons examiné en préopératoire : le score MELD, une transplantation antérieure, le degré d'insuffisance rénale (valeur calculé par MDRD), le score ASA , la prescription d'une ABP au long cours par Norfloxacine, l'utilisation dans les 3 mois préopératoires de ceftriaxone, de piperacilline-tazobactam, d'une antibiothérapie à large spectre (carbapénèmes, C5G), la provenance du patient ainsi que certaines étiologies (CHC et autres cancers, maladie cholestatiques) souvent synonymes d'hospitalisations fréquentes. L'utilisation d'une ABP « non classique » en peropératoire était analysée. Pour la période postopératoire nous nous sommes penchés sur l'impact d'une reprise chirurgicale, d'une épuration extra-rénale, d'une infection du site opératoire ou extra-abdominale.

Les facteurs de risque d'infection à entérocoques considérés étaient les scores MELD et ASA, l'antériorité d'une infection à entérocoques, la contamination du liquide de transport à entérocoques ainsi que l'utilisation d'une céphalosporine comme ABP.

d. Objectifs secondaires : autres associations étudiées

Afin de préciser l'impact de certaines affections nous nous sommes attachés à rechercher une association entre une colonisation préopératoire à BMR et les doses de Noradrénalines utilisées en peropératoire ainsi qu'avec la fréquence des rejets, des reprises chirurgicales, des perforations digestives, des fuites biliaires, la durée d'hospitalisation, le taux d'épuration extrarénale et la durée de ventilation mécanique, la survenue d'un choc septique ou d'une infection fongique.

Nous avons étudié l'impact d'une colonisation du liquide de transport à entérocoques sur la survenue d'une infection (tout site) à entérocoques.

Enfin, nous avons recherché si l'utilisation de ceftriaxone et métronidazole ou pipéracilline comme ABP exposait à un nombre d'infections (ISO et extra-abdominales) plus important à des germes résistants ces molécules.

D. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparabilité des 2 groupes (définis par les 2 protocoles d'antibioprophylaxie) a été évaluée à l'aide du test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne) pour les variables quantitatives. L'incidence cumulée du risque d'infection du site opératoire dans les 30 jours suivant la chirurgie a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte de la sortie d'hospitalisation (vivant ou décédé) comme événement concurrent et comparée entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de Fine & Gray (sans et avec ajustement sur les facteurs de confusion significativement associés au groupe et au risque d'infection au seuil de 0.05). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld.

L'incidence cumulée du risque d'infection extra-abdominale (à l'exception des infections urinaires) dans les 30 jours suivant la chirurgie a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte de la sortie d'hospitalisation (vivant ou décédé) comme événement concurrent. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée, le risque d'infection avant 10 jours et le risque d'infection à 10 jours ou au-delà ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de Fine & Gray.

Pour les autres types d'infection et autres complications, le risque a été comparé entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de régression logistique (ou par le test exact de Fisher en cas de séparation complète). Pour le risque de colonisation post-opératoire à BLSE, l'analyse a été ajustée sur la colonisation pré-opératoire à BLSE.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Pour conduire la présente étude, la collection et l'exploitation des données ont fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

II. Résultats

Sur les 433 transplantations hépatiques réalisées entre le 01/01/2016 et le 30/12/2020, 327 patients ont bénéficié d'une antibioprofylaxie par l'association d'une céphalosporine de 3^{ème} génération avec un nitro-imidazolé ou par une uréidopénicilline. 138 d'entre eux ont ainsi reçu l'association de ceftriaxone et métronidazole et 189 de la pipéracilline. Le diagramme de flux est présenté en Figure 4.

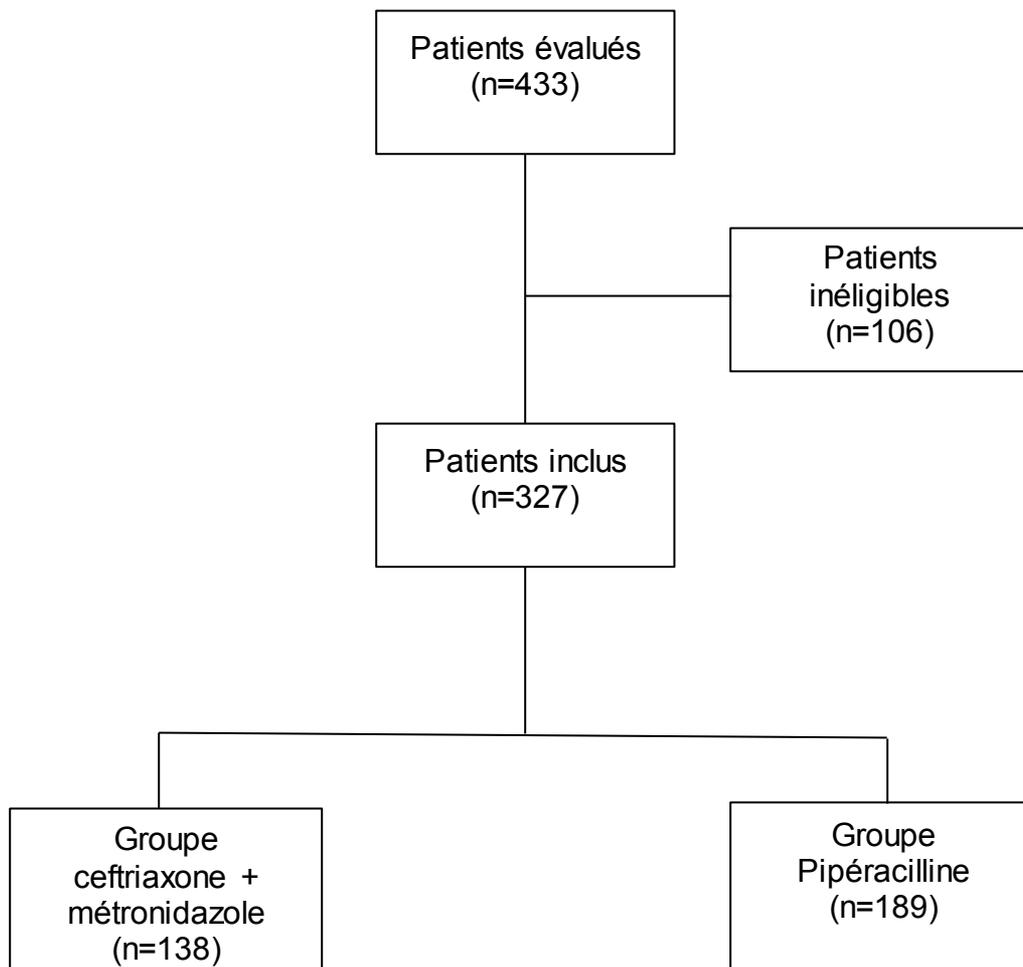


Figure 4 : Flow Chart pour la comparaison de 2 régimes d'antibioprofylaxie

A. Descriptif de la cohorte

Comme précédemment explicité, nous présentons ici les caractéristiques des patients évalués ; le Tableau : **caractéristiques des patients inclus** rassemblant les caractéristiques des patients inclus se trouve en annexe.

a. Caractéristiques des patients évalués

71% des patients étaient des hommes, 37% étaient diabétiques et l'IMC médian était de 26.

Concernant les données en lien avec la pathologie hépatique : le score MELD médian était de 18, les étiologies conduisant à la transplantation les plus représentées sont déclinées en Figure 5. Par ailleurs 5,6% des patients inclus avaient déjà bénéficié d'une transplantation hépatique antérieure.

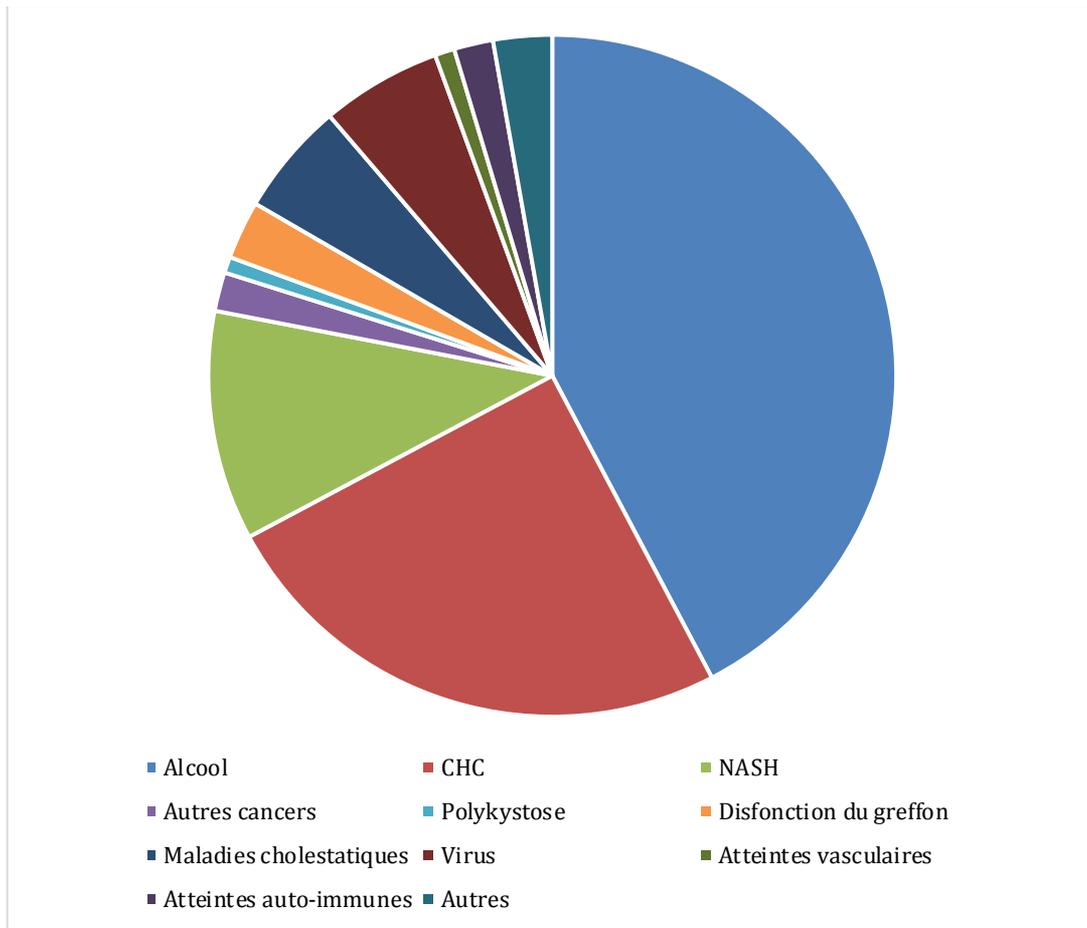


Figure 5: principales étiologies conduisant à la transplantation hépatique

4,9% des patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique préopératoire et 10 % d'une épuration extra-rénale. La provenance des patients est représentée en Figure 6.

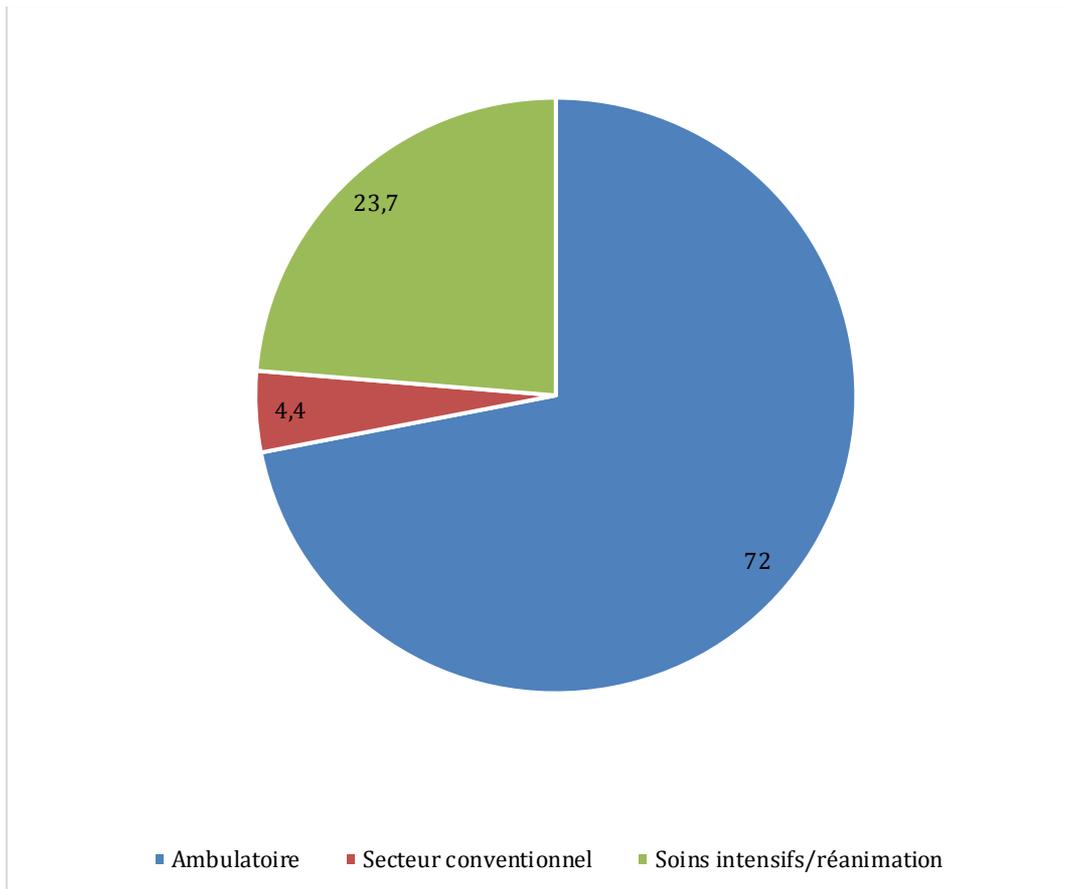
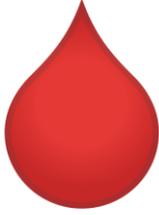


Figure 6: Origine des patients admis pour transplantation hépatique (en pourcentage de la cohorte)

Concernant les données en lien avec une pathologie infectieuse : dans les 3 mois précédents la transplantation, le taux de patient ayant reçu une antibiothérapie par ceftriaxone, pipéracilline-tazobactam ou une antibiothérapie à plus large spectre était de 7,9%, 15,2% et 6,7% respectivement. 6,7% des patients bénéficiaient d'une prophylaxie de l'infection du liquide d'ascite par norfloxacine.

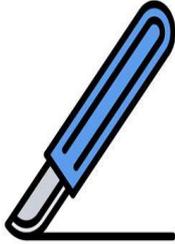
Par ailleurs, sur la même période, 4,9% des patients avaient présenté une infection biliaire, 6,5% une infection du liquide d'ascite et 11% une bactériémie.

Les données issues de la période peropératoire révélaient :



Pertes sanguines moyennes : 1985 mL

Nombre moyen de culots globulaires transfusé : 3,3 unités



Durée opératoire moyenne : 410 mn

Durée d'ischémie froide moyenne : 436 mn

Taux d'anastomose bilio-digestive : 7,9% (souvent imposée par la pathologie hépatique sous-jacente)

Taux d'anastomose porto-cave temporaire : 26,1%



Dose maximale moyenne de noradrénaline utilisée : 2,9 mg/h

L'évolution des patients durant la période postopératoire était marquée par 7,3% de reprise chirurgicale précoce (dans les 3 jours suivant la greffe), et par 17% de reprise tardive. Pour 12,5% des patients, cette reprise chirurgicale était en lien avec une étiologie engageant le pronostic vital. De façon similaire, 12,5% des patients présentaient un saignement motivant une intervention thérapeutique instrumentale (stade 3 et 4 de la classification de Clavien Dindo). Enfin on notait que 8% des patients présentaient une fuite biliaire à l'issue de la chirurgie.

Les données issues de la réanimation postopératoire sont présentées en Figure 7.

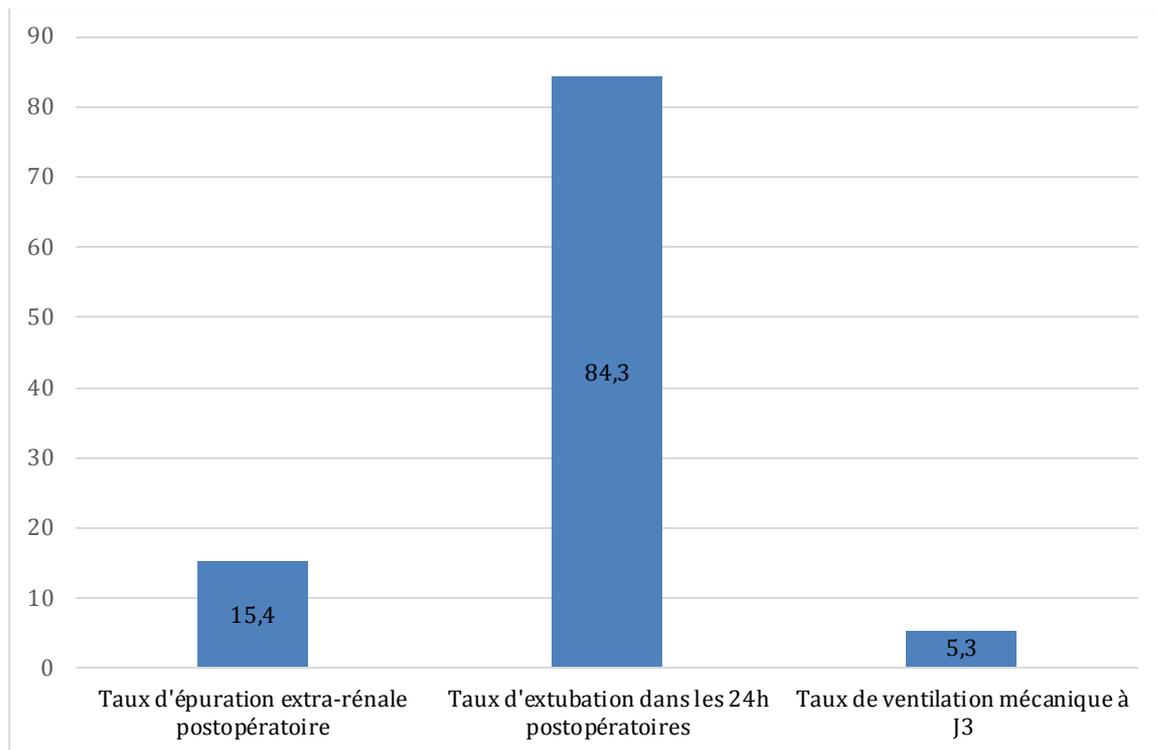


Figure 7: Données issues de la réanimation postopératoire (en pourcentage de la cohorte)

b. Infections du site opératoire

Une infection du site opératoire survenait chez 22% des patients (4,6% d'infections superficielles et 18,6% d'infections profondes). Le délai moyen de survenue de cette complication était de 9,5 jours.

Au sein des ISO, 47% n'étaient pas documentées ; les bactéries les plus fréquemment identifiées parmi les épisodes documentés sont présentées en Figure 8.

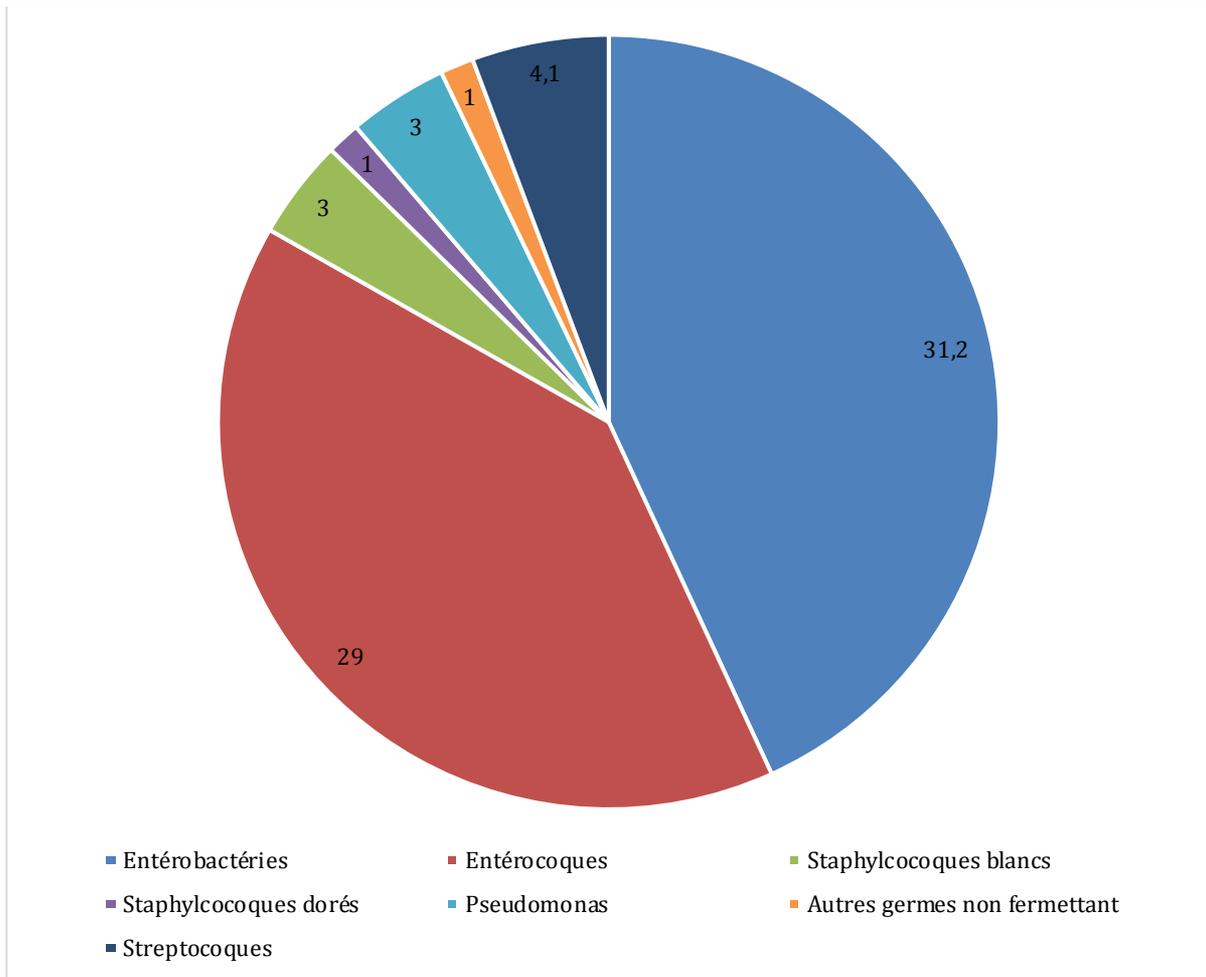


Figure 8: Répartition des espèces bactériennes identifiées dans les ISO (en pourcentage des ISO documentées)

c. Infections hors site opératoire

Une infection extra-digestive se déclarait chez 32% des patients. Parmi ces dernières, les bactériémies étaient les plus fréquentes (principaux sites infectieux en Figure 9).

Le délai moyen de survenu de ces pathologies était de 8 jours.

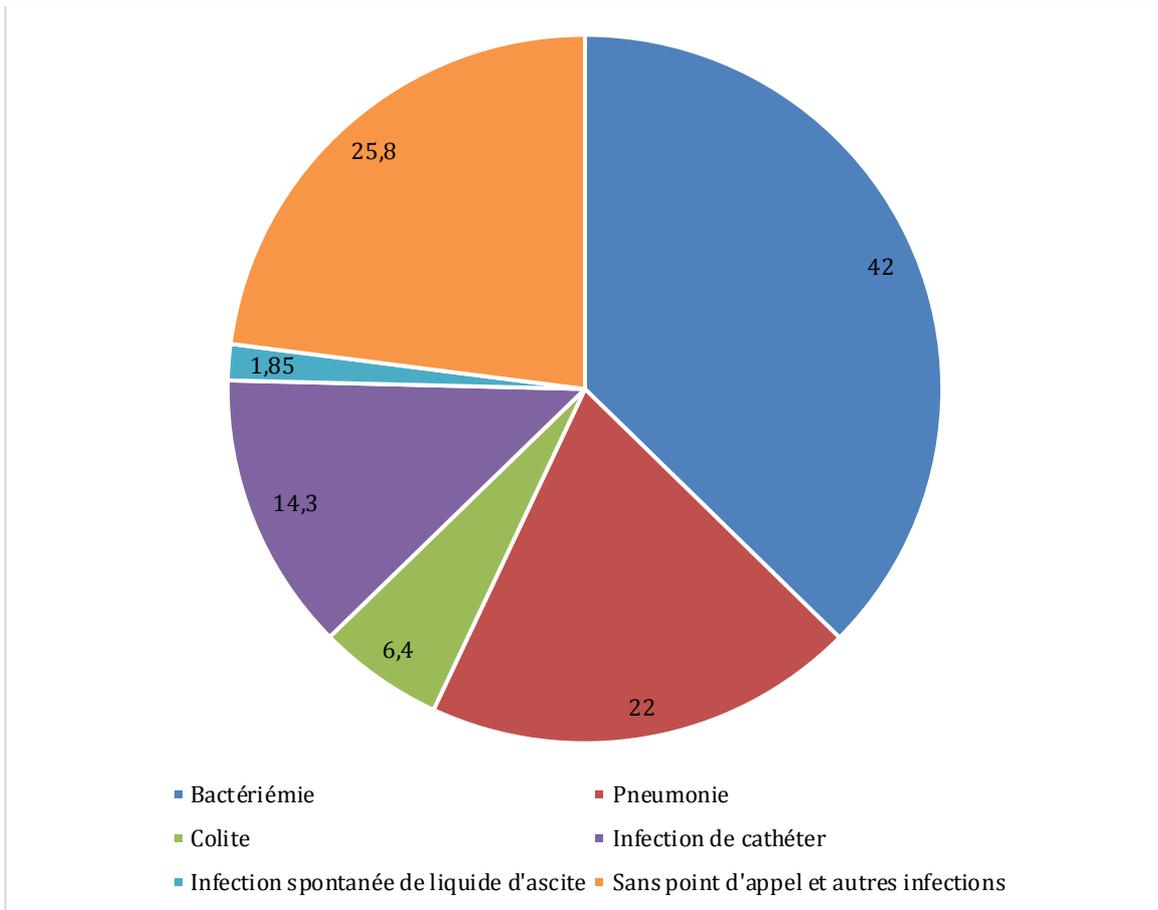


Figure 9: Infections hors site opératoire (en pourcentage du total des infections non ISO)

Les germes les plus fréquemment rencontrés dans ce type de complication sont présentés en Figure 10.

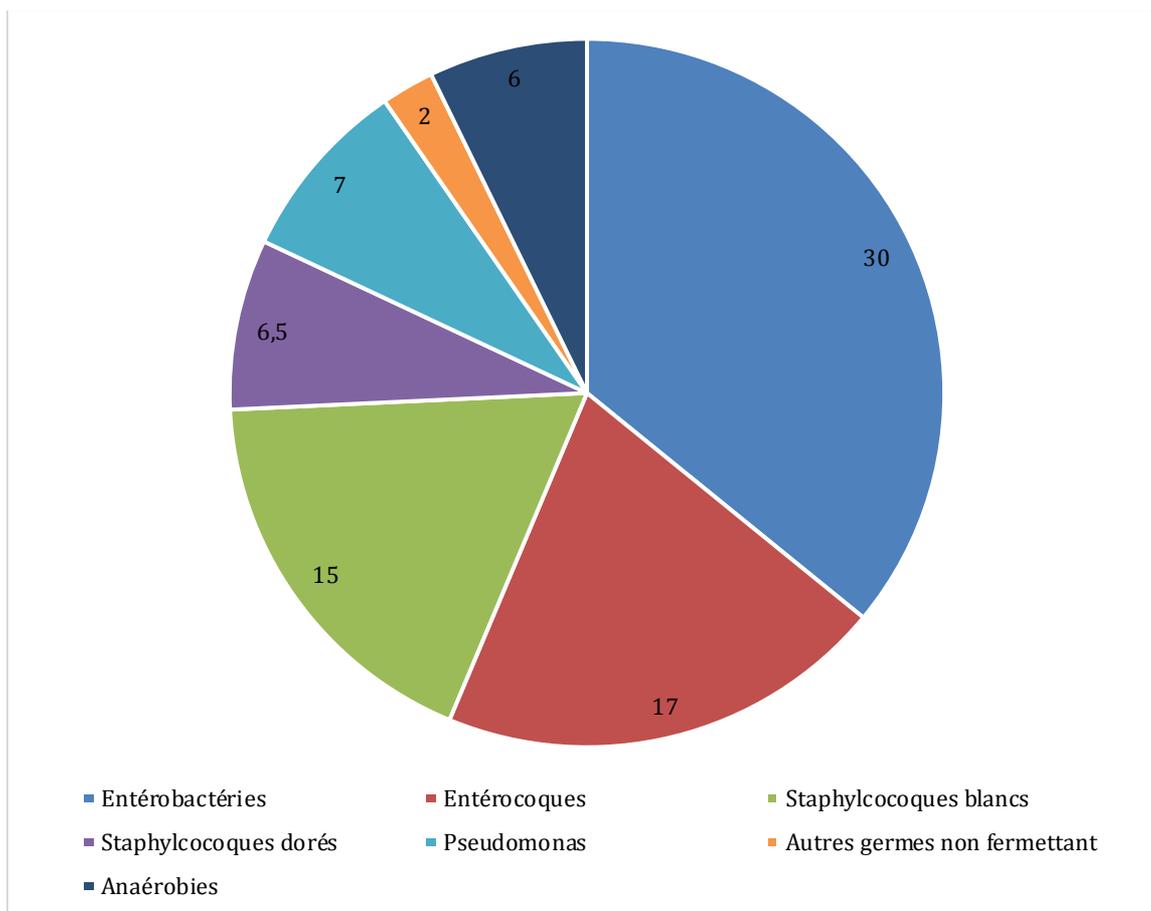


Figure 10: Répartition des espèces bactériennes identifiées dans les infections non ISO (en pourcentage des infections non ISO documentées)

d. Colonisation à BMR

Avant transplantation, 17% des patients avaient une colonisation connue à BLSE et 7,4% à EPC. Une colonisation était connue ou avait été recherchée en préopératoire chez 40% des patients de la cohorte. Une colonisation à SARM était connue chez 2 patients (0,46% de l'effectif).

En postopératoire, 41% des patients présentaient une colonisation à BLSE et 19% à EPC. La recherche d'une colonisation (positive ou négative) apparaissait dans les relevés bactériologiques de 75% des patients de la cohorte. Évolution de la colonisation en Figure 11.

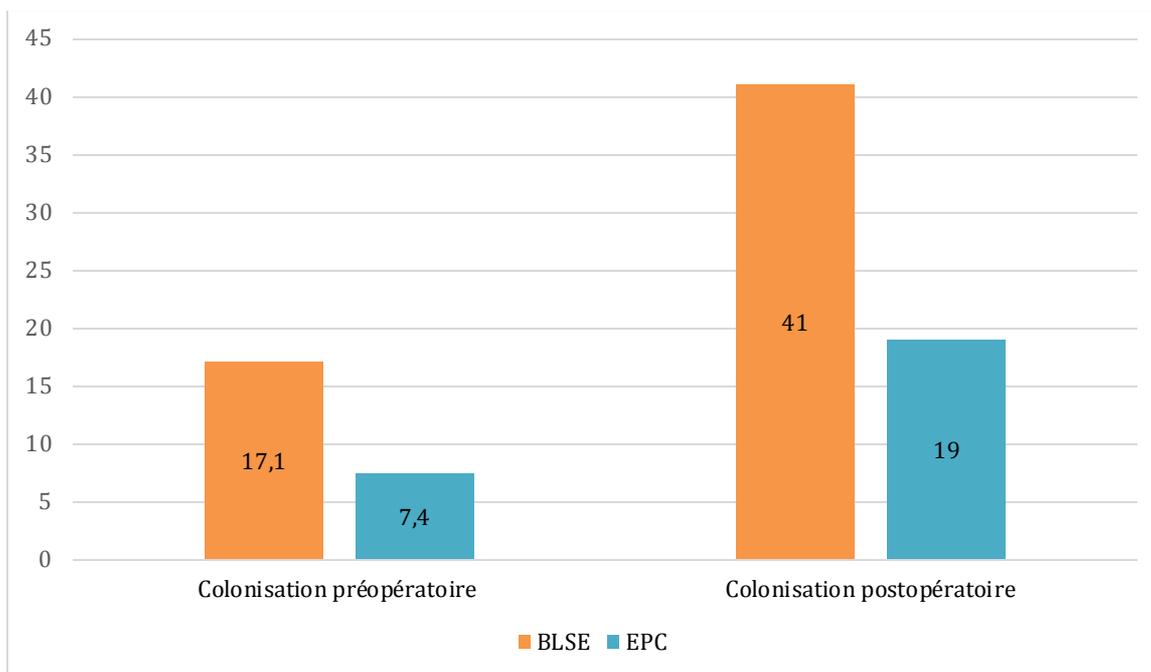


Figure 11: Colonisation pré- et postopératoire (en pourcentage de l'effectif global de la cohorte)

e. Infections postopératoires à BMR

On dénombrait au sein des ISO, 13,5% de bactéries productrices de BLSE et 2% d'EPC. Concernant les infections hors site opératoire on comptait 11,5% d'infection à BLSE et 2% de bactéries résistantes aux carbapénèmes.

f. Entérocoques

Comme précédemment décrit, les infections à entérocoques concernaient 29% des ISO et 17% des infections hors site opératoire. L'espèce majoritairement identifiée dans les ISO comme dans les infections hors site opératoire était *E. faecium*. La répartition des espèces d'entérocoques est présentée en Figure 12.

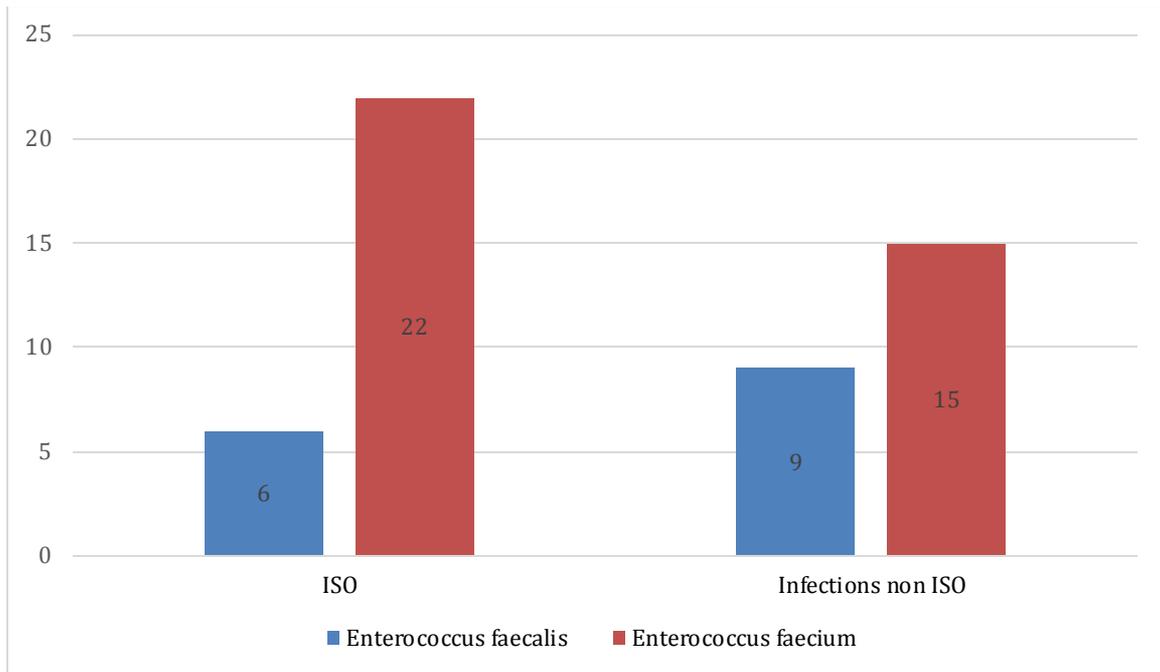


Figure 12: Nombre d'épisodes infectieux *E. faecium* et *E. faecalis* au sein des ISO et des infections hors site opératoire

g. Liquides de transport

On retrouvait une positivité en culture du liquide de transport du greffon dans 80% des cas. Parmi les germes identifiés, 72% étaient à faible pouvoir pathogène et 28% à haut pouvoir pathogène.

h. Bactéries anaérobies

Les germes anaérobies étaient très rarement identifiés dans les infections étudiées : ces bactéries n'étaient en effet cultivées dans aucune ISO et dans 8 infections hors site opératoire (7 colites à *Clostridium difficile* et 1 bactériémie à *Bacteroides fragilis*).

i. Prescription, administration et résistances associées à l'ABP

Sur la période étudiée, 44% des patients ont bénéficié d'une ABP par pipéracilline et 32% d'une ABP par ceftriaxone + métronidazole. Les autres molécules retrouvées étaient le plus souvent employées comme antibiothérapie curative au moment de la greffe ou ciblaient une colonisation à BMR ; il s'agissait de pipéracilline-tazobactam dans 13% des cas, de céfépime + métronidazole dans 1% des cas et d'une molécule à plus large spectre pour 8% des patients. Des aminosides étaient utilisés dans 5% des transplantations.

Parmi les 433 patients étudiés, 75% bénéficiaient d'une transfusion de culot(s) globulaire(s) ; pour 40% des patients cette transfusion était supérieure ou égale à 4 unités. Au sein de ce dernier groupe, une réinjection de l'antibiothérapie avait lieu dans 10,4% des cas.

Chez les patients recevant une ABP par pipéracilline et dont la chirurgie durait plus de 4 heures (185 patients), l'ABP était réinjectée dans 6,5% des cas.

Au sein du groupe de patients avec une ABP par ceftriaxone et métronidazole et présentant une ISO, on ne notait pas de différence statistiquement significative dans le profil de sensibilité des bactéries à l'origine du premier épisode infectieux (42 ISO à germes résistants à la ceftriaxone contre 9 à germes sensibles ; $p=0,1233$). En revanche chez les patients recevant cette même ABP et présentant une infection hors site opératoire, on trouvait significativement plus de germes résistants à la ceftriaxone (75 infections avec des bactéries résistantes contre 14 avec des bactéries sensibles aux ceftriaxone, $p<0,01$).

Parmi les patients ayant bénéficiés d'une ABP par piperacilline et présentant une ISO, on notait 11 infections avec des germes résistants à la piperacilline et 5 infections avec des germes sensibles ($p= 0,214$). La même recherche chez les patients présentant une infection hors site opératoire, trouvait une différence statistiquement significative avec 33 bactéries résistantes et 8 sensibles ($p<0,01$). Par ailleurs, on ne mettait pas en évidence de différence significative dans le délai de survenu des ISO sensibles et résistantes ($p=0,5783$), comme pour celui des infections non ISO ($p=0,3064$).

B. Comparabilité des groupes piperacilline et ceftriaxone + métronidazole

La comparaison des données issues du groupe ceftriaxone + métronidazole et piperacilline figure dans le Tableau 1.

Tableau 1: Comparabilité du groupe ceftriaxone + métronidazole et du groupe piperacilline

Caractéristiques	Groupe ceftriaxone + métronidazole (n= 138)	Groupe Piperacilline (n=189)	P value
Variables préopératoires			
Sexe masculin – no (%)	21,7	32,3	0.036
Age - années	56.2 ± 10.3	55.0 ± 11.0	0,32
IMC – kg/m ²	27.3 ± 5.8	26.7 ± 5.0	0,31

1 ^{ere} greffe hépatique – no (%)	99,3	98,9	NA : effectif < 8
Diabète– no (%)	38,7	39	0,69
MELD score	16.7 ± 9.2	17.8 ± 9.6	0,30
Epuration extra-rénale - no (%)	2,2	6,4	0,072
Ventilation mécanique - no (%)	0,7	3,2	NA : effectif < 8
Patient ambulatoire – no (%)	89,1	81,8	0,14
Hospitalisation en réanimation prégreffe - no (%)	8,7	12,3	
Hospitalisation conventionnelle prégreffe - no (%)	2,2	5,9	
Principales étiologies			
de l'atteinte			
hépatique			
No (%)			
Alcool	73.9	68,3	0,29
CHC	47.8	42,3	0,32
NASH	18.8	17.5	0,75

Maladie choléstatique	5,1	6,9	0,50
Virale	10,1	8,5	0,6
Hépatite fulminante	5	4,8	NA : effectif < 8
Données infectieuses			
No (%)			
Colonisation BLSE	4,3	14,8	0,02
Colonisation EPC	2,9	4,2	0,53
Exposition C3G M-3	7,2	3,7	0,15
Exposition piperacilline-tazobactam M-3	3,6	6,9	0,20
Variables peropératoires			
Pose d'un drain biliaire - no (%)	3,6	16,2	<0.001
Anastomose bilio-digestive - no (%)	5,1	5,9	0.76
Anastomose porto-cave - no (%)	42.5	17.0	<0.001
Durée opératoire - mn	376.4 ± 79.8	427.0 ± 97.5	<0.001
Durée ischémie froide - mn	414.6 ± 130.7	451.8 ± 124.8	0.010
Saignement -mL	1950 ± 1705	1753 ± 1416	0.33

Nombre de culots globulaires transfusés	2.4 ± 2.8	3.2 ± 3.2	0.015
Noradrénaline – dose maximale mg/h	2.7 ± 2.3	2.4 ± 2.2	0.24
Taux de réinjection peropératoire d'antibiotique- no (%)	2,2	6,3	0.075

C. Critère de jugement principal

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le taux d'ISO dans le mois suivant la transplantation. En effet, 23 infections survenaient chez les 138 patients bénéficiant de l'ABP ceftriaxone + métronidazole contre 33 évènements infectieux chez les 189 patients ayant bénéficiés d'une ABP par pipéracilline OR=1,058 [0,590-1,897]. Plus spécifiquement, le taux d'infection du site opératoire profonde ne variait pas entre les deux groupe OR=1,063 [0,558-2,028].

Après ajustement sur la présence d'un drain biliaire (seul facteur de confusion identifié), le risque d'infection du site opératoire demeurait non significativement différent entre les deux groupes HR=0.980 [0.558-1.719].

L'étude de l'incidence cumulée des infections du site opératoire dans chaque groupe ne révélait également pas de différence significative HR=1,072 [0,632-1,818] (Figure 13).

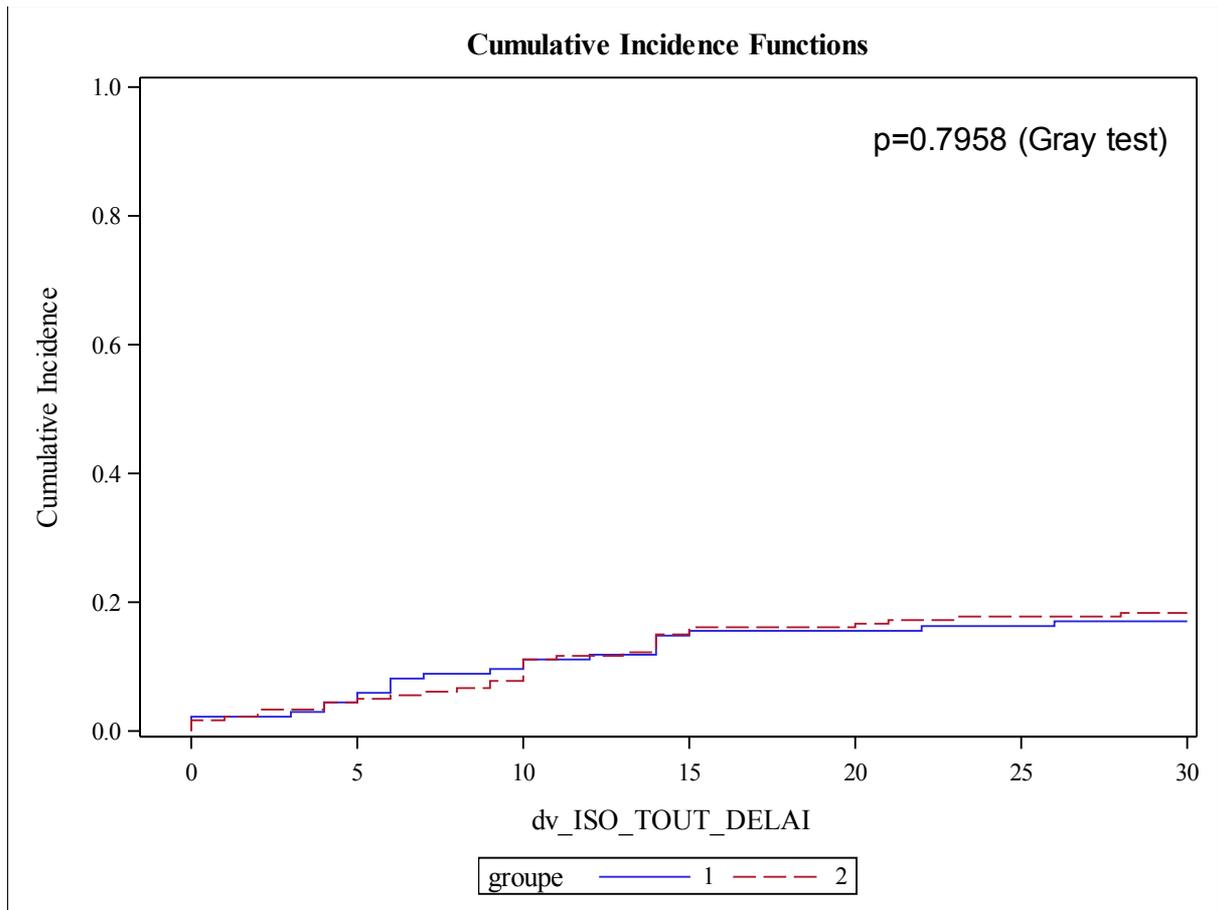


Figure 13: Comparaison de la durée sans infection du site opératoire (événement concurrent : sorti d'hospitalisation) entre les 2 groupes (groupe1 = ceftriaxone + métronidazole), censure à 30 jours

D. Critères de jugements secondaires

a. Infections hors site opératoire

Lorsqu'on s'intéressait à la survenue à un mois des infections tous sites (atteintes urinaires exceptées) on ne mettait pas en évidence de différence entre les deux régimes d'antibioprophylaxie OR=1,331 [0,843-2,101]. De la même façon, le taux d'infection extra-abdominale était comparable entre les deux groupes OR=1,38 [0,847-2,276].

Enfin, la comparaison des délais sans infection extra-abdominale entre les deux groupes de l'étude ne montrait pas de variation significative à 30 jours ($p=0,1786$) (Figure 14). Cependant, lorsqu'on analyse spécifiquement à la période comprise entre

10 et 30 jours postopératoires on notait une différence significative avec moins d'évènements infectieux dans le groupe ceftriaxone + métronidazole ($p=0,0125$).

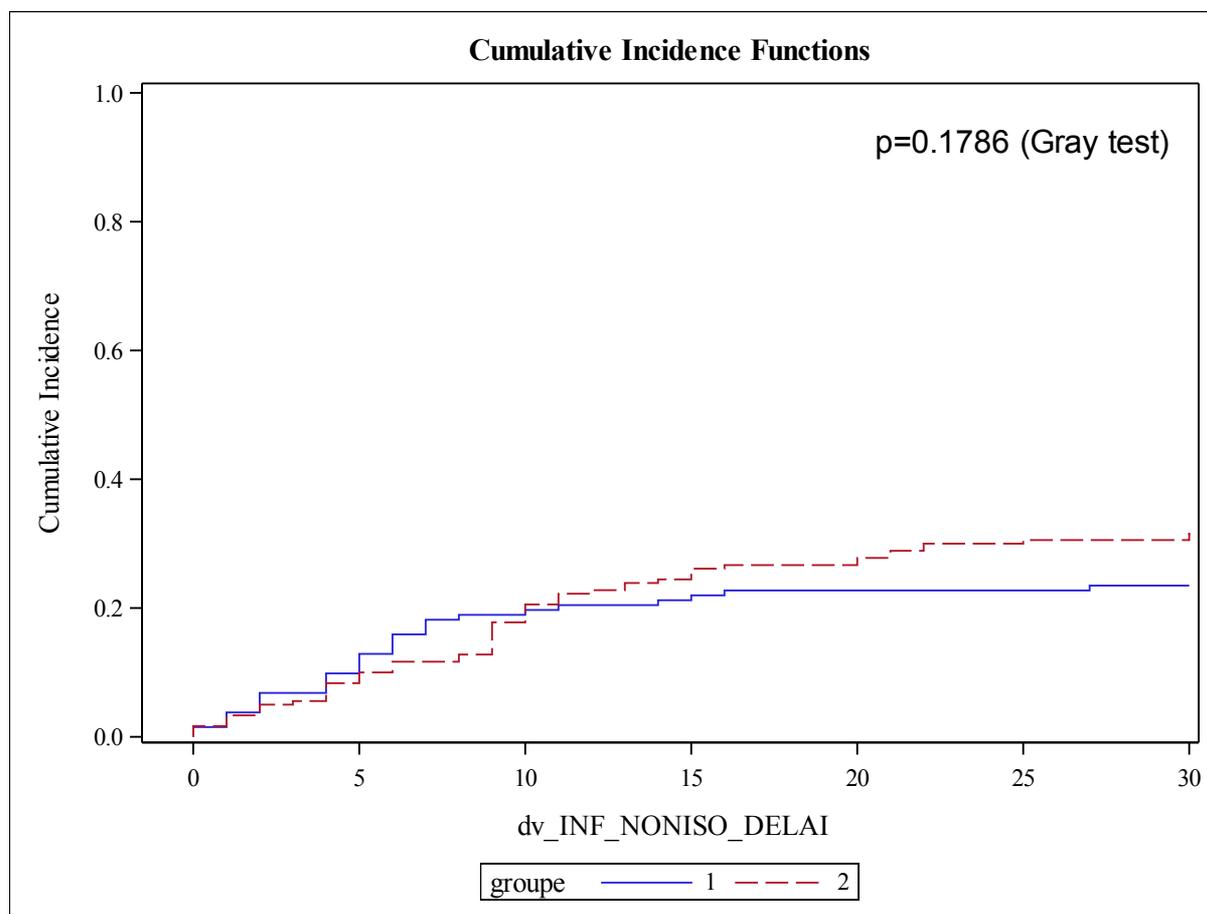


Figure 14: Comparaison de la durée sans infection extra-abdominales (événement concurrent : sorti d'hospitalisation) entre les 2 groupes (groupe 1 = ceftriaxone + métronidazole), censure à 30 jours

b. Bactéries incriminées

La comparaison du taux d'infection postopératoire à entérocoques ne révélait pas de différence en fonction de l'antibioprophylaxie utilisée OR=1,156 [0,437-3,063] y compris lorsque l'on s'intéressait uniquement aux infections du site opératoires OR=1,475 [0,362-6,002].

De même, les infections à BMR survenaient de façon comparable entre les deux groupes OR=1,486 [0,496-4,448].

On observait une différence statistiquement significative dans la survenue des infections à *Clostridium difficile* (colites) avec statistiquement plus d'évènements dans le groupe de patients recevant de la piperacilline (8 infections, contre aucune dans le groupe ceftriaxone, $p=0,02$).

Enfin, le taux d'infection postopératoire à *Pseudomonas aeruginosa* étant trop faible dans la cohorte, nous n'avons pu réaliser d'étude comparative.

Le taux d'infection fongique (prouvées ou dont la suspicion a conduit à la prescription d'un traitement antifongique) était similaire dans les deux groupes OR=0,971 [0,454-2,074].

c. Antibio prophylaxie et pression de sélection

L'étude de la colonisation postopératoire à BMR révélait que celle-ci était recherchée chez 75% des patients, sans différence de survenue quel que soit l'ABP utilisée OR=1,639 [0,931-2,884].

Plus particulièrement, les colonisations postopératoires à BLSE étaient significativement plus présentes dans le groupe piperacilline que dans le groupe ceftriaxone + métronidazole OR=1,874 [1,034-3,397]. Au contraire, le taux de colonisation à EPC était comparable dans les deux bras de l'étude OR=0,926 [0,439-1,953].

Après ajustement sur la présence d'une colonisation préopératoire à BLSE, le risque de colonisation postopératoire à BLSE n'apparaissait plus différent entre les deux groupes ($p=0.2834$).

d. Évolution et complications postopératoires

Un choc septique compliquait dans les mêmes proportions le séjour des patients dans chaque groupe OR=2,18 [0,765-6,207]. Le taux de reprise chirurgicale était similaire dans les deux bras de la cohorte OR 1,021 [0,591-1,762].

Les résultats principaux de l'étude comparative des deux ABP sont rappelés sous forme d'un tableau en annexe.

E. Facteurs de risque et associations étudiées

Les odds ratio associés à chaque facteurs étudiés figurent en annexe.

Parmi les facteurs de risque étudiés, une colonisation préopératoire à BMR (OR=2,35 [1.37 - 4.01]), la dose de noradrénaline (OR=1,11 [1.02 - 1.20]) ainsi que le fait d'avoir une deuxième transplantation hépatique (OR=2,51 [1.11 - 5.70]) exposaient à un risque significativement plus important d'ISO.

Le score MELD (OR=1,03 [1.00 - 1.05], $p=0,02$) et une contamination du liquide de transport par des germes à haut pouvoir pathogène (OR=2,23 [1.35 - 3.67]) étaient significativement associés à un plus grand risque d'infections non ISO.

Les patients colonisés à BMR en préopératoire étaient significativement plus à risque de reprises chirurgicales ($p=0,042$), de perforations digestives ($p=0,018$), d'épuration extra-rénale ($p<0,01$) et d'état de choc ($p<0,01$). Leur durée d'hospitalisation était significativement plus longue ($p=0,041$).

Les facteurs de risque d'acquisition d'une colonisation postopératoire à BMR figure en annexe.

Concernant les infections à BMR on retenait comme facteurs de risque : une colonisation préopératoire à BMR (OR=2,99 [1.31 - 6.85]) et une ABP « non classique » (molécules autres que la pipéracilline ou qu'une association ceftriaxone et métronidazole, traduisant le plus souvent une infection en cours ou récente) (OR=2,41 [1.06 - 5.48])

Les facteurs de risque significativement associés aux infections à entérocoques étaient : le score MELD (OR=1,04 [1.00 - 1.07], p=0,04) et une infection préopératoire à entérocoques (OR=3,08 [1.30 - 7.32]). La présence d'entérocoques dans le liquide de transport était un facteur de risque à la limite de la significativité (OR=3,14 [1.00 - 9.80], p=0,05).

Discussion

I. Quelle durée favoriser ?

Les résultats de l'enquête menée auprès des différents centres français pratiquant la transplantation hépatique montrait une hétérogénéité dans la durée de prescription de l'ABP. Celle-ci pouvait être en effet : limitée au bloc opératoire, étendue à 48h ou à 72h.

Une enquête conduite en 2007 par Vandecasteele et al. (18), auprès de 128 centres européens réalisant des transplantations hépatiques révélait une hétérogénéité semblable. En effet, sur les 59 centres ayant répondu à la partie dédiée du questionnaire, la moitié pratiquaient une ABP pendant une durée inférieure ou égale à 48h et 3 centres étendaient cette durée jusqu'à 7 jours (Figure 15). La durée médiane de prescription était de 3 jours (intervalle interquartile : 2-3,75).

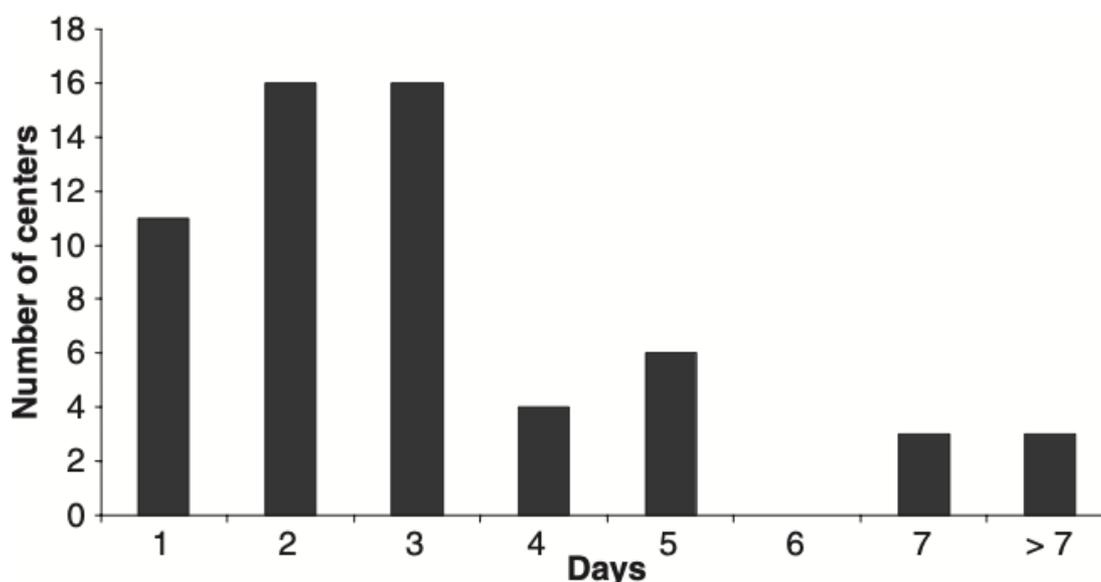


Figure 15: Nombre de jours d'ABP pratiqué dans différents centres européens (18)

Par ailleurs, 6 centres augmentaient cette durée si la greffe était réalisée en contexte d'insuffisance hépatique aigue.

Bien que l'ABP soit une mesure pivot de la lutte contre les infections postopératoires, on ne retrouve pas de recommandation sur la durée de l'ABP dans le contexte spécifique de la transplantation hépatique dans les recommandations de la SFAR actualisées en 2018, du CDC actualisées en 2017 ou celles de 2016 de l'OMS pour la prévention des infections du site opératoire. Seules les recommandations italiennes diffusées par l'EASL font mention de la durée de l'ABP. Une durée maximale de 48h y est conseillée avec une recommandation de grade IIa.

Une revue de la littérature parue en janvier 2018 portant sur les transplantations d'organes solides confortait les recommandations italiennes en ne retrouvant pas de bénéfice à une ABP prolongée au-delà de 48h(19). Nous avons recensé 3 études comparatives, récentes, s'attachant à déterminer la durée d'ABP.

Dans l'étude d'Hamel et al. conduite de façon rétrospective sur 100 patients entre 2016 et 2018 dans un centre de Nashville (Etats Unis), les auteurs comparaient l'effet d'une ABP (ampicilline-sulbactam ou vancomycine + levofloxacine si allergie) limitée à la durée du bloc opératoire à une ABP « étendue » (défini comme comprenant au moins une dose postopératoire). On ne notait pas de différence sur l'incidence des ISO à un mois, sur les infections d'autres origines, sur le taux de ré-intervention ou encore sur la prescription ultérieure d'antibiotique (20).

Dans l'étude de Bandali et al. (Philadelphie, Etats Unis) les auteurs tiraient profit d'un changement dans leurs pratiques pour étudier l'impact d'une ABP limitée à 24h en comparaison d'un traitement de 72h. 26 patients bénéficiant d'un régime d'ABP court étaient comparés à 19 patients bénéficiant du traitement plus long. Aucune différence n'était constatée entre les deux groupes sur le taux d'infection de toute origine à 30 jours. En revanche, les auteurs mettaient en évidence plus de bactéries résistantes et des durées d'hospitalisation plus longues dans le groupe recevant 72h d'ABP (21).

Enfin, Berry et al. ont étudié de façon prospective, entre 2010 et 2015, dans un centre aux États-Unis, l'effet d'une ABP de 24h (48 patients étudiés) contre un traitement de 72h (49 patients étudiés). Tout comme dans les études précédemment citées, les auteurs ne retrouvaient pas de différence concernant l'incidence des ISO à 30 jours, les durées d'hospitalisation en secteur conventionnel comme en réanimation, le taux de ré-intervention, de ré-hospitalisation, la mortalité et les infections de toutes origines (22).

Des conclusions identiques peuvent être tirées par analogie avec la chirurgie hépatique conventionnelle. Hirokawa et al. montraient ainsi l'absence de différence dans les ISO et les infections tous sites confondus, lorsque les patients bénéficiant d'une hépatectomie étaient soumis à une ABP limitée au bloc ou de 72h (23).

Bien que la parution récente des études précédemment détaillées souligne l'actualité du sujet, la bibliographie sur le sujet est pauvre. Les publications récentes sont au nombre de 3 avec de petits effectifs et sont soumises à de nombreux biais, 2 sur 3 étant rétrospectives.

Il est actuellement admis qu'environ 80% des infections post-opératoires (données issues des Etats-Unis) sont dues à des bactéries non couvertes par l'antibioprophylaxie (24). On peut donc s'interroger sur l'intérêt du maintien prolongé d'une ABP inefficace dans une telle proportion, d'autant plus si l'on considère les coûts associés à une durée prolongée (pression de sélection, coût économique...). Boyer et al. (25) notait justement dans une étude s'intéressant au développement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* que c'est à partir de 3 jours d'exposition antibiotique (inactif contre la bactérie) qu'apparaissait un risque d'acquisition de ce germe.

Cette réduction ne pourrait cependant s'envisager qu'en parallèle d'une personnalisation de l'ABP prenant en compte certaines situations à risque, pour lesquelles une durée raccourcie d'ABP n'est pas suggérée (par exemple une contamination du liquide de transport par des bactéries à haut pouvoir pathogène).

II. Quels paramètres prendre en considération dans la prescription de l'ABP ?

A. Épidémiologie bactérienne

Les différentes bactéries rencontrées dans les ISO varient en fonction de l'année et du lieu de la transplantation. Le tableau ci-après résume l'épidémiologie rencontrée dans plusieurs études consacrées aux ISO en transplantation hépatique (en gras, l'espèce majoritaire). A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude française consacrée aux ISO (données existantes sur les bactériémies et les infections à BMR plus spécifiquement). La grande variabilité des espèces rencontrées entre les publications témoigne du besoin d'étude locale afin d'adapter au mieux les stratégies de prévention.

Tableau 2: Revue de la littérature comparant l'épidémiologie bactérienne retrouvée dans les ISO

	S.A.	SCG	EC. spp.	Strepto . spp.	P. aer.	E.B. spp	K. spp	E. Coli	Sra. spp	A. Spp	Autres BGN	C. diff.
Limuna et al. 2001-2002 Japon	30%	28%	5%	2%	17,5%	16%	10,5%	7%	7%		7%	0%
Hellinger et al. 2003-2004 Etats Unis	36%	35%	38%	0%	3%			9%				0%
Asencio et al. 2003-2005 Espagne	15,3%	0%	25% dont 55% <i>E.faecium</i>	0%	6,4%	4%	3,2%	18,5%	0%	13%	6,4%	0%
Freire et al. 2002-2011 Brésil	12%	7%	18% dont 71% <i>E.faecium</i>	1%	2%	11%	15%	2%	1%	18%	6%	0%
Zhang et al. 2010-2016 Chine	2,7%	5,4%	29,7% dont 100% <i>E.faecium</i>	2,7%	8%	0%	13,5%	8%	0%	24,3%	5,4%	0%
Kaw ecki et al. 2001-2004 Pologne	3,5%	39,4%	21,4% dont 74% <i>E.faecium</i>	2,8%	0,7%	4,5%	1,4%	2,5%	1%	4,9%	5,6%	0%
Reid et al. 2002-2006 Etats Unis	12%	0%	38%	0%	10%	5%	10%	1,9%	0%	5%	0%	19%
Softness et al. 2011-2013 Etats Unis	8,3%	16,6%	29,1%	4,1%	16,6%	12,5%	8,3%	4,1%	0%	0%	8,3%	0%
Oliveira et al. 2009-2015 Brésil	18%		9%	0%	18%	0%	18%	0%	0%	18%	0%	0%

S.A : *Staphylococcus aureus* ; SCG : staphylocoques coagulase négative ; EC. Spp. : *Enterococcus spp* ; Strepto. spp. : *Streptococcus spp.* P. aer. : *Pseudomonas aeruginosa* ; E.B. spp : *Enterobacter spp.* ; K. spp : *Klebsiella spp.* ; Sra. spp : *Serratia spp.* ; A. spp : *Acinetobacter baumannii* C. diff. : *Clostridium difficile*.

Dans notre étude nous retrouvons une majorité d'entérobactéries (dont la moitié étaient multi-résistantes) et d'entérocoques (avec une majorité d'*E. faecium*); la part des staphylocoques était en revanche mineure.

B. Facteurs de risque d'infection du site opératoire

Mangran et al. (3) conceptualisaient le risque d'infection du site opératoire sous la forme de l'équation suivante :
$$\frac{\text{Quantité de bactéries contaminantes} \times \text{virulence}}{\text{résistance de l'hôte}}$$
. Ils

montraient qu'une quantité supérieure à 10^5 bactéries/gramme de tissu allait de pair avec une majoration significative du risque d'ISO.

Les facteurs de virulences reposent sur :

- la production d'endotoxines déclenchant la production de cytokines, menant à la défaillance d'organe
- la production d'exotoxines (surtout par les cocci Gram positif) entraînant la destruction des parois cellulaires et la perturbation du métabolisme.
- les composants de la paroi bactérienne (capsule polysaccharidique inhibant la phagocytose par exemple)
- la production de biofilm ainsi que l'interaction avec des composants de l'environnement de la bactérie (fibrine par exemple en présence d'un thrombus) empêchant les bactéries masquées d'être détectées par le système immunitaire.

De nombreux facteurs de risque d'infection ont été identifiés dans la littérature avec des résultats souvent divergents (7)(26) (27) (28) (29) (30); parmi ceux-ci on note :

- des facteurs préopératoires : une transplantation d'organe solide antérieure, des score MELD et Child-Pugh élevés, la présence d'ascite préopératoire, une défaillance hépatique, une incompatibilité ABO, une colonisation préopératoire à BLSE.
- des facteurs peropératoires : une anastomose bilio-digestive, un faible volume de transplantation réalisé par le centre, la transfusion de culots globulaires (avec des seuils allant de 2 à 4 culots globulaires), la durée opératoire, la durée d'ischémie froide, la dose de vasopresseurs administrée.
- des facteurs postopératoires : une épuration extra-rénale, une ventilation mécanique, une reprise opératoire, une infection à CMV, un séjour hospitalier prolongé.

Dans notre étude, nous retrouvions qu'une deuxième transplantation hépatique ainsi que la dose maximale de noradrénaline administrée étaient liées à un risque plus important d'ISO.

Avec un effectif limité de 96 ISO, nous avons dû restreindre notre recherche à 10 facteurs de risque pré- et postopératoire et n'avons donc pas pu confirmer l'ensemble des facteurs précédemment identifiés. On peut également supposer qu'un manque de puissance nous empêchait de prouver la significativité de certaines variables. C'est possiblement le cas du score MELD, significativement associé aux infections hors site opératoire (plus nombreuses) dans notre étude.

Les BLSE et EPC représentant, dans notre cohorte, près de 50% des entérobactéries responsables d'ISO ; il apparaît plausible qu'une colonisation à BMR, facteur de risque d'infection à BMR, soit également associée au risque d'ISO dans notre étude.

Lorsqu'ils étaient étudiés dans la littérature comme dans notre étude, l'âge, l'IMC, le diabète, l'étiologie de la défaillance hépatique menant à la transplantation, le taux d'albumine, le score ASA, une insuffisance rénale préopératoire ne ressortaient pas comme facteurs de risque d'ISO.

L'identification des patients à risque nous invite à être particulièrement vigilants à l'apparition de complications infectieuses, au dépistage d'organismes résistants ainsi qu'à la réalisation de prélèvements peropératoires pour mieux guider une éventuelle antibiothérapie ultérieure. Ces facteurs de risque pourraient également aider à l'orientation des malades dans des unités de réanimation ou à surveillance renforcée.

C. BMR

a. Colonisation à BMR

Au sein de notre cohorte lilloise de patients greffés entre 2016 et 2020, près de 20% des patients étaient colonisés à BMR avant transplantation. Les BLSE constituaient la résistance la plus fréquemment observée. A l'issue du mois suivant la transplantation, 33% de la cohorte présentait une colonisation à BMR, toujours avec une majorité de BLSE. Parmi les patients non colonisés en préopératoire, 21% développaient donc un portage de BMR.

On trouve dans la littérature d'importantes différences dans la prévalence de la colonisation et des infections à BMR. Celles-ci traduisent les variations entre les écologies locales. En France en 2012, on estimait qu'entre 10% et 15% des patients bénéficiant d'une greffe hépatique sont colonisés à entérobactéries productrices de

BLSE (31). Parmi celles-ci, *E. Coli* et *K. Pneumoniae* sont les deux espèces les plus représentées, avec une majorité de bêta-lactamase de type CTX-M. L'incidence de la colonisation à BLSE connaît une hausse significative sur la dernière décennie, avec désormais l'existence de réservoirs au sein des patients non hospitalisés. Les données issues du séquençage génétique des BLSE témoignent d'une importante diversité de matériel ADN écartant l'hypothèse d'une transmission croisée comme étant à l'origine de la majorité des colonisations.

L'isolement des patients n'en demeure pas moins une mesure importante d'autant que la sensibilité du dépistage par écouvillon rectal est peu étudiée dans cette population. Les colonisations à SARM (en diminution à l'échelon national) et ERV, bien que particulièrement présentes aux États-Unis, demeurent minoritaire en France (en transplantation hépatique comme pour le patient tout venant (Figure 16 et Figure 17) ; données EARS-Net France, 2002-2013, BMR-Raisin 2019). Dans notre étude seul 2 patients étaient colonisés à SARM.

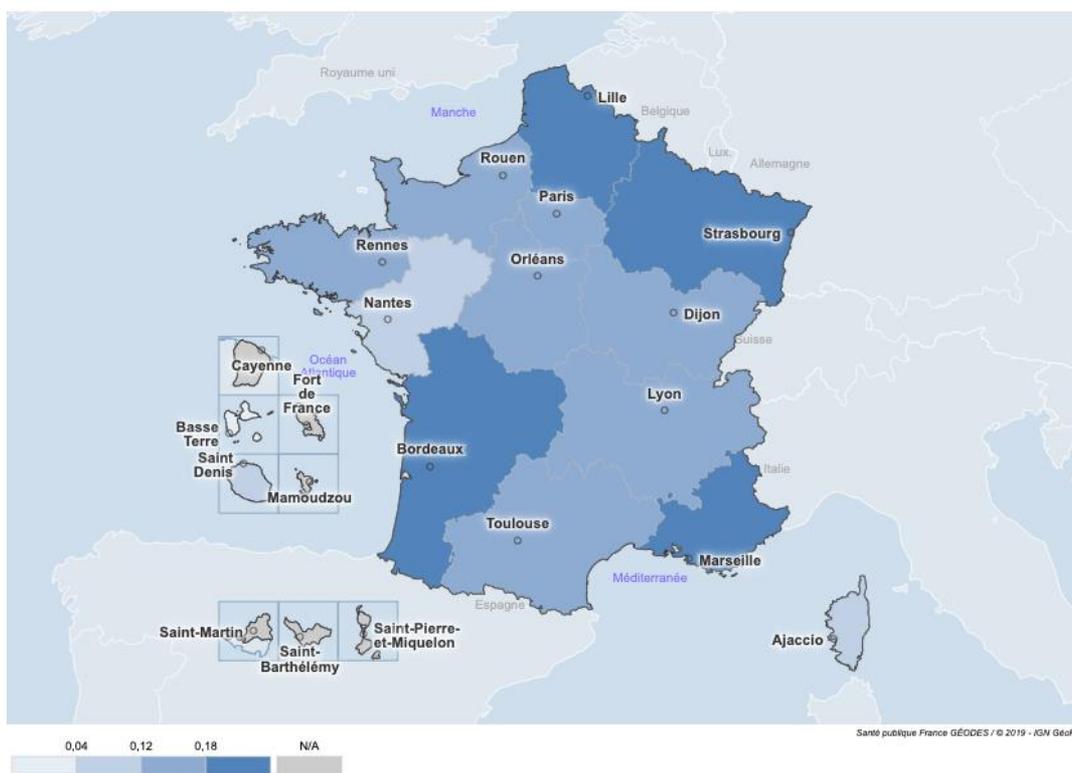


Figure 16: Taux d'incidence des prélèvements cliniques positifs à SARM, 2019 (pour 1000 journées d'hospitalisation) - Source BMR-Raison/Mission Spares- Santé publique France

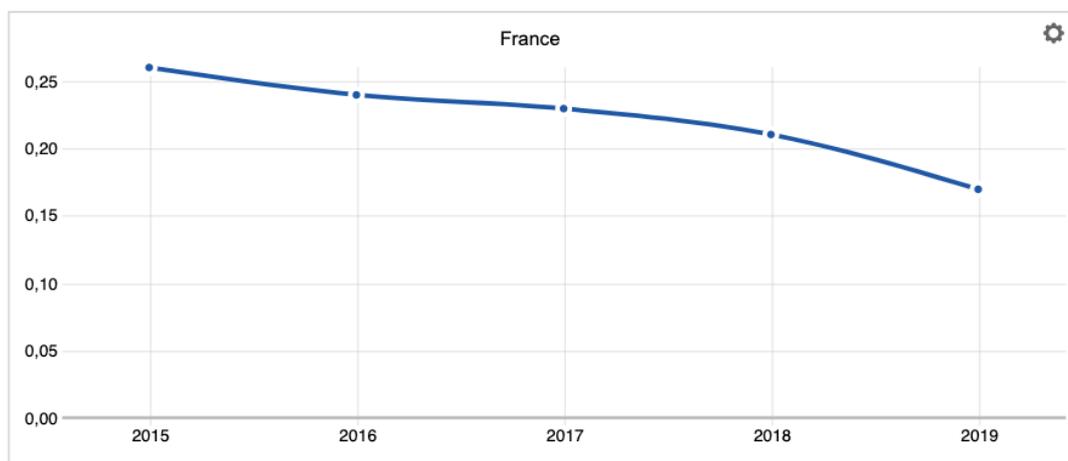


Figure 17: Évolution du Taux d'incidence de prélèvements cliniques positifs à SARM (pour 1000 journées d'hospitalisation) - Source BMR-Raisin/Mission Spares - Santé publique France

En hausse constante depuis le début des années 90, le taux d'ERV parmi les isolats sanguin d'entérocoques est passé entre 2000 et 2010, de 57 à 80% aux États-Unis (32). Bien que demeurant aujourd'hui marginale, l'évolution des infections à ERV outre atlantique (présentée pour l'hôpital de Pittsburg, États Unis en Figure 18) suggère qu'il pourrait s'agir d'une problématique plus fréquente dans le futur, notamment puisqu'elle est favorisée par la prescription de céphalosporine.

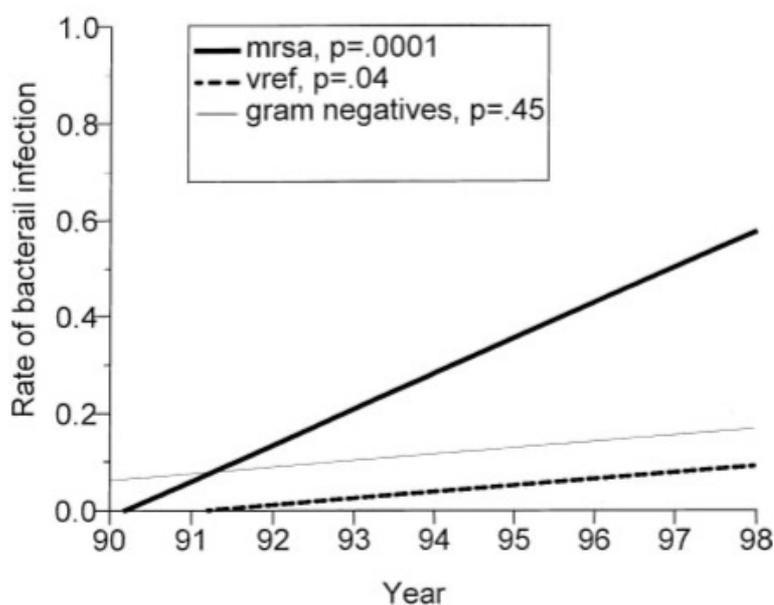


Figure 18: Évolution de 3 populations de bactéries résistantes entre 1990 et 1999, hôpital de Pittsburg, États-Unis

(33)

Comment expliquer cette prévalence de la colonisation à BMR chez les patients transplantés ?

En premier lieu, du fait d'une susceptibilité accrue aux infections et d'une immunosuppression relative des patients cirrhotiques, ces derniers sont fréquemment exposés aux antibiotiques, utilisés comme prophylaxie (6,7% des patients de notre étude bénéficiaient d'un traitement par Norfloxacin dans ce but et on notait dans la

littérature jusqu'à 40% de résistance aux quinolones chez les colibacilles (34)) ou comme traitement curatif (prêt de 30% d'exposition à un antibiotique dans les 3 mois précédents la transplantation). La prescription d'une antibiothérapie à large spectre avant la transplantation était un des facteurs de risque de colonisation identifié.

Deuxièmement, les hospitalisations sont plus fréquentes, y compris en réanimation et contribuent à l'acquisition de résistance (35).

Enfin, une prise de conscience collective de la place des BMR chez ces patients entretient un cercle vicieux fondé sur une prescription probabiliste plus fréquente d'antibiotique à large spectre entretenant la sélection d'un plus grand nombre de BMR.

L'association entre colonisation et infection postopératoire à germes multi-résistants, retrouvée dans notre étude, a déjà été rapportée dans la littérature (36)(37)(38).

Le poids de cette colonisation dans le développement d'une infection semble être d'autant plus important si la colonisation est acquise durant la période postopératoire(37).

Une hypothèse expliquant ce lien repose sur les perturbations du microbiote intestinal. Chez les patients colonisés on observe en effet une raréfaction dans la diversité des espèces bactériennes constituant la flore digestive et ce indépendamment de la prescription d'antibiotique, de la pathologie hépatique sous-jacente ou des complications post-transplantation (39). Cette raréfaction porte atteinte au rôle de barrière et d'homéostasie du microbiote intestinal et favorise les translocations digestives et les infections.

L'ensemble de ces données souligne donc l'importance du dépistage des BMR chez les patients avant et après transplantation ; la recherche laisse entrevoir des pistes d'analyse du microbiote intestinal pour aider à prédire le risque de colonisation ou d'infection.

b. Infections à BMR

7% de nos patients développaient une infection à BMR dans le mois suivant la transplantation (tous porteurs d'une colonisation à BMR, sans information quant à la temporalité de cette découverte de BMR par rapport à l'infection). Ces données sont cohérentes avec les données européennes (5,5-7% d'infections à BLSE) (31)(40) ; bien qu'on retrouve dans la littérature des taux d'infection à BMR très variable pouvant atteindre 20% (7) . Cette littérature est souvent étrangère et donc soumise aux variations d'écologie bactérienne précédemment discutées. En France, la hausse du taux d'infection à ces germes s'effectue en parallèle de celle des colonisations et se répercute en transplantation hépatique (Figure 19).

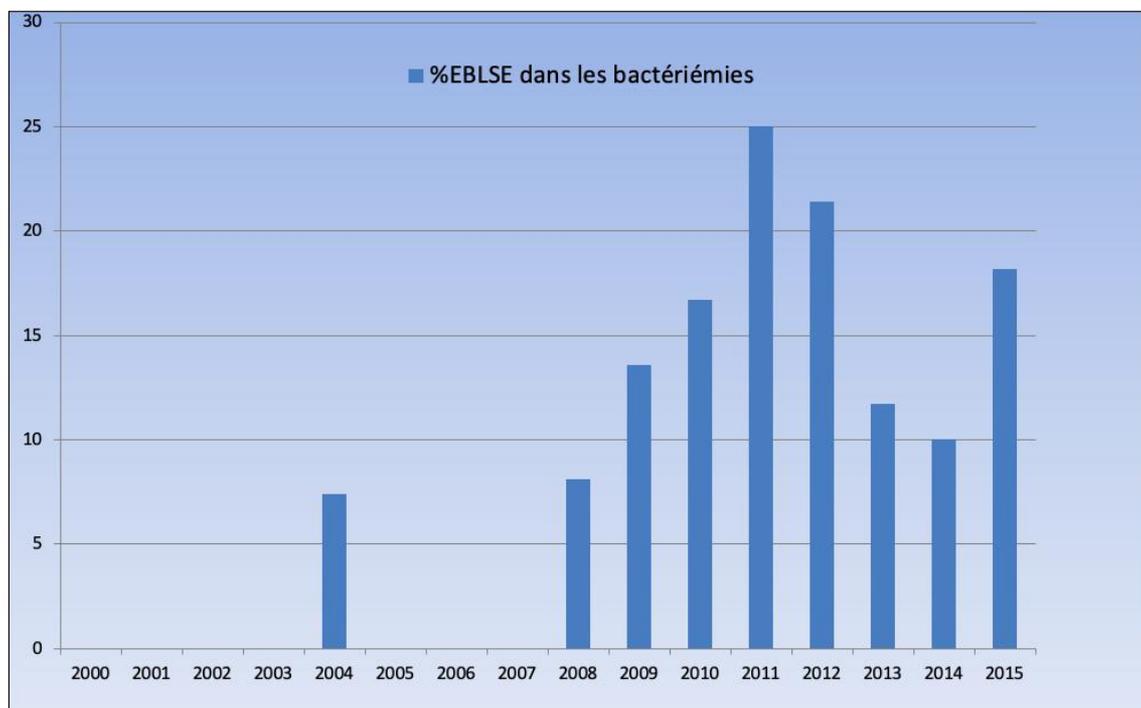


Figure 19: Évolution du taux d'entérobactéries productrices de BLSE au sein des bactériémies chez les patients transplantés hépatique (41)

Leurs conséquences sont d'autant à craindre que ces patients sont immunodéprimés, fréquemment exposés aux antibiotiques. La répartition des principales espèces d'entérobactéries au sein des infections à BLSE est présentée en Figure 20.

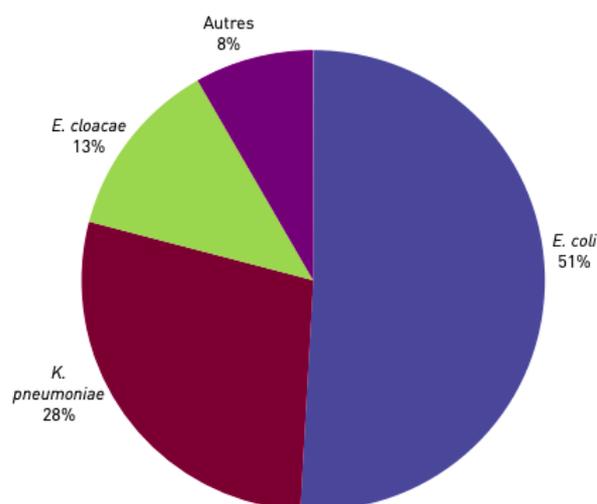


Figure 20: Répartition des souches d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactéries- Source BMR- Raisin 2018, analyse Spares

De quelles armes dispose-t-on pour lutter contre ces infections ?

Une étude prospective, multicentrique, révélait qu'une stratégie de dépistage des BLSE couplée à une ABP par Ertapénem réduisait le risque d'infection du site opératoire dans la chirurgie colorectale (42). L'étude de Logre et al. (43) suggérait que l'utilisation d'une molécule active sur la BLSE des patients colonisés diminuait le risque d'ISO. Dans cette publication, un score prédictif du risque d'ISO à BLSE chez les patients porteurs était développé. Son application permettrait de limiter la consommation de carbapénèmes, précieuses comme traitement curatif, aux patients les plus à risque (ceux porteurs d'une colonisation à *K. pneumoniae*, recevant une prophylaxie d'infection du liquide d'ascite par quinolones, avec un score MELD>25,

ayant reçu un traitement antibiotique de plus de 3J dans le mois avant la greffe). Notre étude retrouvait comme facteurs de risque d'infection à BMR une colonisation préopératoire mais aussi une antibiothérapie en cours au moment de la transplantation. Ces résultats nous encouragent à effectuer un dépistage systématique chez les patients en attente de greffe.

Avec une place également croissante, les germes résistants aux carbapénèmes font partis des défis majeurs en transplantation hépatique (44) (45). Leur impact important sur la mortalité peut être le reflet d'options thérapeutiques limitées. C'est notamment le cas des infections à *Acinetobacter baumannii*, où malgré une sensibilité (in vitro) préservée aux molécules couramment utilisées comme traitement, on observe souvent la récurrence de ces infections (46).

D. Entérocoques

Autrefois classifiés comme streptocoques du groupe D, les entérocoques constituent désormais un genre distinct. Regroupant une trentaine d'espèces, *Enterococcus faecalis* et *faecium* sont les deux plus fréquemment isolées en cas d'infection (avec une prédominance de l'entérocoque *faecalis*).

Leurs caractéristiques intrinsèques leur confèrent une redoutable capacité de résistance au milieu extrêmes, tels que les surfaces inertes ou les milieux riches en sels (dont les sels biliaires) (47). Si cette capacité leur offre l'opportunité d'interagir avec d'autres germes résistants et d'acquérir de nouvelles résistances, leur pathogénicité est en revanche limitée (48). Ils font partis de la flore commensale digestive où ils agissent comme des bactéries opportunistes, causant le plus souvent des infections chez les patients hospitalisés ou recevant un traitement antibiotique.

Chez les patients transplantés hépatiques, l'entérocoque détient une place particulière. Les antibiotiques utilisés en cas d'infection du liquide d'ascite (C3G en première ligne) tout comme les fluoroquinolones utilisées en prévention secondaire, favorisent la sélection des entérocoques présents dans la flore intestinale(49). Les antiH2 ou inhibiteurs de la pompe à proton utilisés en cas d'ulcères ou lors d'hémorragies digestives hautes favorisent l'alcalinisation du pH gastrique et la survie de l'entérocoque (50). Enfin, les hospitalisations récurrentes de ces patients, couplées avec l'immunosuppression relative de la cirrhose (réduction de l'activité des cellules de Kupffer) contribuent au risque de colonisation par ces bactéries.

Le choix de l'antibioprophylaxie est impacté par le profil de résistance particulier des entérocoques. Leur résistance native aux céphalosporines (médiée par une faible affinité de leur PLP) leur permet d'échapper au spectre des antibioprophylaxie par céphalosporine de première comme de troisième génération. Si la grande majorité des entérocoques faecalis demeurent sensibles à l'amoxicilline (99,6% de sensibilité en 2019 selon la base de données suisse anresis (51)), les entérocoques faecium sont souvent résistants à l'utilisation des aminopénicillines, posant donc la question de l'utilisation en prophylaxie d'antibiotique à plus large spectre, notamment la vancomycine (9% de résistance chez les souche d'entérocoques faecium).

Il est donc fondamental de connaître la prévalence et les facteurs de risque associés à ces infections en transplantation hépatique. Notre étude retrouvait 6,25% d'infection du site opératoire à *E. faecalis* et 23% à *E. faecium*. Lorsqu'on s'intéresse aux infections extra digestives, *E. faecalis* est incriminé dans 6,4% des épisodes et *E. faecium* dans 10,7% d'entre eux.

En prenant en compte ces données, on peut donc s'interroger sur l'intérêt d'un élargissement du spectre de l'antibioprophylaxie. L'association entre les bactériémies à entérocoques et une augmentation de la durée de séjour ainsi que du taux d'épuration extra-rénale (52) plaide en faveur d'une telle mesure.

Siebers et al. (53) tentaient d'apporter une réponse à cette question dans une analyse rétrospective d'une cohorte de 179 patients transplantés hépatiques en Allemagne entre février 2004 et 2011. Une ABP par méropénème (pratiquée jusqu'en 2007) était comparée à une antibioprophylaxie par méropénème + vancomycine (pratiquée après 2007). A l'issue de cette étude, les auteurs concluaient à une réduction significative du taux d'infection (intra et extra-abdominale) à entérocoques faecium ainsi qu'à une réduction (mais non significative cette fois) du taux d'infection à entérocoques faecalis. Toutefois, cette diminution s'effectuait au prix d'une augmentation du taux d'épuration extra-rénale et n'était pas associée ni à une baisse de la mortalité ni à une diminution de la durée d'hospitalisation. Par ailleurs, on remarquait qu'un taux d'infection à entérocoques de 53% (36% d'infection à *E. faecium* et 17% à *E. faecalis*) avait motivé le changement de pratique d'une ABP à une autre, ce qui demeure très supérieur aux taux observés dans notre cohorte.

On pourrait donc envisager plusieurs stratégies d'individualisation de notre prise en charge :

- limiter l'utilisation d'une molécule dirigée contre l'entérocoque faecium aux patients les plus à risque. Cependant, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude prospective comparant deux stratégies d'ABP guidées selon ces facteurs de risque.
- détecter la présence de l'entérocoque faecium dans les selles des patients éligibles à une greffe hépatique. Cela permettrait d'une part d'affiner le risque de développer

une infection à entérocoques mais également d'établir un profil de résistance permettant de mieux cibler l'ABP. L'étude de Barkholt et al. (54) démontrait que la flore intestinale était le réservoir des bactéries responsables d'infections postopératoires, avec une prédominance de l'entérocoque faecium et faecalis (population suédoise, 1997, ABP par céfotaxime et ampicilline).

Enfin, chez les patients colonisés à ERV, l'utilisation de ramoplanine, un glycopeptide instable dans le sang, administré oralement semblait efficace et sûre d'utilisation pour la suppression de ce portage (55).

E. Liquide de transport

56% des praticiens interrogés dans notre enquête de pratique déclaraient prendre en compte une positivité du liquide de transport dans le choix de l'ABP et de sa durée. Cette attitude demeure donc controversée.

L'agence de la biomédecine recommande d'effectuer un prélèvement systématique du liquide de conservation afin d'y rechercher la présence de bactéries ou d'agents fongiques. En cas de positivité, il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique et biologique. La prescription d'un traitement antibiotique préemptif doit être discuté au cas par cas en cas de contamination bactérienne, contrairement à la contamination fongique où le traitement doit être débuté dès connaissance du résultat.

Physiopathologiquement, les infections des liquides de conservation peuvent survenir en raison des bactéries issues du donneur ou de la manipulation des organes transplantés entre leur extraction et leur implantation. D'autant plus que par leurs caractéristiques biochimiques, les liquides de préservation favorisent la croissance des bactéries (comme en témoignent les différentiels de culture entre le moment du prélèvement et de l'implantation de l'organe).

L'analyse de la littérature permet de retenir une classification en deux groupes des bactéries contaminant les liquides de conservation. On distingue celles dites à haut risque d'infection (BGN, *Staphylococcus aureus*, streptocoques bêta-hémolytiques, pneumocoques, entérocoques et anaérobies) et celles dites à bas risque d'infection (staphylocoques à coagulase négative, *Corynebacterium* spp, *Streptococcus viridans*).

Les contaminations de liquide de préservation, lorsqu'elles sont associées à des infections ont des conséquences néfastes avec des taux de mortalité élevés (jusqu'à plus de 50% en fonction des micro-organismes impliqués) (56).

Dans notre étude, la présence de bactéries à haut pouvoir pathogène dans le liquide de conservation n'était pas significativement associée à plus d'ISO. Cette association tendait à la significativité ($p=0.069$) mais est à replacer dans le contexte d'une ABP de 3 jours couvrant plusieurs des germes rassemblés dans ce groupe (streptocoques, SAMS, certains BGN et entérocoques). La significativité pour les infections non ISO pouvait interroger ; cependant figure dans ce groupe (avec une large place) les bactériémies dont une partie est possiblement en lien avec des translocations digestives ou des ISO méconnues, elles même influencées par les liquides de transport. Dans la littérature, les bactériémies après transplantation hépatique sont en effet le plus souvent témoins d'une infection intra-abdominale (41).

Ces hypothèses devront être confirmées par des analyses ultérieures.

La plus importante étude multicentrique prospective consacrée aux liquides de transport était publiée en 2019 par Oriol et al. (57). Dans cette étude espagnole, analysant les liquides de conservation issus de 662 transplantations d'organes solides (rein, foie, cœur, poumon, pancréas), on retrouvait 62,5% de liquides positifs

en culture dont 25,2% avec des pathogènes à haut risque. 1,3% des liquides de transport positifs étaient associés à une infection (toutes chez des patients sans traitement préemptif). Lorsque le liquide de conservation était positif avec un germe à haut risque, on notait une augmentation du risque d'infection de 8,5% en l'absence de traitement contre ce germe. L'analyse d'impact du traitement préemptif (durées hétérogènes, <7 jours) démontrait donc dans cette étude combinant plusieurs organes, une amélioration du taux d'infection, des pertes et des rejets de greffons. Ces données sont contredites par certaines études (essentiellement rétrospectives) dédiées cette fois spécifiquement à la greffe hépatique : l'étude de Grat et al. (dans un centre de transplantation polonais) retrouvait un taux de contamination de 84,8% toutefois sans infection associée (58). Celle de Ruiz et al. (dans un centre de greffe espagnol) notait un taux de positivité des liquides de transport de 98% (75% de germes à bas risque). Aucune infection postopératoire n'était en rapport avec ces liquides.

Les différences observées entre ces études peuvent être expliquées par les protocoles d'ABP utilisés : dans l'étude de Grat et al. les patients bénéficiaient d'une antibiothérapie par piperacilline-tazobactam pendant 10 jours suivant la greffe, au contraire de l'ABP limitée au bloc opératoire (56) à 48h (59) ou à 72h (60) pratiquée dans les études rapportant des taux d'infection plus importants (18%, 16,4% et 6,7% respectivement dans les trois études précédemment citées).

Cette hypothèse est confirmée par l'étude prospective d'Oriol et al. de 2016 (61) où l'adéquation entre l'antibioprophylaxie et la contamination du liquide de préservation se traduisait par l'absence d'infection associée. Notons cependant les relativement longues durées de traitement : entre 4 et 10 jours.

Nous pouvons donc supposer que l'ABP adaptée et étendue serait un moyen efficace pour lutter contre les infections associées à la contamination des liquides de transport. Les points à éclaircir ne seraient donc la durée optimale de prescription ainsi que l'attitude à adopter en cas de BHRE.

F. Bactéries anaérobies

En 2018, une rupture d'approvisionnement en piperacilline impose à plusieurs centres français une modification de l'ABP utilisée en greffe hépatique. Certains CHU privilégient alors l'utilisation de piperacilline-tazobactam, d'autres optent pour l'association d'une C3G et de métronidazole permettant ainsi le maintien d'une couverture des germes anaérobies. On peut toutefois s'interroger sur la pertinence de l'adjonction de métronidazole, au regard de la pression de sélection de cette molécule (notamment sur la colonisation à entérocoques) et du taux d'infection postopératoire à germes anaérobies.

Dans le domaine de la greffe hépatique, les études s'intéressant aux germes anaérobies retrouvaient des taux d'infection pouvant aller jusqu'à 20% (62)(7). Ces données sont toutefois issues de petites séries (<200 patients), dans des centres situés aux États-Unis.

Dans l'étude de Said et al. (63) colligeant 492 greffes hépatiques réalisées entre 1994 et 2001 les germes anaérobies étaient incriminés dans 5% des surinfections de biliomes. L'étude de Tachopoulou et al. (64) retrouvait des bactéries anaérobies dans 10% des abcès hépatiques post-greffes (États-Unis). Si ces taux apparaissent non négligeables, il faut rappeler que les deux complications étudiées (surinfection de

biliomes et abcès hépatiques) surviennent généralement tardivement et échappent donc probablement aux effets de l'antibioprophylaxie.

En France la publication de 2010 de Bert et al.(41) retrouvait un taux de bactériémie à anaérobies de 9% (dont 6% de *Bactéroides* et 3% de *Clostridium perfringens*) dans l'année suivant une transplantation hépatique. Dans la série de Dupont (65), datant de la fin des années 80, on identifiait 5 épisodes infectieux à anaérobies (3 *Bactéroides*, 2 *Clostridium perfringens*) parmi les 69 mis en évidence dans les trois mois suivant la greffe (51 patients inclus ; prophylaxie par piperacilline +/- Teicoplanine). Dans notre étude nous ne mettions en évidence que 8 infections à bactéries anaérobies, toutes hors site opératoire. Cependant, contrairement aux publications précédemment discutées, notre période de suivi se limitait à 1 mois post transplantation. De plus, le faible taux de fuite biliaire post-transplantation (8%) et la difficulté à cultiver ces germes peuvent expliquer nos résultats.

Notre revue de la littérature ne mettait pas en évidence de donnée récente, européenne ou française consacrée à la place de ces bactéries dans les ISO suivant une transplantation hépatique. Des données plus précises sont cependant publiées dans des chirurgies voisines de la greffe hépatique : l'étude de Strohaker et al. (66) était ainsi consacrée aux infections à anaérobies dans les résections hépatiques. Celles-ci étaient pratiquées dans un centre hospitalier allemand entre 2017 et 2020, sous couvert d'une ABP par C3G et métronidazole. Parmi les 245 patients inclus, 13 souffraient d'une infection à anaérobies : 7 avaient des cultures biliaires positives dès l'intervention, 6 étaient documentées au décours. Les principaux facteurs de risque de ces infections étaient la mise en place d'un stent dans les voies biliaires ou la présence d'une fuite biliaire. Au regard de ces données et de celles précédemment discutées on

pourrait donc s'interroger sur une couverture des germes anaérobies non pas ubiquitaire mais guidée par le déroulé chirurgical.

Les bactéries anaérobies sont communes dans les intestins mais demeurent rares dans le foie et les voies biliaires, mais en cas d'obstruction de ces dernières, elles peuvent être cultivées dans 20% des cas (67). Ces épisodes infectieux se présentent alors classiquement sous forme d'abcès biliaires. Les facteurs de risque d'infection à germes anaérobies fréquemment retrouvés sont les anastomoses bilio-digestives (où la perte de la papille duodénale permet la contamination des voies biliaires par les germes intestinaux), les fuites biliaires, la colonisation fongique de l'arbre biliaire.

Au sein de ce groupe de bactéries les plus représentées sont : *Bactéroides* (BGN non sporulé, anaérobie obligatoire, avec d'importantes résistances aux bêta-lactamines non associées aux inhibiteurs de bêta-lactamases), *Prevotella* (BGN anaérobie non sporulé, habituellement sensible aux C3G, inconstamment aux uréidopénicillines), *Clostridium perfringens* (BGP, capable de sporuler et de produire différentes toxines). La majorité de ces bactéries n'étaient donc pas comprise dans le spectre de l'antibioprophylaxie par piperacilline seule ; pourtant notre étude comparative ne révélait aucune ISO à ces germes quelle que soit l'ABP utilisée. En gardant en mémoire la limite que représente la croissance difficile de ces bactéries en culture et que les infections qu'elles occasionnent sont le plus souvent poly-microbiennes, on peut donc s'interroger sur la pertinence du maintien du métronidazole (hors facteurs de risque précédemment citée).

III. Quelle antibioprophylaxie privilégier ?

A. Comparaison de 2 ABP

Notre étude s'intéressant à la comparaison de deux régimes d'antibioprophylaxie avait pour substrat une population de patients bénéficiant entre 2016 et 2018 d'une ABP par piperacilline puis à partir de novembre 2018 d'une association de Ceftriaxone et métrodinazole.

Un des biais introduit par cette sélection de patients était lié au taux de colonisation préopératoire des patients. En effet, suite à la parution en 2020 de l'article de Logre et al. (43), un changement de pratique a conduit à modifier l'ABP choisie pour prendre en compte une éventuelle colonisation. C'est pourquoi certains patients récemment transplantés et colonisés à BMR ont été exclus de notre étude car ne recevant plus une ABP étudiée ; ceci pouvait expliquer la différence observée dans le taux de colonisation préopératoire à BLSE entre les deux bras de notre étude.

Les différences peropératoires observées entre les deux groupes témoignent de l'évolution des pratiques chirurgicales avec l'abandon des drains biliaires et un recours désormais plus fréquent aux anastomoses porto-cave. La diminution des durées opératoires et des durées d'ischémie froide traduit possiblement l'optimisation des circuits de transplantation, l'avènement des prélèvements à cœurs arrêtés et un possible gain d'expérience des équipes chirurgicales.

Avec une incidence de 17,1% et un délai médian de 10 jours, les ISO observées dans notre étude étaient comparable pour leur taux et leur délai à ceux retrouvés dans la littérature (avec toutefois d'importantes variations régionales rapportées(68)).

Nous n'observons pas de différence sur le critère de jugement principal, malgré ajustement sur la présence d'un drain biliaire, seul facteur confondant identifié.

Les implications de ce résultat nous ont amené à nous interroger en premier lieu sur le spectre des ABP utilisées. Les uréidopénicillines présentent en effet une activité sur certaines bactéries Gram négatif et positif, aérobies, non productrice de bêta-lactamase. Contrairement aux céphalosporines de 3^{ème} génération, sont inclus dans le spectre d'activité de la molécule : les *Pseudomonas aeruginosa* sauvages, une large majorité d'*Enterococcus faecalis* ainsi qu'une rare minorité d'*Enterococcus faecium*. Les bactéries anaérobies qui échappent aux champs d'action de ces deux derniers antibiotiques sont efficacement ciblées par le métronidazole administré en complément de l'ABP par ceftriaxone. Les BLSE échappent aux spectres des deux antibioprophylaxies.

Par conséquent plusieurs hypothèses peuvent être émises quant à l'absence de différence observée sur les taux d'infection :

On peut tout d'abord supposer que l'effet de l'ABP est limité dans le temps. Hors, la majorité des infections observées durant la période postopératoire étaient diagnostiquées durant la deuxième semaine suivant la greffe. Un inoculum bactérien peropératoire initialement contrôlé par une ABP pourrait donc se développer à l'arrêt de celle-ci, favorisé par l'intervention de facteurs exogènes comme la présence d'immunosuppresseurs dont l'action et les pics de concentration tissulaires et plasmatiques sont particulièrement élevés autour du dixième jour post-greffe.

Les infections « précoces » survenant dans les premiers jours postopératoires pourraient être essentiellement en lien avec des complications chirurgicales échappant au pouvoir des antibiotiques (on observait une absence de différence dans

le taux de reprise chirurgical entre les deux groupes). Pour étayer cette hypothèse, il serait par ailleurs intéressant d'étudier au sein des patients présentant les infections les plus précoces, le taux de complication et de reprise chirurgicale. Cette théorie pourrait aussi expliquer l'absence de différence discutée plus haut entre les ABP courtes (1J) et longues (3J) dans la mesure où la prescription d'antibiotique ne serait alors pas « suffisante » pour empêcher ces infections.

On peut également supposer qu'au moment de la transplantation, la majorité des bactéries contaminantes sont communautaires. En effet 84,9% des patients venaient du domicile au moment de la greffe ; quant aux épisodes infectieux que nous avons pu mettre en évidence au cours des trois mois précédents la greffe, ils concernaient au maximum 5% de la cohorte. Les germes rencontrés sont alors des staphylocoques méticilline sensible et des entérobactéries (les bactéries anaérobies sont le plus souvent rencontrées dans la chirurgie sous mésocolique). C'est pourquoi l'ABP recommandée en cas de chirurgie hépatique, ou lors des chirurgies biliaires est la céfazoline. Une efficacité similaire des deux antibiotiques dans le contexte de la transplantation hépatique pourrait expliquer l'absence de différence mise en évidence. A noter toutefois que l'ABP recommandée par la SFAR en cas d'anastomose bilio-digestive (chirurgie digestive conventionnelle) est l'association de céfoxitine et de métronidazole; seul 5,5% des patients inclus bénéficiaient de ce type d'anastomose, notre cohorte manque donc possiblement de puissance pour étudier l'éventuel intérêt d'une couverture des germes anaérobies dans cette situation. Demeure la question des entérocoques, pathogènes opportunistes mais pourtant fréquemment rencontrés dans les milieux digestifs et en particulier les voies biliaires. Arnou et al. (Chicago, États-Unis, (69)) se penchaient en 1995 sur la physiopathologie des infections post greffes hépatiques et montraient par l'étude de prélèvements réalisés en peropératoire

que les infections survenant dans les deux premières semaines étaient en lien avec des bactéries inoculées durant la chirurgie. Parmi celle-ci, les entérocoques occupaient la première place. Pour rendre compte de l'absence de différence observée dans les ISO on peut donc supposer que la majorité des infections à entérocoques sont causées par l'espèce *faecium* ou par des entérocoques *faecalis* possiblement résistants. Sur les 9 infections à entérocoques survenant dans notre étude, 6 étaient à *E. faecium*. De plus, en raison de la faible incidence des infections à *E. faecalis* nous n'avons pu réaliser d'analyses comparatives s'intéressant spécifiquement à ce germe.

On pourrait enfin supposer que la présence d'entérocoques et *Pseudomonas* dans le groupe Céftriaxone + métronidazole serait compensée par la présence d'anaérobies dans le groupe pipéracilline. Cependant l'étude des critères secondaires plaidait pour une absence de différence dans les infections à entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa* et anaérobies quelque soit l'ABP utilisée.

L'étude des effets secondaires des 2 ABP utilisées nous indiquait une différence significative dans le taux d'infection à *Clostridium difficile* en défaveur du groupe pipéracilline. Toutefois, ces résultats doivent être nuancés au regard du faible nombre d'infections documentés (8 épisodes) avec une absence d'infection dans le groupe ceftriaxone. Une méta-analyse réalisée en 2014 par Slimings et al. montrait pourtant des odds ratio pour le développement d'une infection à *C. Difficile* plus important avec les ceftriaxone (OR=3,2 ; le plus important de l'étude) qu'avec la piperacilline-tazobactam (OR=1,5)(70). Outre l'existence de biais pouvant expliquer cette différence, la présence de plus de BLSE avant greffe dans le groupe pipéracilline témoigne possiblement de plus d'exposition antibiotique et de fréquentation hospitalière dans ce groupe, facteurs favorisant les colites à clostridium.

B. De nombreux candidats

a. Patients communautaires

Afin de proposer une ABP pour les patients ambulatoires, revenons aux principes fondamentaux dictant le choix de celle-ci : l'ABP doit inclure les bactéries les plus fréquemment en cause dans l'infection du site opératoire, en évitant autant que faire se peut les molécules à large spectre ainsi que les molécules communément utilisées en traitement curatif (SFAR 2018).

De ce fait nous pouvons envisager les ABP suivantes :

- céfazoline seule : cette molécule offre une excellente couverture de certains cocci Gram positif (SAMS, streptocoque, avec un défaut pour l'entérocoque. Elle couvre certaines bactéries aérobies à Gram négatif (avec cependant des résistances fréquentes pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 et pour la totalité des entérobactéries du groupe 3) et certains germes anaérobies (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, mais des résistances fréquentes chez *Prevotella* et *Clostridium perfringens* ou constantes pour *Clostridium difficile* et *Bacteroides*). C'est une molécule pivot de la majorité des protocoles d'ABP, dont ceux portant sur les chirurgies des voies biliaires. Avec sa chaîne latérale unique, on note que de très rares réactions allergiques (y compris chez les patients allergiques à d'autres bêta-lactamines (71)). Elle est par ailleurs déjà utilisée dans un centre de transplantation Français (cf. Enquête de pratique). Prado et al. (Espagne, (72)) réalisaient entre 2005 et 2008 une enquête similaire à la nôtre, comparant ABP par céfazoline 1g et amoxicilline-acide clavulanique 2g. Ils ne relevaient pas de différence statistiquement significative entre les deux molécules quant au taux d'ISO. Cependant l'étude d'Asensio et al. (Espagne, (30)) plaidait en défaveur de l'utilisation de Céfazoline seule, en mettant en évidence

un sur-risque infectieux (disparaissant toutefois en intégrant dans l'analyse statistique le score Child-Pugh et un effet centre notable).

- association céfazoline + ampicilline : cette association permet une couverture étendue des germes digestifs en incluant la majorité des entérocoques faecalis ainsi que de rares faecium. Compte tenu de l'absence de différence précédemment observée dans la survenue d'infection à entérocoques (avec les limites précédemment discutées) entre C3G et uréidopénicillines on peut s'interroger sur la nécessité systématique d'une couverture de ces bactéries. Dans notre système de santé ou l'ABP n'est qu'un outil aux effets limités parmi de nombreuses mesures de réduction du risque infectieux, on peut s'interroger sur l'intérêt de réserver cette association uniquement aux patients présentant des facteurs de risque d'ISO à entérocoques.

- amoxicilline-acide clavulanique: il s'agissait de l'ABP la plus utilisée en transplantation hépatique, en Europe, en 2010 (18). Son spectre est utile par la couverture des anaérobies, une bonne couverture des entérobactéries et streptocoques ainsi que de *enterococcus faecalis*. L'amoxicilline-acide clavulanique était retenu comme une alternative aux C3G dans l'étude d'Asensio et al (30). Ce choix est toutefois limité par son usage fréquent comme traitement curatif et le risque de sélection de germes résistants qui découle de son utilisation. C'est pourquoi une association ampicilline-sulbactam pourrait, si elle était aisément disponible, constituer une ABP de choix. Cette molécule présente une efficacité similaire à celle de l'amoxicilline-acide clavulanique avec toutefois des affinités variables pour certaines bêta-lactamases. Une étude réalisée sur 2440 isolats révélait une activité comparable sur 76,4% des entérobactéries testées avec des différences d'efficacité sur 6,7% des

souches (73). De plus cet antibiotique exerce une pression de sélection faible sur les BLSE (74).

- céfoxitine : cette céphalosporine de deuxième génération offre une couverture similaire à la céfazoline pour le traitement des infections à germes aérobie à Gram positif avec une meilleure efficacité contre les aérobies Gram négatif et contre les anaérobies (notamment *Bactéroïdes fragilis*). Elle partage avec les céphalosporines de première génération une absence d'effet sur les entérocoques et les entérobactéries du groupe 3. Cette molécule, facilement disponible, figure déjà dans les protocoles d'ABP pour les chirurgies de l'intestin grêle (et particulièrement en cas d'anastomose bilio-digestive) ; elle est aussi utilisée dans un centre de transplantation français. Sa prescription comme traitement curatif probabiliste est plus rare que l'amoxicilline-acide clavulanique ou les C3G. De plus grâce à une activité sur certaines BLSE (75) c'est une molécule intéressante pour des patients présentant des facteurs de risque sans colonisation connue.

Une association avec de l'ampicilline pourrait être utilisée comme précédemment pour les patients présentant des facteurs de risque d'ISO à entérocoques.

- l'adjonction de métronidazole pourrait être réservée aux patients avec du matériel dans les voies biliaires, en cas de plaie de ces dernières ou d'anastomose bilio-digestive.

b. Patients avec des facteurs de risque d'infection à BLSE

Les données précédemment détaillées sur l'incidence de la colonisation et des infections à germes résistants viennent compliquer le choix d'une antibioprophylaxie ;

bien que des données rétrospectives existent, aucune étude prospective n'est encore dédiée directement à cette problématique en transplantation hépatique. L'analyse de notre cohorte montre qu'avec une absence d'ERV et uniquement deux colonisations à SARM ce sont les BLSE (17% de la cohorte colonisée avant transplantation) et EPC (7,3%) qui constituent les principaux motifs d'inquiétude.

Dans l'étude de Logre et al. (43), 3 ABP étaient utilisées chez les patients colonisés à BLSE : céfoxitine (40% des cas), piperacilline-tazobactam (29% des cas) et carbapénèmes (31% des cas). Plusieurs ABP peuvent être envisagées chez ces patients avec les mêmes prérogatives que celles en vigueur pour le patient communautaire : éviter les molécules fréquemment utilisées comme traitement curatif nous pousse à limiter l'usage de la piperacilline-tazobactam ainsi que des carbapénèmes. De plus une évolution croissante des colonisations préopératoires entraîne une surutilisation de ces molécules. L'utilisation des aminosides est limitée par leur profil de tolérance, qui plus est, au sein d'une population souvent fragile et comorbide. La tigécycline de par son activité sur certaines carbapénémases ou l'ERV, devrait également être préservée. L'ampicilline-sulbactam, la céfoxitine, la témocilline ou l'aztréonam présentent alors des alternatives intéressantes pour les patients colonisés à BLSE. La décontamination orale préopératoire par Néomycine, parfois active contre les BMR pourrait également être une piste à explorer.

- La céfoxitine possède une activité in vitro contre les bactéries productrices de BLSE, ce qui permet de les distinguer des bactéries exprimant une céphalosporinase dérégulée. Les études comparant céphamycine et carbapénèmes (souvent rétrospectives et observationnelles) ne retrouvaient, pour la plupart, pas de différence

significative entre les deux traitements (76). De ce fait les C2G sont recommandés pour les infections urinaires mais leur utilisation reste douteuse pour les infections sévères ou extra-urinaires. Leur utilisation ponctuelle comme ABP (par opposition à un traitement de longue durée) limiterait le risque d'acquisition de résistance.

- La témocilline présente une résistance à l'hydrolyse par les bêta-lactamase de la classe A et C de Ambler. Bien qu'ayant une élimination rénale, la molécule est présente en quantité non négligeable dans la bile et les intestins mais avec un impact limité sur le microbiote (77). Son utilisation en association avec un antibiotique actif contre les bacilles Gram positif pourrait constituer une ABP valable.

- L'ampicilline sulbacatam conservait dans une étude une activité sur une majorité de souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* urinaires (78). Dans une étude aux Etats-unis le taux d'ISO après transplantation hépatique était comparable entre une ABP par ampicilline-sulbactam, aztréonam + vancomycine ou tigécycline (24).

- La décontamination orale pourrait constituer une alternative à l'utilisation de molécules à large spectre. Plusieurs rapports de cas supportaient l'emploi de la transplantation fécale dans la lutte contre la colonisation à BLSE. Dans l'étude de Huttner et al. (79) une association per os de colistine et néomycine était utilisé pendant 5 jours suivit d'une transplantation fécale. Les auteurs montraient une baisse de la colonisation à EPC/BLSE dans le groupe traitement mais non significative (petits effectifs, terminaison précoce de l'essai, faible poids de matière fécale transplanté). Une éradication chez les patients les plus à risque pourrait néanmoins être une piste à explorer.

C. Quelles conséquences sont associées à l'antibioprophylaxie ?

En examinant le profil de sensibilité des germes rencontrés dans la période postopératoire, on remarquait que l'ABP avait un impact sur les bactéries retrouvées. En effet, les infections hors site opératoire étaient significativement plus occasionnées par des bactéries résistantes à l'ABP prescrite que par des bactéries sensibles. Si la même significativité n'était pas prouvée pour les ISO, elle était à mettre en balance avec le faible nombre d'évènements observés (groupe C3G : 1 ISO à germes sensibles contre 6 épisodes à germes résistants ; groupe pipéracilline : 5 épisodes à germes sensibles contre 11 épisodes à germes résistants). La tendance constatée suggérait un possible manque de puissance pour démontrer ce dernier point.

Ce profil de résistance est-il la conséquence d'une sélection de germes résistants en postopératoire ou lié à un défaut de couverture des pathogènes du peropératoire ? Les données physiopathologiques précédemment évoquées (paragraphe comparaison de deux régimes d'ABP) nous incitaient à pencher pour la deuxième proposition ; de plus l'absence de différence significative dans le délai de survenue des infections à pathogènes sensibles et résistants laissait supposer un processus infectieux qui débutait en même temps.

Par conséquent la connaissance de l'ABP devrait être intégrée dans la prescription de l'antibiothérapie probabiliste en cas d'épisode infectieux survenant en postopératoire.

D'autre part, la prescription d'une ABP, malgré une durée limitée à quelques jours, a néanmoins des conséquences bactériologiques et métaboliques parfois néfastes. Dans une étude rétrospective sur 79 000 patients (toutes chirurgies confondues), Branch-Elliman et al. mettaient en évidence qu'au delà de 2 jours, l'ABP s'associait à plus d'infections à *Clostridium difficile* (États Unis, (80)). De plus l'utilisation de certaines molécules comme la vancomycine ou les aminosides, même prescrites pour de courtes périodes, augmentaient significativement le risque d'insuffisance rénale (80)(81). Une alternative à la prescription de ces molécules, en particulier chez les patients à risque d'infection à *E. faecium* pourrait être l'utilisation de daptomycine ou linézolide (82), à nuancer par le risque de sélection de résistance. La tigécycline bien qu'active sur de nombreux entérocoques voit son utilisation limitée par ses données pharmacocinétiques dans les infections sévères (grand volume de distribution conduisant à de faibles concentrations sanguines, mais avec des concentrations biliaires significatives) (83) ; son utilisation en tant qu'ABP reste à évaluer.

Enfin, à notre connaissance, il n'existait pas d'étude consacrée au rapport cout/bénéfice de différentes ABP dans le domaine de la transplantation hépatique.

IV. Intérêts et limites de nos études

A. Limites

a. Communes à la constitution de la base de données

La constitution de notre base de données, par son caractère rétrospectif et monocentrique souffrait de plusieurs biais :

- tout d'abord, d'un manque d'exhaustivité concernant le parcours du patient tant avant qu'après sa greffe. Les hospitalisations ou transferts hors du CHU n'étaient en effet pas toujours tracés dans les courriers du patient ; il en découlait un potentiel biais de classement lié en particulier aux expositions antibiotiques et épisodes infectieux méconnus avant ou après la greffe.

- l'établissement d'une éventuelle colonisation à BMR pré- comme postopératoire était soumise à l'aléa du dépistage non systématique en période pré-greffe et réalisé à des instants variables dans la période postopératoire. On peut effectivement supposer qu'un dépistage de BMR n'aura pas la même sensibilité s'il est effectué à J1 de la transplantation ou à la veille de la sortie du patient.

- concernant le traitement des données infectieuses : l'exclusion des infections urinaires de notre analyse nous semblait justifiée par un sur diagnostic de celle-ci (en particulier face à des états septiques sans autre documentation bactériologique qu'urinaire). Cependant, cette exclusion créait une perte de puissance en lien avec les réelles infections urinaires non comptabilisées dans notre étude.

Les conclusions tirées sur la place des bactéries anaérobies doivent, quant à elle, être nuancées par la difficile mise en évidence de ces bactéries en culture.

- les durées d'hospitalisation recueillies englobaient l'ensemble du séjour du patient (séjour en réanimation, séjour en unité de transplantation d'organe et séjour ultérieur en service conventionnel). Pour étudier les effets d'une intervention « limitée » dans le

temps comme l'antibioprophylaxie, il eut certainement été plus judicieux de recueillir les durées de séjour en UTO, souvent influencées par moins de facteurs car plus courtes.

- nous n'avons pas recueilli les traitements immunosuppresseurs des patients ; toutefois sur la période concernée par notre étude, on ne notait pas de changement majeur des pratiques, avec des protocoles d'immunosuppression homogènes.

b. Propres à chaque étude

Le sondage téléphonique ayant motivé ce travail s'était initialement effectué par téléphone, auprès d'internes ou de praticiens hospitaliers, toutefois sans confirmation écrite émanant des services concernés. Nous avons donc réalisé une enquête via un formulaire internet anonyme nous permettant de confirmer l'hétérogénéité suspectée mais sans vérification nominative.

La validité interne de notre étude est limitée par son caractère rétrospectif « avant/après » n'offrant qu'un faible niveau de preuve scientifique. De même, les enseignements tirés de l'épidémiologie descriptive ne permettent pas de conclure avec une qualité scientifique suffisante pour entraîner une modification des pratiques.

Concernant la validité externe de nos résultats : les patients inclus dans la comparaison des deux régimes d'ABP étaient essentiellement des patients ambulatoires ; de ce fait, les étiologies de cirrhose retrouvées étaient liées dans une part nettement plus importante à l'alcool, au CHC et à une NASH. En comparaison, le registre des patients en attente de greffe en 2019 (tenu par l'agence de Biomédecine, issu de la base de données CRISTAL) faisait état pour ces 3 étiologies d'une

prévalence respective de 25,8%, 29,9% et 2,9%. Notons toutefois que ces chiffres sont nationaux et occultent donc certaines spécificités régionales. Une autre conséquence des critères d'exclusion de notre étude était un score MELD moyen de 17,3 soit plus bas que la majorité des études publiées dans la littérature.

Afin de limiter ce biais de sélection dans les informations apportées par notre étude de l'épidémiologie et des facteurs de risque, nous avons pris le parti de présenter les caractéristiques de l'ensemble des patients évalués.

En outre, le faible nombre d'infections à chaque germe nous a poussé à effectuer des regroupements pour maximiser la puissance de nos analyses. C'est par exemple le cas des infections à entérocoques dont les facteurs de risque auraient gagné à être étudiés séparément pour *E. faecium* et *E. faecalis*.

L'étude des facteurs de risque d'infection ou de colonisation était également restreinte par notre effectif. Nous n'avons pu étudier qu'une quinzaine de variables pour les ISO, les infections tous sites et les colonisations ; la recherche de facteurs de risque d'infection à BMR ou à entérocoques a dû se limiter à l'étude de 5 variables.

B. Intérêts

Avec 433 patients évalués dans notre base de données, notre cohorte constituait, à notre connaissance, une des plus larges cohortes françaises consacrée à l'étude de l'ABP et des infections postopératoires dans le domaine de la transplantation hépatique.

Nous avons effectué un large recueil de données : en nous attachant à recenser les infections, colonisations et expositions antibiotiques préalables à la greffe nous avons

tenté d'étudier un grand nombre de déterminants des infections et colonisations postopératoires. En incluant de nombreux facteurs per- et postopératoires, notre base de données peut constituer une base d'étude pour des travaux ultérieurs (s'intéressant par exemple aux complications chirurgicales, à la prescription d'antifongique ou à l'antibiothérapie probabiliste postopératoire).

L'étude conjointe des courriers de sortie et des données bactériologiques nous a permis de documenter de façon exhaustive les infections en éliminant les simples colonisations et en incluant les résultats bactériologiques parfois obtenus après la sortie du patient.

Notre étude nous a donné l'opportunité d'avoir des données françaises récentes sur l'ABP et les complications infectieuses postopératoires. En effet, les données françaises publiées s'intéressaient jusqu'à alors spécifiquement à certaines questions (bactériémies ou BLSE par exemple). Notre travail nous a permis une approche globale des problématiques liées à l'ABP en rassemblant l'étude de germes d'intérêts, des liquides de transport, des infections du site opératoire mais aussi des infections extra-digestives.

Enfin, notre étude sur le profil de sensibilité des bactéries incriminées et en particulier leur sensibilité à l'ABP nous informait sur les limites et capacités de l'ABP à prévenir les infections.

Conclusion

Les différences d'attitude en matière d'antibioprophylaxie constatées en France, couplées à l'absence de recommandation nationale sur le sujet nous ont poussées à une réflexion globale sur cette thématique.

Dans un premier temps, nous nous sommes ainsi interrogés sur la durée idéale de ce traitement. Bien que les données de la littérature demeurent rares et soient essentiellement liées à des études de faibles niveaux de preuve, il semble licite de vouloir réduire la durée de l'ABP à la seule durée du bloc opératoire. En effet, la pratique d'une durée plus prolongée, comme actuellement effectuée dans de nombreux centres de transplantation hépatique, ne semble pas apporter de bénéfice net en terme d'infection du site opératoire mais pourrait exposer à une sélection plus importante de bactéries résistantes. Si une grande étude à l'échelle européenne comparant plusieurs molécules d'ABP semble être une problématique complexe en raison des différences importantes entre les écologies bactériennes locales, une étude de grande ampleur comparant plusieurs durées d'ABP (en respectant les différences de molécules propres à chaque pays/centre) serait réalisable et pertinente.

Il faut également s'attacher à l'optimisation des paramètres de dispensation de celle-ci, en particulier en ce qui concerne le moment de la prescription ainsi que les éventuelles réinjections à effectuer en cas de durée opératoire prolongée ou de saignement massif.

Nous nous sommes attachés dans un deuxième temps, par l'analyse des données liées aux patients greffés hépatiques à Lille entre 2016 et 2020, à décrire les germes responsables d'infections postopératoires et à identifier divers facteurs de risque qui

pourraient permettre une prescription individualisée de l'ABP. Nous nous sommes ainsi concentrés sur les BMR, les entérocoques, les germes anaérobies et sur l'impact d'une colonisation préopératoire à BMR ou d'une contamination du liquide de transport du greffon. Ces données complétées par une revue de la littérature nous poussent donc à élargir notre ABP en présence d'une contamination du liquide de conservation du greffon par des germes à haut risque, en favorisant la prescription d'une molécule à plus large spectre et pour une durée plus prolongée. Une colonisation à BLSE, éventuellement affinée par l'existence de facteurs de risque d'infection à ces germes devrait également conduire à la prescription d'une ABP plus large pour laquelle nous avons formulé plusieurs propositions de molécules. Le déroulé opératoire pourrait guider la prescription d'antibiotiques dirigés contre les bactéries anaérobies (fuite biliaire ou anastomose bilio-digestive par exemple). Enfin, certaines publications laissent entrevoir des approches novatrices (détection et quantification d'entérocoques dans les selles ou éradication orale des BLSE préopératoires par exemple) qui aideraient à réduire les infections postopératoires.

Dans un troisième temps, il nous est apparu intéressant de nous pencher sur la nature des molécules choisies pour l'ABP. Dans ce domaine, nous avons tiré profit d'un changement de pratiques effectué au CHU de Lille pour mener une étude rétrospective sur un modèle avant/après. Tout en gardant en mémoire les défauts méthodologiques inhérents à ce type d'étude, nous n'avons pas mis en évidence de différences dans les taux d'ISO lorsque les patients recevaient une ABP par piperacilline ou par une association de ceftriaxone et de métronidazole. De même, les analyses complémentaires ne permettaient pas de présager d'une différence dans le délai de survenue des infections ou dans les infections à divers germes d'intérêts. Les résultats

de cette comparaison de molécules aux spectres pourtant différents nous ont poussés à examiner l'emploi de différents antibiotiques qui pourraient être utilisés chez le patient non hospitalisé avant greffe. De plus, ces résultats rappellent le pouvoir limité de l'antibioprophylaxie, qui n'est qu'une arme dans une stratégie globale de réduction du risque infectieux.

Ce travail laisse donc entrevoir la possibilité d'une antibioprophylaxie plus courte et individualisée en fonction des facteurs de risque présentés par le patient. Il souligne également le besoin essentiel d'études prospectives sur le sujet portant tant sur la durée que sur la comparaison des molécules actuellement utilisées.

Références

1. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2013;34(1):1-14.
2. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* oct 1992;13(10):606-8.
3. Aj M, Tc H, MI P, Lc S, Wr J. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control [Internet].* avr 1999
4. Une chirurgie plus sûre pour épargner des vies, Alliance mondiale pour la sécurité des patients, OMS, 2008.
5. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):549-62.
6. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2601-14.
7. Reid GE, Grim SA, Sankary H, Benedetti E, Oberholzer J, Clark NM. Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 15 juin 2009;87(11):1706-11.
8. Sun H-Y, Cacciarelli TV, Singh N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era. *Clin Transplant.* juin 2011;25(3):420-5.
9. van Hoek B, de Rooij B-J, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* févr 2012;26(1):61-72.
10. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2010;24(2):273-83.
11. Seehofer D, Rayes N, Tullius SG, Schmidt CA, Neumann UP, Radke C, et al. CMV hepatitis after liver transplantation: Incidence, clinical course, and long-term follow-up. *Liver Transpl.* 1 déc 2002;8(12):1138-46.
12. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 27 sept 2003;362(9389):1011-6.

13. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications after liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD006660.
14. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2004;10(7):817-27.
15. Juan R, Aguado J, Lumbreras C, Fortún J, Len O, Muñoz P, et al. Selective Intestinal Decontamination With Fluoroquinolones for the Prevention of Early Bacterial Infections After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 1 août 2011;17:896-904.
16. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* 1 mai 2014;60(5):1075-89.
17. 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 AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 févr 2013;70(3):195-283.
18. Vandecasteele E, De Waele J, Vandijck D, Blot S, Vogelaers D, Rogiers X, et al. Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients--a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* févr 2010;23(2):182-90.
19. Anesi JA, Blumberg EA, Abbo LM. Perioperative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(1):21-34.
20. Hamel S, Garza C, Gamble C, Boone H, Thomas L, Gorden DL. Evaluation of Intraoperative versus Extended Antibiotic Prophylaxis in Liver Transplantation [abstract]. *Am J Transplant.* 2020; 20 (suppl 3). 2020. *Am J Transplant.*
21. Bandali A, Bandali A. Impact of a shorter duration of antimicrobial prophylaxis in orthotopic liver transplantation (OLT) patients. In *Ilsa; 2017*
22. Berry PS, Rosenberger LH, Guidry CA, Agarwal A, Pelletier S, Sawyer RG. Intraoperative Versus Extended Antibiotic Prophylaxis in Liver Transplant Surgery: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2019;25(7):1043-53.
23. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg.* juill 2013;206(1):8-15.

24. Viehman JA, Clancy CJ, Clarke L, Shields RK, Silveira FP, Kwak EJ, et al. Surgical Site Infections After Liver Transplantation: Emergence of Multidrug-Resistant Bacteria and Implications for Prophylaxis and Treatment Strategies. *Transplantation*. 2016;100(10):2107-14.
25. Boyer A, Adélaïde D, Thiébaud R, Venier A-G, Tran Nhu V, Boulestreau H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: Relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care Lond Engl*. 1 févr 2011;15:R55.
26. Ka S, Ka S. Surgical Site Infection after Liver Transplantation: Single-Center Experience.
27. Iinuma Y, Senda K, Fujihara N, Saito T, Takakura S, Kudo T, et al. Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation*. 15 sept 2004;78(5):704-9.
28. Hellinger WC, Crook JE, Heckman MG, Diehl NN, Shalev JA, Zubair AC, et al. Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation*. 15 mai 2009;87(9):1387-93.
29. Lee JS, Lee SH, Kim KS, Gil EM, Choi G-S, Kim JM, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation. *Ann Surg Treat Res*. mars 2018;94(3):154-8.
30. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, Sánchez-Turrión V, Blanes M, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. juin 2008;14(6):799-805.
31. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae and Infection after Liver Transplant, France. *Emerg Infect Dis*. juin 2012;18(6):908-16.
32. Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet needs and prospects for oritavancin in the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2012;54 Suppl 3:S233-238.
33. Singh N, Gayowski T, Rihs JD, Wagener MM, Marino IR. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. janv 2001;7(1):22-6.
34. Ichai, P. Infections après transplantation hépatique. *Lett Infect*. juill 2012;XXVII(4).

35. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* Baltim Md. mai 2012;55(5):1551-61.
36. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2015;15(6):1708-15.
37. Kim YJ, Kim SI, Choi JY, Yoon SK, You Y-K, Kim DG. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci colonization in liver transplant recipients. *Korean J Intern Med.* sept 2015;30(5):694-704.
38. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2006;42(2):195-203.
39. Annavajhala MK, Gomez-Simmonds A, Macesic N, Sullivan SB, Kress A, Khan SD, et al. Colonizing multidrug-resistant bacteria and the longitudinal evolution of the intestinal microbiome after liver transplantation. *Nat Commun.* 17 2019;10(1):4715.
40. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev Orlando Fla.* janv 2018;32(1):36-57.
41. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mars 2010;16(3):393-401.
42. Nutman A, Temkin E, Harbarth S, Carevic B, Ris F, Fankhauser-Rodriguez C, et al. Personalized Ertapenem Prophylaxis for Carriers of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae Undergoing Colorectal Surgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2020;70(9):1891-7.
43. Logre E, Bert F, Khoy-Ear L, Janny S, Giabicani M, Grigoresco B, et al. Risk Factors and Impact of Perioperative Prophylaxis on the Risk of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae-related Infection Among Carriers Following Liver Transplantation. *Transplantation.* 1 févr 2021;105(2):338-45.
44. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection.* avr 2014;42(2):309-16.

45. Santoro-Lopes G, de Gouvêa EF. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge. *World J Gastroenterol*. 28 mai 2014;20(20):6201-10.
46. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PloS One*. 2012;7(12):e52349.
47. García-Solache M, Rice LB. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev*. 20 2019;32(2).
48. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of *Enterococci*. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4).
49. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. oct 2001;48(4):463-78.
50. Darlong V, Jayalakshmi TS, Kaul HL, Tandon R. Stress ulcer prophylaxis in patients on ventilator. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found*. sept 2003;24(3):124-8.
51. Interactive Database Query – ANRESIS [Internet].
52. Kim YJ, Jun YH, Choi HJ, You Y-K, Kim DG, Choi JY, et al. Impact of Enterococcal Bacteremia in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. oct 2019;51(8):2766-70.
53. Siebers C, Kinzinger J, Hinske LC, Bauer A, Scheiermann P, Zoller M, et al. Effect of Intraoperative Single-Shot Application of Vancomycin in Liver Transplant Recipients on Postoperative Infections With *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2018;16(6):701-7.
54. Barkholt LM, Andersson J, Ericzon BG, Palmgren AC, Broomé U, Duraj F, et al. Stool cultures obtained before liver transplantation are useful for choice of perioperative antibiotic prophylaxis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 1997;10(6):432-8.
55. Mt W, Ca K, Hc S, P L, G F, Hj F, et al. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin [Internet]. Vol. 33, *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*; 2001
56. Janny S, Bert F, Dondero F, Durand F, Guerrini P, Merckx P, et al. Microbiological findings of culture-positive preservation fluid in liver transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. févr 2011;13(1):9-14.

57. Oriol I, Sabe N, Càmara J, Berbel D, Ballesteros MA, Escudero R, et al. The Impact of Culturing the Organ Preservation Fluid on Solid Organ Transplantation: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* juin 2019;6(6):ofz180.
58. Grał M, Ligocka J, Lewandowski Z, Barski K, Hołowko W, Skalski M, et al. Incidence, pattern and clinical relevance of microbial contamination of preservation fluid in liver transplantation. *Ann Transplant.* sept 2012;17(3):20-8.
59. Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation - Audet - 2011 - *Transplant Infectious Disease - Wiley Online Library [Internet]*.
60. Chaim FHM, Boin IFSF, Ataide EC, Stucchi RSB. Perfusion fluid contamination in relation to recipient survival and acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation: retrospective analysis. *Transplant Proc.* mai 2011;43(4):1313-5.
61. Oriol I, Lladó L, Vila M, Baliellas C, Tubau F, Sabé N, et al. The Etiology, Incidence, and Impact of Preservation Fluid Contamination during Liver Transplantation. *PLOS ONE.* 11 août 2016;11(8):e0160701.
62. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, Distribution, and Outcome of Episodes of Infection in 100 Orthotopic Liver Transplantations. *Mayo Clin Proc.* 1 mai 1989;64(5):555-64.
63. Said A, Safdar N, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2004;4(4):574-82.
64. Tachopoulou OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990-2000. *Transplantation.* 15 janv 2003;75(1):79-83.
65. Dupon M, Le Moigne E, Ryman A, Paty MC, Winnock S, Janvier G, et al. Les complications infectieuses chez les transplantés hépatiques. Expérience bordelaise sur 51 patients. *Médecine Mal Infect.* 1 juill 1991;21(7):399-405.
66. Strohäker J, Bareiß S, Nadalin S, Königsrainer A, Ladurner R, Meier A. The Prevalence and Clinical Significance of Anaerobic Bacteria in Major Liver Resection. *Antibiotics.* févr 2021;10(2):139.
67. Schneider J, Hapfelmeier A, Fremd J, Schenk P, Obermeier A, Burgkart R, et al. Biliary endoprosthesis: a prospective analysis of bacterial colonization and risk factors for sludge formation. *PloS One.* 2014;9(10):e110112.
68. Almeida RAMB, Hasimoto CN, Kim A, Hasimoto EN, El Dib R. Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 déc 2015;(12):CD010164.

69. Arnow PM, Zachary KC, Thistlethwaite JR, Thompson KD, Bova JL, Newell KA. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 15 juin 1998;65(11):1500-3.
70. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. avr 2014;69(4):881-91.
71. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharm Basel Switz*. 29 juill 2019;7(3):E103.
72. García Prado ME, Matia EC, Ciuro FP, Díez-Canedo JS, Sousa Martín JM, Porras López FM, et al. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation*. 27 juin 2008;85(12):1849-54.
73. Fuchs PC, Barry AL, Pfaller MA, Hardy DJ, McLaughlin JC, Gerlach EH. In vitro activity of ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam, and amoxicillin-clavulanic acid against consecutive clinical isolates of Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. sept 1993;17(2):171-5.
74. Akova M. Sulbactam-containing β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Infect*. 1 janv 2008;14:185-8.
75. Kernéis S, Valade S, Geri G, Compain F, Lavollay M, Rostane H, et al. Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;47(11):789-95.
76. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2017;64(7):972-80.
77. Woerther P-L, Lepeule R, Burdet C, Decousser J-W, Ruppé É, Barbier F. Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents*. déc 2018;52(6):762-70.
78. Ahmed I, Sajed M, Sultan A, Murtaza I, Yousaf S, Maqsood B, et al. The erratic antibiotic susceptibility patterns of bacterial pathogens causing urinary tract infections. *EXCLI J*. 4 août 2015;14:916-25.
79. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2019;25(7):830-8.

80. Branch-Elliman W, Ripollone JE, O'Brien WJ, Itani KMF, Schweizer ML, Perencevich E, et al. Risk of surgical site infection, acute kidney injury, and *Clostridium difficile* infection following antibiotic prophylaxis with vancomycin plus a beta-lactam versus either drug alone: A national propensity-score-adjusted retrospective cohort study. *PLoS Med.* juill 2017;14(7):e1002340.
81. Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee G-C. Addition of Vancomycin to Cefazolin Prophylaxis Is Associated With Acute Kidney Injury After Primary Joint Arthroplasty. *Clin Orthop.* juill 2015;473(7):2197-203.
82. Twilla JD, Finch CK, Uesery JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE. Vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. *J Hosp Med.* mars 2012;7(3):243-8.
83. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother.* 13 juin 2018;19(9):979-92.

Tables des figures

Figure 1: Section transverse de la paroi abdominale dépeignant les ISO selon le CDC (3).....	8
Figure 2: Molécules utilisées comme ABP dans 16 centres greffeurs.....	16
Figure 3: Durées d'antibioprophylaxie issues de 16 centres greffeurs.....	17
Figure 4 : Flow Chart pour la comparaison de 2 régimes d'antibioprophylaxie.....	26
Figure 5: principales étiologies conduisant à la transplantation hépatique.....	28
Figure 6: Origine des patients admis pour transplantation hépatique (en pourcentage de la cohorte).....	29
Figure 7: Données issues de la réanimation postopératoire (en pourcentage de la cohorte).....	31
Figure 8: Répartition des espèces bactériennes identifiées dans les ISO (en pourcentage des ISO documentées).....	32
Figure 9: Infections hors site opératoire (en pourcentage du total des infections non ISO).....	33
Figure 10: Répartition des espèces bactériennes identifiées dans les infections non ISO (en pourcentage des infections non ISO documentées).....	34
Figure 11: Colonisation pré- et postopératoire (en pourcentage de l'effectif global de la cohorte).....	35
Figure 12: Nombre d'épisodes infectieux E. faecium et E. faecalis au sein des ISO et des infections hors site opératoire.....	36
Figure 13: Comparaison de la durée sans infection du site opératoire (événement concurrent : sorti d'hospitalisation) entre les 2 groupes (groupe1 = ceftriaxone + métronidazole), censure à 30 jours.....	42

Figure 14: Comparaison de la durée sans infection extra-abdominales (événement concurrent : sorti d'hospitalisation) entre les 2 groupes (groupe1 = ceftriaxone + métronidazole), censure à 30 jours.	43
Figure 15: Nombre de jours d'ABP pratiqué dans différents centres européens (18)	47
Figure 16: Taux d'incidence des prélèvements cliniques positif à SARM, 2019 (pour 1000 journées d'hospitalisation)- Source BMR-Raisin/Mission Spares- Santé publique France.....	56
Figure 17: Évolution du Taux d'incidence de prélèvements cliniques positifs à SARM (pour 1000 journées d'hospitalisation) - Source BMR-Raisin/Mission Spares - Santé publique France	56
Figure 18: Évolution de 3 populations de bactéries résistantes entre 1990 et 1999, hôpital de Pittsburg, États-Unis (33).....	57
Figure 19: Évolution du taux d'entérobactéries productrices de BLSE au sein des bactériémies chez les patients transplantés hépatique (41).	59
Figure 20: Répartition des souches d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactéries- Source BMR- Raisin 2018, analyse Spares.....	60

Tables des Tableaux

Tableau 1: Comparabilité du groupe ceftriaxone + métronidazole et du groupe pipéracilline	38
Tableau 2: Revue de la littérature comparant l'épidémiologie bactérienne retrouvée dans les ISO	51

Annexes

Classification de Clavien-Dindo :

Grades	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
- IIIa	Intervention not under general anesthesia
- IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU-management
- IVa	single organ dysfunction (including dialysis)
- IVb	multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

Classification des infections du site opératoire par le CDC :

Type of SSI	Definition
Superficial incisional	Infection occurs within 30 days after the operative procedure and involves only skin and subcutaneous tissue of the incision, and patient has at least 1 of the following <ul style="list-style-type: none"> • Purulent drainage from the superficial incision • Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision • At least 1 of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localised swelling, redness or heat, and superficial incision is deliberately opened by surgeon and is culture-positive or is not cultured. A culture-negative finding does not meet this criterion • Diagnosis of superficial incisional SSI by surgeon or attending physician
Deep incisional	Infection occurs within 30 days after the operative procedure if no implant is left in place, or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operative procedure and involves deep soft tissues (e.g. fascial and muscle layers) of the incision, and patient has at least 1 of the following <ul style="list-style-type: none"> • Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site • Deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon and is culture-positive or not cultured, and the patient has at least 1 of the following signs or symptoms: fever (> 38°C) or localized pain or tenderness. A culture-negative finding does not meet this criterion • Abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation or by histopathological or radiological examination • Diagnosis of deep incisional SSI by surgeon or attending physician
Organ/space	Infection occurs within 30 days after the operative procedure if no implant is left in place, or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operative procedure, and infection involves any part of the body, excluding the skin incision, fascia or muscle layers, that is opened or manipulated during the operative procedure, and the patient has at least 1 of the following <ul style="list-style-type: none"> • Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound into the organ/space • Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space • Abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination,

Classification d'Altemeier :

Class I Clean	An uninfected operative wound in which no inflammation is encountered and the respiratory, alimentary, genital, or uninfected urinary tract is not entered. In addition, clean wounds are primarily closed and, if necessary, drained with closed drainage. Operative incisional wounds that follow nonpenetrating (blunt) trauma should be included in this category if they meet the criteria.
Class II Clean-contaminated	An operative wound in which the respiratory, alimentary, genital, or urinary tracts are entered under controlled conditions and without unusual contamination. Specifically, operations involving the biliary tract, appendix, vagina, and oropharynx are included in this category, provided no evidence of infection or major break in technique is encountered.
Class III Contaminated	Open, fresh, accidental wounds. In addition, operations with major breaks in sterile technique (e.g., open cardiac massage) or gross spillage from the gastrointestinal tract, and incisions in which acute, nonpurulent inflammation is encountered are included in this category.
Class IV Dirty-infected	Old traumatic wounds with retained devitalized tissue and those that involve existing clinical infection or perforated viscera. This definition suggests that the organisms causing postoperative infection were present in the operative field before the operation.

Reproduction des parties 1 et 2 du questionnaire de pratique électronique :

- I. Environnement du patient transplanté
 1. Dans quelle unité sont hospitalisés les patients au décours de la transplantation ?
 - Unité de transplantation d'organe
 - Réanimation chirurgicale/polyvalente
 - Soins intensifs d'hépatogastro-entérologie
 - Orientés en fonction de l'état clinique au décours de la greffe
 2. Qui assure la prescription des prophylaxies anti-infectieuses dans les suites immédiates de la greffe ?
 - Anesthésiste

- Réanimateur
 - Hépatologue
 - Infectiologue
 - Concertation pluri-disciplinaire
3. Les patients bénéficient-ils de mesures spécifiques d'isolement ?
- Isolement géographique en chambres dédiées
 - Isolement protecteur
 - Port d'un masque seul
4. Pour quelle durée sont maintenues ces mesures d'isolement ?
- ≤48h
 - 1 semaine
 - 2 semaines
 - Durant toute la durée de séjour du patient greffé

II. Antibio prophylaxie

1. Sur quelles molécules repose l'antibio prophylaxie des patients transplantés ?
- Pipéracilline
 - Pipéracilline + tazobactam
 - C3G+ métronidazole
 - C3G + amoxicilline
 - C1G
2. Pour quelle durée cette antibio prophylaxie est-elle prescrite ?
- Limitée à la durée du bloc opératoire
 - 24H

- 48H
 - 72H
3. Certains facteurs modifient-ils le choix de l'antibioprophylaxie ?
- Portage BMR du patient
 - Antibiothérapie(s) précédente(s)
 - Positivité du liquide de conservation
 - Ecologie bactérienne locale
 - Mise en place de matériel per-opératoire (drain de Kehr...)
 - Résultats bactériologiques issus de prélèvements per-opératoire
 - Aucun
4. En cas de modifications, quelle molécule privilégiez-vous alors ?
(Réponse manuscrite)
5. Certains facteurs modifient-ils la durée de l'antibioprophylaxie ?
- Portage BMR du patient
 - Antibiothérapie(s) précédente(s)
 - Positivité du liquide de conservation
 - Ecologie bactérienne locale
 - Mise en place de matériel per-opératoire
 - Drainage chirurgical
 - Aucun
6. En cas de modifications, quelle durée privilégiez-vous alors ?
(Réponse manuscrite)

Molécules et durées de l'antibioprophylaxie utilisées en transplantation hépatique en France :

Equipe de greffe	Antibioprophylaxie	Durée
Besançon	Piperacilline-tazobactam	2J
Bordeaux	Amoxicilline-acide clavulanique	Limitée à la durée du bloc ; poursuite selon culture liquide de conservation/ facteurs de risque
Clermont- Ferrand	Piperacilline-tazobactam	Limitée à la durée du bloc
Clichy Beaujon	Cefoxitine	Limitée à la durée du bloc ; poursuite selon facteur de risque
Grenoble	Piperacilline-tazobactam C3G+ métronidazole	2J
Lille	C3G + métronidazole	3J
Lyon	Pipéracilline/ piperacilline-tazobactam	3J
Marseille	Céfépime + Tigécycline	Limitée à la durée du bloc
Montpellier	Piperacilline-tazobactam	2J
Nice	Pipéracilline / piperacilline-tazobactam	2J
Paris Pitié- Salpêtrière	Piperacilline-tazobactam	Limitée à la durée du bloc ; poursuite selon facteurs de risque
Rennes	Piperacilline-tazobactam	Limitée à la durée du bloc ; poursuite selon culture liquide de conservation
Strasbourg	Piperacilline-tazobactam	2 à 3J
Toulouse	Piperacilline-tazobactam	3J
Tours	Piperacilline-tazobactam	Limitée à la durée du bloc
Villejuif Paul Brousse	Piperacilline-tazobactam / C3G+ métronidazole selon facteurs de risque	3 à 5J

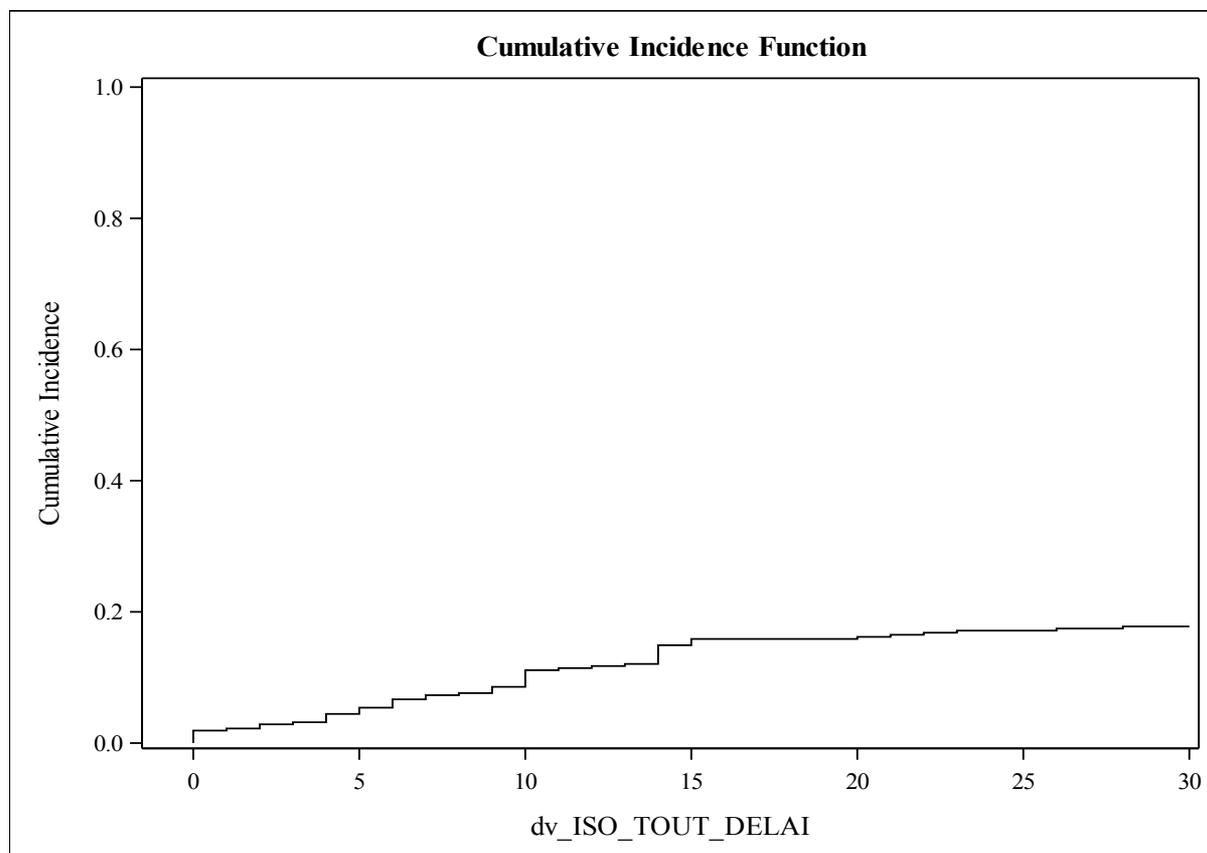
Tableau : caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Patients (N=327)
Variables préopératoires	
Sexe masculin – no (%)	72,2%
Age - années	55.5 ± 10.7
IMC – kg/m²	27.0 ± 5.3
1^{ere} greffe hépatique – no (%)	99,1
Diabète– no (%)	38,9
MELD score	17.3 ± 9.4
Epuration extra-rénale - no (%)	4,6
Ventilation mécanique - no (%)	2,2
Hospitalisation en réanimation au moment de la greffe - no (%)	10,8
Hospitalisation en secteur conventionnel au moment de la greffe - no (%)	4,3
Allergie pénicillines - no (%)	3,1
Allergie céphalosporines - no (%)	0,6
Principales étiologies de l'atteinte hépatique	
- No (%)	
Alcool	70,6
CHC	44,6
NASH	18
Maladie choléstatique	6,1

Virale	9,2
Hépatite fuminante	4,9
Données infectieuses - No (%)	
Colonisation BLSE	10,4
Colonisation EPC	3,7
Colonisation SARM	0,3
Colonisation liquide de transport	72,3
Germes à bas risque*	
Colonisation liquide de transport	27,7
Germes à haut risque*	
Infections biliaires M-3	1,2
Infections liquide d'ascite M-3	4,9
Bactériémies M-3	4,3
Infections documentées à Entérocoques M-3	9,4
Infections documentées à BMR M-3	1,5
Infections documentées à P. Aeruginosa M-3	1,5
Exposition C3G M-3	5,2
Exposition piperacilline-tazobactam M-3	5,5
Variables peropératoires	
Pose d'un drain biliaire - no (%)	10,8
Anastomose Bilio-digestive - no (%)	5,5
Anastomose porto-cave - no (%)	27,6
Durée opératoire - mn	405.5 ± 93.7

Durée ischémie froide - mn	436.0 ± 128.5
Saignement -mL	1837 ± 1546
Nombre culots globulaires transfusés	2.9 ± 3.1
Noradrénaline – dose maximale mg/h	2.5 ± 2.2
Antibioprophylaxie par C3G + métronidazole	42,2
- no (%)	
Antibioprophylaxie par Pipéracilline – no (%)	57,8
Taux de réinjection peropératoire	4,6
d'antibiotique- no (%)	

**Incidence cumulée à 30 jours des infections du site opératoire
(étude comparative de deux ABP) :**



Résultats principaux de l'étude comparative de deux ABP :

Événement étudié – no (%)	Groupe ceftriaxone + métronidazole	Groupe piperacilline	p value
ISO	16,7	17,5	0,8508
Infections tout site	34	40,7	0.2192
ISO profondes	13	13,7	0.8520

Infections extra-abdominales	24,6	31,2	0,1936
Infections à BMR	3,6	5,2	0,4792
Colonisation postop. à BLSE	27,3	41,3	0,0385
Colonisation postop. à EPC	16,6	15,6	0,8398
Infections à entérocoques	5	5,8	0,7699
Infections à <i>C. difficile</i>	0	4,2	0,0229
Infections fongiques	9,7	9,4	0,9388
Reprises chirurgicales	20,7	21,0	0,9411
Chocs septiques	3,7	7,7	0,1445

Facteurs de risque et associations étudiées :

Facteurs de risque des infections du site opératoire :

Variable	OR	IC95	pvalue
COLONISATION PREOP.	2.347	[1.374 - 4.009]	0.002
NAD	1.106	[1.022 - 1.197]	0.012
2 ^{ème} TRANPLANTATION	2.513	[1.108 - 5.699]	0.027

Facteurs de risque des infections du site opératoire faisant apparaitre la variable colonisation du liquide de transport par un germe à haut risque :

Variable	OR	IC95	p value
2 ^{ème} TRANPLANTATION	2.534	[1.116 - 5.753]	0.026
COLONISATION PREOP.	2.332	[1.362 - 3.993]	0.002
COLONISATION LIQUIDE TRANSPORT (GERMES HAUT RISQUE)	1.631	[0.963 - 2.761]	0.069
NAD	1.098	[1.013 - 1.189]	0.022

Facteurs de risque des infections extra-abdominales :

Variable	OR	IC95	p value
MELD	1.03	[1.00 - 1.05]	0.02
COLONISATION LIQUIDE TRANSPORT (GERMES HAUT RISQUE)	2.23	[1.35 - 3.67]	< 0.01

Infection à BMR : Facteurs de risque des infections postopératoires à BMR :

Variable	OR	IC95	p value
COLONISATION PREOP.	2.99	[1.31 - 6.85]	0.01
ATB CURATIVE AU MOMENT TRANSPLANTATION	2.41	[1.06 - 5.48]	0.04

Facteurs de risque de la colonisation postopératoire à BMR :

Variable	OR	IC95	p value
ATB LARGE SPECTRE PREOPERATOIRE	3.942	[1.328 - 11.698]	0.013
HOSPIT. CONVENTIONELLE PREOPERATOIRE	10.119	[2.059 - 49.735]	0.004
HOSPIT. SI/ REANIMATION PREOPERATOIRE	1.659	[0.890 - 3.094]	0.111
ETIOLOGIE TRANSPLANTATION : CHC	0.558	[0.313 - 0.994]	0.048

ISO	2.825	[1.525 - 5.231]	0.001
INFECTION NON ISO	2.467	[1.457 - 4.178]	0.001

On remarquait de façon étonnante que l'hospitalisation en secteur conventionnel était significativement liée au risque de colonisation postopératoire à BMR, contrairement à celle en soins intensifs ou réanimation. Ce résultat pouvait s'expliquer de plusieurs façons : tout d'abord les patients hospitalisés en réanimation étaient plus susceptibles d'être atteints d'une pathologie aigue motivant une greffe en urgence avec une hospitalisation par conséquent plus courte et donc un risque de contraction de BMR plus faible. Ensuite avec un petit effectif de 19 patients dans le groupe « hospitalisation conventionnelle » les conclusions à tirer de cette analyse doivent rester prudentes, en atteste le très large intervalle de confiance associé à la variable.

Facteurs de risque des infections postopératoires à entérocoques :

Variable	OR	IC95	pvalue
MELD	1.037	[1.001 - 1.074]	0.043
INFECTION ENTEROCOQUES PREOP.	3.084	[1.299 - 7.322]	0.011
LIQUIDE DE TRANSPORT COLONISES ENTEROCOQUES	3.138	[1.005 - 9.805]	0.049

Existe-t-il un environnement privilégié pour le patient transplanté ?

Bien que cette question nous éloigne de la problématique de l'antibioprophylaxie, elle impact directement la survenue d'infections dans la période postopératoire.

Notre questionnaire montrait l'absence d'harmonisation des pratiques dans ce domaine et en particulier en ce qui concernait les mesures d'isolement des patients nouvellement greffés. Rappelons qu'en France, les patients transplantés pouvaient bénéficier : d'aucune mesure d'isolement spécifique autre que les mesures de protections universelles (lavage des mains, port de gant lors du contact avec les milieux biologiques etc), de mesures de protection comme le port d'un masque chirurgical ou d'un isolement protecteur.

Deux questions méritent donc un examen : d'une part la nécessité ou non de mesures d'isolement pour les patients transplantés d'organes solides et d'autres part le type d'isolement à appliquer.

Concernant les greffés d'organes solides, on ne retrouve que peu d'études dans la littérature portant sur les mesures d'isolement à considérer.

L'étude prospective de Walsh (1) portant sur un groupe de 60 patients greffés cardiaques s'intéressait à cette problématique en 1989 : un premier groupe bénéficiant d'un isolement protecteur (chambre seule, port d'un masque, chapeau, tenue stérile) était comparé à un second groupe ne bénéficiant d'aucune mesure d'isolement spécifique (lit en unité « ouverte », à proximité de patients septiques). On ne notait pas de différence en termes d'infection documentée (quelque soit les pathogènes étudiés : virus, bactéries, champignons) ou en termes de mortalité entre les deux groupes. Une autre étude prospective (2) plus récente (2001) transposait cette question à une

population pédiatrique de transplantés d'organes solides ; on notait une tendance à la réduction, toutefois non significative, dans le taux d'infection entre un groupe de patients avec un isolement protecteur et un groupe avec seulement un protocole strict de désinfection des mains. On remarquait une différence notable dans le taux d'infection survenant avant l'application des mesures de l'étude et celui survenant durant l'étude démontrant l'importance du lavage rigoureux des mains. Enfin, un rapport d'expert ne formulait, en 2002, aucune recommandation à ce sujet, soulignant le faible nombre d'études et leurs manques de puissance (3).

En 2016, des recommandations formalisées d'experts (4) s'adressant aux patients immunodéprimés, ont classifié les risques infectieux aspergillaire, de pneumocystose, viral et bactérien en 3 catégories de risque : faible, modéré, élevée. Les patients transplantés hépatiques présentaient un risque infectieux faible vis-à-vis de la majorité des pathogènes suscités.

D'un point de vue physiopathologique, l'immunodépression du patient greffé hépatique est essentiellement liée au traitement antirejet. Celui-ci repose dans la plupart des cas sur une association d'un inhibiteur de la calcineurine (inhibiteur du premier signal : présentation de l'antigène), d'un corticostéroïde (aux actions multiples) et d'un anti-métabolite. Ce régime médicamenteux expose dans les premiers jours post-transplantation (et à fortiori jusqu'au premier mois) aux infections bactériennes, aux infections dérivées du donneur ou liées aux colonisations du receveur (aspergillose...) (5). Dès lors, le port de gant (permettant de limiter la transmission des clostridium et VRS) ne paraît pas justifié à titre systématique. La filtration de l'air permet de limiter la transmission d'aspergillus ; toutefois le greffé hépatique, en l'absence de complication postopératoire et de séjour prolongé en réanimation, est considéré comme à faible

risque vis-à-vis de l'aspergillose (4). Le risque de pneumocystose considéré comme élevé peut être efficacement maîtrisé par une prophylaxie médicamenteuse et la transmission de cet agent pourrait être réduite par le port d'un simple masque chirurgical (le mode de transmission air/gouttelette ne semble pas être complètement élucidé). Ces données pourraient expliquer l'absence de bénéfice à un traitement de l'air pour patients transplantés. La question du port d'un masque chirurgical s'est vue transformée par l'épidémie de COVID 19 ; le port du masque étant désormais systématique, ce changement ouvre le champ à des études avant/après étudiant la réduction du risque de transmission viral en secteur de greffe. Auparavant, le risque viral respiratoire, lié aux transmissions interhumaines, a conduit à des recommandations sur le port du masque pour les soignants ou visiteurs symptomatiques. Le port du masque systématique apparaît comme une mesure peu coûteuse et peu contraignante et pourrait être un frein au développement de ces infections. Le port d'une surblouse, de surchaussures ne semblent pas offrir une réduction du risque aspergillaire significative aux patients non greffés cardiaque/ atteints de pathologie hématologique.

1. Walsh TR, Guttendorf J, Dummer S, Hardesty RL, Armitage JM, Kormos RL, et al. The value of protective isolation procedures in cardiac allograft recipients. *Ann Thorac Surg.* avr 1989;47(4):539-44; discussion 544-545.
2. Slota M, Green M, Farley A, Janosky J, Carcillo J. The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation. *Crit Care Med.* févr 2001;29(2):405-12.
3. Darmon M, Azoulay E. Isolement du patient immunodéprimé en réanimation : propositions de recommandations. *Réanimation.* juin 2002;11(4):284-7.

4. Zahar J-R, Jolivet S, Adam H, Dananché C, Lizon J, Alfandari S, et al. Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? Recommandations formalisées d'experts. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 déc 2017;27(4):449-56.
5. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 20 déc 2007;357(25):2601-14.

AUTEUR : ELBAZ Alexandre

Date de soutenance : 9 novembre 2021

Titre de la thèse : Antibio prophylaxie en transplantation hépatique : l'expérience du CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Transplantation hépatique, antibio prophylaxie, infection du site opératoire

Résumé :

Contexte : Les infections postopératoires en transplantation hépatique sont fréquentes et grèvent le pronostic des patients. Parmi les méthodes visant à limiter les infections du site opératoire, l'antibio prophylaxie est un procédé simple et répandu. Elle ne fait cependant l'objet d'aucun consensus en transplantation hépatique. Il est ainsi légitime de s'interroger sur la durée et le spectre des molécules à utiliser comme antibio prophylaxie.

Matériel et méthodes : Après avoir dressé un état des lieux des pratiques françaises en 2021 par le biais d'une enquête de pratique, nous avons comparé deux régimes d'antibio prophylaxie pratiqués en transplantation hépatique au CHU de Lille entre 2016 et 2020 (ceftriaxone + métronidazole ou pipé racilline). Pour permettre d'individualiser la prescription de l'antibio prophylaxie nous avons également analysé la place et les facteurs de risque de plusieurs germes d'intérêts.

Résultats : Notre enquête de pratique identifiait, en France, 6 antibio prophylaxies différentes (avec une majorité de pipé racilline-tazobactam) et des durées allant de 1 à 3 jours postopératoires.

Nous avons ensuite analysé les données issues de 433 patients transplantés au CHU de Lille entre 2016 et 2020. Parmi les 327 patients bénéficiant d'une antibio prophylaxie par pipé racilline ou ceftriaxone + métronidazole, on ne mettait pas en évidence de différence significative concernant le taux d'infection du site opératoire à un mois de la transplantation ($p=0,850$). De même, nous ne mettions pas en évidence de différences statistiquement significatives entre les deux groupes dans les taux : d'infection extra-digestive ($p=0.193$), d'infection à BMR ($p=0.479$), de colonisation à BMR ($p=0.086$) et d'infection à entérocoques ($p=0.7699$). Les facteurs de risque d'infection à BMR dans notre étude étaient : une colonisation préopératoire à BMR ainsi qu'une antibiothérapie au moment de la transplantation. Les facteurs de risque d'infection postopératoire à entérocoques étaient un score MELD élevé, une infection préopératoire à entérocoques ainsi qu'une colonisation du liquide de transport à ces germes.

Conclusion : Notre travail souligne l'hétérogénéité des pratiques concernant l'antibio prophylaxie en transplantation hépatique. En ne montrant pas de différences sur la réduction des infections entre deux antibio prophylaxies et par l'analyse des facteurs de risque du patient, notre étude laisse entrevoir la possibilité d'une thérapeutique individualisée.

Composition du Jury :

Président : Pr. KIPNIS

Assesseurs : Pr. DESSEIN, Dr. EL AMRANI, Dr. VUOTTO

Directeur de thèse : Dr. DEVAUCHELLE