

Prévention de la **transmission de bactéries et d'agents fongiques** aux receveurs d'organes

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
Septembre 2008 – Version longue



PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE BACTÉRIES ET D'AGENTS FONGIQUES AUX RECEVEURS D'ORGANES

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

16 septembre 2008

PRÉAMBULE

Dans la mesure où la survenue d'infections associées à la greffe peut obérer lourdement le pronostic à la fois fonctionnel et vital, la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes apparaît comme une nécessité absolue.

Outre l'aide à la prise en charge du risque infectieux (infection du greffon et/ou contamination du liquide de conservation), ces recommandations doivent susciter une réflexion continue permettant à terme leur révision sur des bases scientifiques plus étayées, car force est de constater la pauvreté de la littérature dans ce domaine.

Le groupe de travail qui s'était fixé deux échelles de cotation (les niveaux des recommandations et les niveaux de preuves) a dû se contenter pour ces derniers d'un niveau 3 uniquement basé sur le consensus des experts.

Ces recommandations ont un triple objectif :

- ⊕ Favoriser, dans un souci d'harmonisation des pratiques, la mise en œuvre de mesures jugées efficaces, qui doivent permettre d'améliorer le pronostic infectieux des patients greffés.
- ⊕ Stimuler une réflexion approfondie pour une meilleure organisation de la greffe tant il est vrai que la littérature est pauvre en données sur le risque infectieux (infection du greffon et/ou contamination du liquide de conservation).
- ⊕ Inciter à la recherche pluridisciplinaire associant les équipes de greffeurs, les microbiologistes, les infectiologues et les hygiénistes hospitaliers chargés de la prévention des infections associées aux soins.

Les recommandations pour la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes sont attendues et souhaitées par les professionnels. La contribution des sociétés savantes a été une aide précieuse pour l'élaboration de ces recommandations, qu'elles en soient remerciées.



Professeur Benoist Lejeune
Membre du groupe de travail
Professeur des universités, biologiste des hôpitaux
Faculté de médecine de Brest



Docteur Bernard Loty
Directeur médical et scientifique
Agence de la biomédecine

L'ensemble du travail a été coordonné par le pôle Sécurité-Qualité de l'Agence de la biomédecine chargé de la biovigilance des organes et de la sécurité sanitaire : Dr Thanh LELUONG, Dr Hervé CREUSVAUX et Mme Marina ROCHE.

L'Agence de la biomédecine tient à remercier les membres du groupe de travail et les membres du groupe de lecture dont les noms suivent :

GRUPE DE TRAVAIL

Dr BOTTEREL-CHARTIER Françoise, Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Henri Mondor – CRÉTEIL

Dr CHATELUT Martine, Agence de la biomédecine, SRA Grand Ouest – TOULOUSE

Dr GUERRINI Patrice, Agence de la biomédecine, SRA Ile de France/Centre/Antilles/Guyane – LE KREMLIN BICETRE

Dr HUMMER Mireille, Agence de la biomédecine SRA Nord-Est – VANDOEUVRE-LES-NANCY

Pr INGRAND Didier, Service Microbiologie-Immunologie-Biologique, Hôpital Antoine Bécère – CLAMART

Pr JAULHAC Benoît, Laboratoire de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – STRASBOURG

Dr JUVIN Marie-Emmanuelle, Pôle Biologie-Bactériologie, CHU Hôtel-Dieu – NANTES

Pr LEJEUNE Benoist, Service de santé publique Hygiène hospitalière et Evaluation, CHU Morvan – BREST

Mme LUCAS-SAMUEL Sophie, AFSSAPS, Unité des produits biologiques à effets thérapeutiques – SAINT-DENIS

Mme MARTINIERE Karine, AFSSAPS, Cellule de Biovigilance – SAINT-DENIS

Dr REBIBOU Jean-Michel, Agence de la biomédecine, DMS – SAINT-DENIS

Dr RIOUX Christophe, Prévention de l'infection (CEPI), Hôpital Henri Mondor – CRÉTEIL

Dr SCHLUMBERGER Sylvie, Service Anesthésie, Hôpital Foch – SURESNES

Dr TALON Daniel, Service d'Hygiène Hospitalière, Hôpital Jean Minjot – BESANÇON

Groupe de travail candidoses (Recommandations R59 à R68)

Dr ALBANO Laetitia, Service de Néphrologie, Hôpital Pasteur – NICE

Dr BOTTEREL-CHARTIER Françoise, Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Henri Mondor – CRÉTEIL

Pr BRETAGNE Stéphane, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Henri Mondor – PARIS

Pr GLOTZ Denis, Service Néphrologie, Hôpital Saint Louis – PARIS

Pr LORTHOLARY Olivier, Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, Institut Pasteur – PARIS

Dr MAMZER-BRUNEEL Marie-France, Service Néphrologie Transplantation Adultes, Hôpital Necker
Enfant-Malades – PARIS

Pr RONDEAU Eric, Service Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, Hôpital Tenon – PARIS

GROUPE DE LECTURE

Dr AGULLES Odette, Biovigilance et Réactovigilance, CHU de Brabois – VANDOEUVRE-LES-NANCY

Dr ANTOINE Corinne, Service de Néphrologie, Hôpital Saint-Louis – PARIS

Dr AVERLAND Benoît, Agence de la biomédecine, SRA Nord-Est – LILLE

Dr BAJOLET Odile, Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital Robert Debré – REIMS

Pr BARROU Benoît, Service d'Urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière – PARIS

Dr BAUDIN François, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Groupe hospitalier Cochin/Saint-Vincent de Paul – PARIS

Pr BEUCAIRE Gilles, Service de Gestion du Risque Infectieux, Unité d'Infectiologie, CHRU de Lille – LILLE

Dr BERTHELOT Philippe, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Saint-Etienne – SAINT-ETIENNE

Dr BORSARELLI Jacques, Agence de la biomédecine SRA Sud-Est/La Réunion – MARSEILLE

Pr BRETAGNE Stéphane, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Henri Mondor – CRÉTEIL

Mme CAZALOT Sylvie, Service Coordination hospitalière, Hôpital de Larrey – TOULOUSE

Pr CHABASSE Dominique, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine – ANGERS

Dr CHARPENTIER Julien, Service de Réanimation médicale polyvalente, Groupe hospitalier Cochin/Saint-Vincent de Paul – PARIS

Dr CLAQUIN Jacky, Agence de la biomédecine, SRA Ile de France/Centre/Antilles/Guyane – LE KREMLIN BICETRE

Dr COIGNARD Bruno, Département Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire (InVS) – SAINT-MAURICE

Dr DONDERO Fédérica, Service de Chirurgie Générale et Digestive, Hôpital Beaujon – CLICHY

Pr DUVOUX Christophe, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Unité de Transplantation Hépatique, Hôpital Henri Mondor – CRÉTEIL

Pr GANGNEUX Jean-Pierre, Laboratoire de Parasitologie et Zoologie appliquée, Faculté de médecine – RENNES

Dr ROBERT-GANGNEUX Florence, Laboratoire de Parasitologie et Zoologie appliquée, Faculté de médecine – RENNES

Dr GRENOUILLET Frédéric, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Jean Minjoz – BESANÇON

Dr HAJJAR Joseph, Service d'Hygiène et Epidémiologie, Centre Hospitalier de Valence – VALENCE

Dr LEPAPE Alain, Service de Réanimation Nord, CHU Lyon-Sud – PIERRE-BENITE

Dr LORHO Richard, Département de chirurgie viscérale, CHU Pontchaillou – RENNES

Pr LUCET Jean-Christophe, Unité d'Hygiène et de Lutte contre les Infections Nosocomiales, Groupe Hospitalier Bichat/Claude Bernard – PARIS

Dr MARTIN Xavier, Service d'Urologie et chirurgie de la transplantation, Hôpital Edouard Herriot – LYON

Pr MARTY Nicole, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Institut Fédératif de biologie – TOULOUSE

Pr MILLON Laurence, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Jean Minjot – BESANÇON

Dr MUSSOT Sacha, Centre Chirurgical Marie Lannelongue – LE PLESSIS ROBINSON

Dr NOURY Didier, Agence de la biomédecine, SRA Grand Ouest – RENNES

Dr PAUGAM Catherine, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon – CLICHY

Dr PINSARD Michel, Service de Réanimation médicale, CHU de Poitiers – POITIERS

Dr RICHARD Marie-Jeanne, Unité mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire, Correspondant de biovigilance, CHU Grenoble Michallon – GRENOBLE

Dr ROGUES Anne-Marie, Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN), CHU de Bordeaux – BORDEAUX

Dr STERN Marc, Service de Pneumologie, Hôpital Foch – SURESNES

Dr TENAILLON Alain, Agence de la biomédecine, DMS – SAINT-DENIS

Dr TIXIER Denis, Agence de la biomédecine, DMS – SAINT-DENIS

Dr TREILHAUD Michèle, Unité de transplantation Thoracique, CHU de Nantes - NANTES

Sociétés savantes

Société de Chirurgie Vasculaire (SCV) – STRASBOURG

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) – PARIS

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV) – PARIS

Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), comité des référentiels et conseil scientifique

Société Française de Microbiologie (SFM) – PARIS

Société Française de Mycologie Médicale (SFMM) – PARIS

Société Francophone de Transplantation (SFT) – PARIS

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) – PARIS

Centres Nationales de Référence (CNR), Comité technique et Réseau de surveillance

Centre National de Référence Escherichia coli et shigelles, Institut Pasteur – PARIS

Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques (CNRMA), Institut Pasteur – PARIS

Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS)

Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections nosocomiales (RAISIN) – SAINT-MAURICE

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	7
Contexte et Méthode	9
1. Introduction	10
2. État des lieux	10
3. Méthodologie générale	11
Recommandations	13
PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE BACTÉRIES ET D'AGENTS FONGIQUES AUX RECEVEURS D'ORGANES	14
1. Analyses chez le donneur en état de mort encéphalique avant prélèvement d'organes	14
1.1 Analyses de sang et d'urine	14
1.2 Analyses broncho-pulmonaires spécifiques en cas de prélèvements poumons/cœur-poumons	15
1.3 Recommandations générales - Analyses chez le donneur en état de mort encéphalique avant prélèvement multi organes (PMO)	15
2. Préparation et utilisation d'antibiotiques chez le donneur en état de mort encéphalique	15
2.1 Préparation du donneur en état de mort encéphalique	15
2.2 Utilisation des antibiotiques chez le donneur en état de mort encéphalique	15
3. Prélèvement d'organes chez le donneur	16
3.1 Prélèvement	16
3.2 Analyses de tout liquide d'épanchement	16
3.3 Préparation et traçabilité du liquide de conservation d'organes	17
4. Receveur	17
4.1 Préparation du receveur	17
4.2 Utilisation des antibiotiques chez le receveur	17
5. Greffe	18
5.1 Prélèvement et mise en culture des liquides de conservation d'organes	18
5.2 Analyses microbiologiques chez le patient greffé	20
6. Surveillance du receveur	21
6.1 Génotypage de souches isolées	21
6.2 Surveillance du receveur en cas du liquide de conservation contaminé et/ou de brèche digestive ...	21
7. Signalements des événements indésirables	24
BIBLIOGRAPHIE	25
ANNEXES	28

ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATNC	Agent transmissible non conventionnel
CCLIN	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CLB	Correspondant local de biovigilance
CMV	Cytomégalovirus
CNR	Centre national de référence
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
GBEA	Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale
HTLV	Human T cell Leukemia/lymphoma Virus
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
PMO	Prélèvement multi-organes
PSM	Poste de sécurité microbiologique
PTA	Produit thérapeutique annexe
REMIC	Référentiel en Microbiologie médicale, 3 ^e édition (2007)
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SRA	Service de régulation et d'appui (de l'Agence de la biomédecine)
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immuno-déficience humaine

Contexte et Méthode

1. Introduction
2. État des lieux
3. Méthodologie générale

1. Introduction

Suite à la survenue chez le patient transplanté d'événements infectieux potentiellement liés au greffon, l'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail dans le but de proposer des recommandations visant à prévenir la transmission de bactéries aéro-anaérobies et d'agents fongiques (levures et champignons filamenteux) aux receveurs d'organes. Les sociétés savantes citées précédemment dans le groupe de lecture ont été associées à l'élaboration de ces recommandations.

Un premier travail avec le Centre National de Référence de Mycologie et des Antifongiques (CNRMA) avait été initié en juin 2005 suite à la survenue de cas d'infections à *Candida* **(1)**.

Le champ de ces recommandations est limité à la greffe d'organes, et plus précisément aux organes stériles (rein, foie, cœur). Cependant, la situation s'appliquant spécifiquement à la greffe de poumons a été abordée dans le chapitre "1.2 : Analyses broncho-pulmonaires spécifiques en cas de prélèvements poumons/cœur-poumons".

Ces recommandations ont pour but de prévenir et de réduire les risques de contamination du greffon et ainsi ceux d'infections transmises au patient par le greffon, après distinction des différentes étapes concernant les donneurs, les prélèvements d'organes, les liquides de conservation d'organes^{1,2}, et les receveurs.

Ces recommandations sont destinées aux coordinations hospitalières de prélèvement d'organes, aux équipes de prélèvement et de greffe, aux laboratoires de bactériologie et de mycologie, aux services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine, aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) des établissements de santé, aux centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) et à la direction des établissements de santé.

Les risques de transmission de maladies infectieuses virales et de maladies dues aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ne sont pas traités dans ce cadre. Il existe en matière de greffe d'organes, de tissus et de cellules, des règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement **(2) (3)**. Ces règles imposent une recherche systématique des infections suivantes : VIH 1 et 2, HTLV1 (contre-indications absolues), VHB, VHC (dérogations possibles), EBV, CMV, toxoplasmose (contre-indications relatives), syphilis. Les maladies dues aux ATNC sont une contre-indication absolue au prélèvement.

2. État des lieux

La revue de la littérature révèle des cas de transmission d'agents infectieux du donneur au receveur pouvant entraîner bactériémie et fongémie, détransplantation voire décès du receveur.

Ces cas peuvent survenir soit lorsque le donneur est porteur d'une infection, soit lorsque le liquide de conservation d'organes a été contaminé au cours du processus de greffe **(4 – 13)** ; la fréquence des contaminations des liquides de conservation d'organes est variable et les conséquences chez le receveur bien que rares peuvent être graves (anévrisme d'étiologie infectieuse, dissémination de l'infection, décès, etc...).

Plusieurs cas de contamination de liquides de conservation d'organes au cours du processus de greffe, ayant ou non entraîné un effet indésirable grave chez le receveur ont été signalés à l'Agence de la biomédecine. En 2006, 8 effets indésirables liés à une contamination des liquides de conservation d'organes ont été signalés à l'Agence de la biomédecine conduisant à 5 détransplantations, 1 cas de candidose invasive, 2 décès (cf. tableau 1). La même année, l'Agence de la biomédecine a comptabilisé 642 liquides de conservation d'organes contaminés mais n'ayant pas entraîné d'effet indésirable grave chez le receveur. Ces résultats ne sont pas exhaustifs.

¹ Les liquides de conservation d'organes répondent à la définition du Produit Thérapeutique Annexe : PTA (CSP : L.1261) : "Tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux définis à l'article L.5211-1, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation". **Néanmoins, dans un souci de simplification et pour une meilleure compréhension, le terme liquide de conservation sera utilisé dans les présentes recommandations.**

² Exemples de liquides de conservation d'organes utilisés en greffe d'organes : Viaspan®, IGL1®, SCOT®, Belzer-MPS®, Celsior®, Perfadex®.

Tableau 1 : Liquides de conservation d'organes contaminés avec effet indésirable grave chez le receveur (Année 2006, N=8)

Organe	Microorganismes	Événement grave chez le receveur
Rein droit	<i>Candida albicans</i>	Décès
Foie	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	Décès avec choc septique
Rein gauche	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Détransplantation du rein gauche
Foie	<i>Escherichia coli</i>	Détransplantation du foie pour thrombose portale post-opératoire
Rein droit	<i>Candida albicans</i>	Détransplantation du rein pour thrombose veineuse positive à levure
Rein gauche	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Candida albicans</i>	Détransplantation dans un contexte de syndrome hyperalgique dans la région du greffon
Rein gauche	<i>Candida tropicalis</i>	Détransplantation pour thrombose de l'artère polaire inférieure
Foie	<i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i>	Candidose invasive

Cet état des lieux confirme la nécessité de développer des recommandations afin de diminuer le risque de transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes.

Afin d'améliorer la prise en charge globale des patients, il convient d'appliquer les recommandations présentées ci-après.

3. Méthodologie générale

Les recommandations proposées ont été formulées selon deux critères de cotation, le niveau de recommandation et le niveau de preuve, adaptés de la méthode Kish (14) :

⊕ Niveaux de recommandations

- (A) = Il est fortement recommandé de faire ;
- (B) = Il est recommandé de faire ;
- (C) = Il est possible de faire ou de ne pas faire ;
- (D) = Il est recommandé de ne pas faire ;
- (E) = Il est fortement recommandé de ne pas faire.

⊕ Niveaux de preuves

- 1 = Au moins un essai randomisé de bonne qualité ;
- 2 = Au moins un essai non randomisé ou une étude cas/témoin ou une étude multicentrique ou une série historique ou au moins des résultats indiscutables d'études non contrôlées ;
- 3 = Opinion d'experts, résultats d'une expérience clinique, étude descriptive ou résultats d'un consensus de professionnels.

Compte tenu du fait que les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, l'ensemble des recommandations est basé sur **un consensus de professionnels ou une opinion d'experts** et a donc un niveau 3 de preuve.

Ces recommandations seront évaluées après leur diffusion et sont destinées à évoluer en fonction de la progression des connaissances.

Le groupe de travail a réalisé la synthèse des connaissances et rédigé les recommandations sous la coordination de l'Agence de la biomédecine.

Le groupe de lecture a complété ces recommandations. Les experts, consultés sur le fond et la forme ont apporté des éléments complémentaires d'information.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation de la banque de données MEDLINE.

Recommandations

Prévention de la transmission
de bactéries et d'agents fongiques
aux receveurs d'organes

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE BACTÉRIES ET D'AGENTS FONGIQUES AUX RECEVEURS D'ORGANES

R1. Il est fortement recommandé pour chaque centre de prélèvement et de greffe de rédiger des procédures de prélèvements utilisés à des fins d'analyses bactériologiques et fongiques, de réception et prise en compte des résultats d'analyses et de leur transmission (A).

R2. Il est fortement recommandé que les équipes en charge des receveurs disposent sans délai des résultats positifs des analyses bactériologiques et fongiques (y compris le week-end ou les jours fériés) (A).

1. Analyses chez le donneur en état de mort encéphalique avant prélèvement d'organes

Toute la démarche de prise en charge du donneur en état de mort encéphalique ne s'apparente pas seulement à la prise en charge d'un patient en réanimation mais vise aussi à mettre en évidence, un microorganisme pathogène potentiellement dangereux pour le(s) receveur(s).

1.1 Analyses de sang et d'urine

Recommandations existantes : "Recommandations pour la prévention des infections à *Candida* survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)".

R3. Il est fortement recommandé de réaliser systématiquement des analyses de sang et d'urine avec recherche de bactéries et d'agents fongiques (A).

R4. Il est fortement recommandé que le délai entre la réalisation des prélèvements et le passage du donneur au bloc opératoire soit le plus court possible (A).

1.1.1 Analyses sanguines

État des lieux 01/05/2006 – 31/03/2008 : base de données CRISTAL - Agence de la biomédecine

2 977 donneurs en état de mort encéphalique ont été prélevés d'au moins un organe. Les résultats bactériologiques des hémocultures sont disponibles chez 2 674 donneurs (89,8 %), 297 donneurs (11,1 %) ont au moins une hémoculture positive. Les résultats mycologiques des hémocultures sont disponibles chez 2071 donneurs (69,6 %) : 20 donneurs (1,0 %) présentent au moins une hémoculture positive.

R5. Il est fortement recommandé d'effectuer un prélèvement de sang constitué de 2 "paires" d'hémocultures comportant chacune au minimum (A) :

- un flacon d'hémoculture aérobie et
- un flacon d'hémoculture anaérobie

R6. Il est fortement recommandé de ne pas faire ce prélèvement sur cathéter (E).

R7. Il est fortement recommandé que le laboratoire de microbiologie détecte sur ce prélèvement les bactéries et les agents fongiques conformément au référentiel de bactériologie REMIC (15) (A).

1.1.2 Analyses urinaires : examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

État des lieux 01/05/2006-31/03/2008 : base de données CRISTAL – Agence de la biomédecine

2 977 donneurs en état de mort encéphalique ont été prélevés d'au moins un organe. Les résultats bactériologiques des ECBU sont disponibles chez 2674 donneurs (89,8 %) : 487 donneurs (18,2 %) présentent au moins un ECBU positif. Les résultats mycologiques des ECBU sont disponibles chez 2 071 donneurs (69,6 %) : 66 donneurs (3,2 %) présentent au moins un ECBU positif.

R8. Il est recommandé d'effectuer un ECBU avec mise en culture bactériologique et fongique (B).

1.2 Analyses broncho-pulmonaires spécifiques en cas de prélèvements poumons/cœur-poumons

NB : ce chapitre se rapporte aux seuls prélèvements pulmonaires et cardio-pulmonaires.

Un prélèvement d'aspiration trachéale chez un patient intubé depuis 48 heures est souvent positif et d'interprétation difficile. Cependant, une simple colonisation de l'arbre respiratoire peut être à l'origine d'une infection sévère lors de la transplantation pulmonaire.

R9. Il est recommandé de réaliser des analyses microbiologiques broncho-pulmonaires en cas de prélèvement poumons/cœur-poumons (B).

R10. Il est fortement recommandé que ces analyses soient effectuées à partir d'un prélèvement profond pulmonaire (LBA, brossage protégé ou prélèvement distal protégé) conformément au référentiel de bactériologie REMIC (A).

R11. Il est fortement recommandé de ne pas faire d'aspiration trachéale à but microbiologique (E).

1.3 Recommandations générales – Analyses chez le donneur en état de mort encéphalique avant prélèvement multi organes (PMO)

R12. Il est fortement recommandé d'acheminer les échantillons sans délai (en fonction de la température recommandée pour chaque analyse) au laboratoire qui le traitera (A).

R13. Il est fortement recommandé que la mention générique "donneur d'organes" accompagnée du n° Cristal soit étiquetée sur le flacon contenant l'échantillon (A).

R14. Il est recommandé de conserver toutes les souches isolées au minimum 12 mois (B).

R15. Il est recommandé de conserver préférentiellement les souches isolées à - 80°C (B).

2. Préparation et utilisation d'antibiotiques chez le donneur en état de mort encéphalique

2.1 Préparation du donneur en état de mort encéphalique

Recommandations existantes : conférence de consensus – Société Française d'Hygiène Hospitalière "gestion pré-opératoire du risque infectieux" : <http://www.sfhh.net> (16).

R16. Il est fortement recommandé que la préparation pré-opératoire du donneur en état de mort encéphalique soit faite selon les mêmes conditions que celle de l'opéré dans le cadre d'une intervention chirurgicale non programmée (A).

2.2 Utilisation des antibiotiques chez le donneur en état de mort encéphalique

Antibioprophylaxie :

Aucune donnée ne permet de formuler des recommandations précises pour une éventuelle antibioprophylaxie. Le seul texte de référence est la "Prise en charge du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélèvement d'organes – Antibioprophylaxie chez le donneur" (ABM/SFAR/ SRLF) 2005, p. 176 (17).

Antibiothérapie probabiliste, face à la suspicion d'une infection (à adapter le cas échéant après réception des résultats microbiologiques), l'indication d'un traitement précoce anti-infectieux en pré-PMO et per-PMO peut être réexaminée chez le donneur dont l'état hémodynamique est particulièrement instable nécessitant de fortes doses d'amines vasopressives, situation que l'on sait favorable aux translocations bactériennes digestives. Celles-ci, en per-opératoire, sont plus fréquemment sources d'infections chez le receveur de rein, avec reprise plus tardive de la fonction rénale et risque majoré de perte de greffon (18).

R17. Il est recommandé de poursuivre le traitement antibiotique curatif en cours chez le patient qui passe en état de mort encéphalique jusqu'au clampage aortique (B).

3. Prélèvement d'organes chez le donneur

Les recommandations de ce chapitre concernent le donneur en état de mort encéphalique. Cependant les recommandations relatives aux liquides de conservation d'organes (R28 et R29) se rapportent aux donneurs en état de mort encéphalique et aux donneurs vivants.

3.1 Prélèvement

R18. Il est fortement recommandé que les conditions d'asepsie soient celles de toute intervention chirurgicale (A).
La multiplicité des équipes de prélèvement ne doit pas empêcher que les conditions d'asepsie soient strictement observées.

R19. Il est fortement recommandé de réduire la durée du prélèvement (chirurgical) pour réduire le risque de contamination opératoire (A).

3.2 Analyses de tout liquide d'épanchement

Recommandations existantes : "Recommandations pour la prévention des infections à *Candida* survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)".

3.2.1 En cas de présence de liquide d'épanchement à l'incision

R20. Il est fortement recommandé d'effectuer un prélèvement de tout liquide d'épanchement détecté lors de l'incision à la recherche de bactéries et d'agents fongiques (A).

3.2.2 En cas de brèche digestive

La réalisation des analyses microbiologiques reste discutée en cas de brèche digestive. En effet, un prélèvement digestif est plurimicrobien, d'interprétation difficile et non recommandé dans les péritonites communautaires. Une brèche digestive lors d'un PMO s'apparente plus à une péritonite nosocomiale par perforation, a fortiori si le donneur est hospitalisé depuis plusieurs jours et sous antibiothérapie.

R21. Il est fortement recommandé d'effectuer au minimum un prélèvement pour recherche d'agents fongiques (A).

R22. La réalisation des analyses bactériologiques en cas de brèche per-opératoire chez le donneur reste discutée (il est possible de faire ou de ne pas faire) (C).

R23. Il est fortement recommandé que l'équipe chirurgicale informe toutes les équipes présentes lors du prélèvement de l'existence de cette brèche et de son niveau anatomique et la collige sur le compte rendu opératoire (A).

R24. Il est fortement recommandé que la coordination hospitalière vérifie auprès de l'équipe chirurgicale la notion de brèche digestive (A).

R25. Il est fortement recommandé, en cas de brèche digestive, que la coordination hospitalière s'assure que celle-ci soit mentionnée sur le bordereau rein ou foie, sur la demande d'examens transmise au laboratoire et sur le compte rendu opératoire (A).

R26. Il est fortement recommandé que la coordination hospitalière informe en temps réel le SRA de la survenue d'une brèche digestive (A).

R27. Il est fortement recommandé que le SRA alerte en temps réel toutes les équipes de greffes concernées de cette brèche digestive (A).

3.2.3 Recommandations générales – Analyses de tout liquide d'épanchement

Les recommandations **R12** à **R15** s'appliquent aux analyses de tout liquide d'épanchement.

3.3 Préparation et traçabilité du liquide de conservation d'organes

Les sources potentielles de contamination des liquides de conservation en contact avec les organes peuvent être, soit le donneur, soit la préparation ou l'utilisation du liquide de conservation (contamination manuelle ou environnementale). Une contamination d'un lot de liquides de conservation d'organes au cours de sa fabrication ne peut être exclue même si à ce jour, aucun cas n'a été rapporté.

3.3.1 Préparation du liquide de conservation d'organes

Certains liquides de conservation d'organes, selon les recommandations d'utilisation émises par le fabricant, nécessitent l'adjonction d'adjuvants (type corticoïdes, pénicilline) au moment de leur utilisation, sans que l'on sache à ce jour si cette adjonction est justifiée. Ces manipulations supplémentaires peuvent être source de contamination du liquide de conservation.

R28. Il est fortement recommandé de ne pas introduire d'adjuvants dans les liquides de conservation d'organes lors de leur utilisation (E).

3.3.2 Traçabilité des liquides de conservation d'organes

Réglementation : Article R1211-43 issu des décrets n°2003-1206 du 12 décembre 2003 et n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatifs à la biovigilance et à l'hémovigilance.

“Lorsqu'il exerce ses fonctions au sein d'un établissement ou d'une structure de prélèvement ou de greffe d'organes, le correspondant local de biovigilance est en outre chargé de s'assurer de la mise en place, par les services concernés par ces activités, des circuits ou des procédures visant au recueil et à la conservation de tout document utile à la traçabilité des produits thérapeutiques annexes, depuis leur cession par le fabricant jusqu'à leur utilisation, de façon à établir un lien entre le lot de fabrication du produit thérapeutique annexe utilisé et le produit d'origine humaine avec lequel il a été en contact en veillant à la qualité et la fiabilité des données.”

R29. Il est fortement recommandé de mettre en place dans l'établissement des procédures permettant d'assurer une traçabilité exhaustive des liquides de conservation d'organes utilisés dans le cadre d'un prélèvement d'organes (A).

4. Receveur

4.1 Préparation du receveur

Recommandations existantes : Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH). Conférence de consensus, “gestion pré-opératoire du risque infectieux” : <http://www.sfhh.net> (16).

4.2 Utilisation des antibiotiques chez le receveur (19-27)

Recommandations existantes : Recommandations de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) : “Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie, actualisation 1999, principes généraux du choix d'un antibiotique pour l'antibioprophylaxie en chirurgie – malades présentant un risque infectieux particulier : transplantations (27)”.

Un état des lieux sur l'usage et les modalités d'une antibioprophylaxie chez le transplanté rénal en périopératoire a été réalisé par l'Agence de la biomédecine (juin 2006 à janvier 2007). Les résultats sont les suivants :

Sur les 34 équipes ayant répondu au questionnaire, 32 déclarent faire une antibioprophylaxie. Seulement 22/32 disposent d'un protocole écrit.

Conclusions principales :

- ⊕ Confusion entre antibioprophylaxie et antibiothérapie curative.
- ⊕ Pas de preuve formelle de l'efficacité de l'antibioprophylaxie chirurgicale.

- ⊖ 40 % des équipes déclarent utiliser des antifongiques en prophylaxie mais il s'agit probablement de décontamination digestive chez le sujet greffé et non pas d'un antifongique au titre de la prophylaxie chirurgicale.
- ⊖ Concernant le dépistage systématique de certaines bactéries chez le receveur avant la transplantation, 1 seule équipe déclare effectuer le dépistage de SARM.
- ⊖ La moitié des équipes utilise des céphalosporines de 1^{re} ou 2^e génération en antibioprofylaxie (utilisation seule dans 40 % des cas).
- ⊖ Concernant le délai d'injection en pré-opératoire, dans 85 % des cas ce délai est de moins de deux heures avant l'incision ou au moment de l'induction de l'anesthésie.
- ⊖ Deux tiers des équipes déclarent ne pas donner d'antibioprofylaxie post-opératoire.
- ⊖ 56 % des équipes utilisent des molécules à visée curative telle que les fluoroquinolones, le coamoxiclav, les céphalosporines de 3^e génération.

Trois équipes déclarent utiliser des antibiobithérapies prophylactiques, 9 équipes utilisent des fluoroquinolones seules en 1^{re} ou 2^e intention.

Concernant la durée de l'antibioprofylaxie, elle est de moins de 48h dans seulement un peu plus d'un tiers des cas.

L'antibioprofylaxie a pour but de prévenir la contamination du site opératoire en per-opératoire. Seules l'initiation et la durée de l'antibioprofylaxie font actuellement l'objet d'un consensus. Il faut adapter l'antibioprofylaxie à la flore potentiellement contaminante du site opératoire.

R30. Il est fortement recommandé de disposer de protocoles écrits d'antibioprofylaxie (A).

R31. Il est fortement recommandé que la première dose d'antibiotique soit impérativement injectée dès l'installation du donneur en salle d'opération, si possible lors de l'induction de l'anesthésie (A).

R32. Il est fortement recommandé que la durée de l'antibioprofylaxie ne dépasse pas 24 heures (A).

5. Greffe

Les recommandations de ce chapitre concernent les greffons de donneurs en état de mort encéphalique et de donneurs vivants.

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

Recommandations existantes : "Recommandations pour la prévention des infections à *Candida* survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)".

Etat des lieux année 2006

Une étude prospective conduite sur deux interrégions distinctes montrent des résultats très hétérogènes suivant le type d'organes et les équipes de greffe.

Tableau 2 : Mise en culture du liquide de conservation du rein – donneurs en état de mort encéphalique – 2006

	Interrégion A	Interrégion B
Nombre de reins greffés	238	538
% de liquides de conservation mis en culture	99,1 %	89 %
% de liquides de conservation mis en culture positifs (cf. annexe 3 : micro-organismes isolés)	28,8 %	22,5 %

5.1.1 Salle d'opération

- R33.** Il est fortement recommandé que le conteneur externe de transport de type Vitalpack® reste en dehors de la salle d'opération (A).
- R34.** Il est fortement recommandé de prélever systématiquement 50 ml de liquide de conservation de l'organe avec une seringue stérile dès l'ouverture du conteneur interne pour recherche de bactéries et d'agents fongiques (A).
- R35.** Il est fortement recommandé de répartir ces 50 ml dans 2 flacons stériles de 25 ml minimum pour les analyses bactériologiques et fongiques (A).

5.1.2 Identification des échantillons

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

5.1.3 Conditionnement et transport des échantillons

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

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

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

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

- R38.** Il est recommandé de réaliser un examen microscopique direct après coloration de Gram (B).
- R39.** Il est recommandé d'ensemencer sans délai le liquide de conservation au laboratoire sous PSM dans de parfaites conditions d'asepsie dans (B) :
- Ⓞ un flacon d'hémoculture aérobie (inoculé avec 5 ml de liquide de conservation)
 - Ⓞ un flacon d'hémoculture anaérobie (inoculé avec 5 ml de liquide de conservation)
 - Ⓞ une gélose au sang incubée sous 5 % de CO₂ (0,1 ml de liquide de conservation ensemencé avec un étaleur)
 - Ⓞ une gélose au sang + vitamine K1 + hémine incubée en condition anaérobie (0,1 ml de liquide de conservation ensemencé avec un étaleur).
- R40.** Il est recommandé d'incuber ces milieux durant 5 jours à une température de 35°C (REMIC) (15) (B).
- R41.** En cas de culture positive, il est recommandé de dénombrer le nombre de colonies bactériennes par ml de liquide de conservation (B) et d'indiquer sur le compte-rendu d'analyse le délai de positivité des hémocultures bactériologiques (reflet de l'inoculum bactérien) et le système d'hémoculture utilisé (B).

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

État des lieux : sur les pratiques des laboratoires de mycologie pour l'analyse fongique du liquide de conservation d'organes (cf. annexe 1).

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

Propositions : pour la recherche d'agents fongiques dans un liquide de conservation d'organes (cf. annexe 2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Analyses microbiologiques chez le patient greffé

Recommandations existantes : "Recommandations pour la prévention des infections à *Candida* survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)".

5.2.1 Greffe de rein

R52. Il est fortement recommandé d'effectuer en post-opératoire un prélèvement systématique du liquide de drainage aspiratif pour recherche d'agents fongiques uniquement (la recherche bactériologique n'est pas nécessaire) (A).

L'intérêt de réaliser des analyses bactériologiques et fongiques des artères, veines, uretère du greffon rénal et de graisse périrénale reste à confirmer.

5.2.2 Greffe hépatique

R53. Il est recommandé d'effectuer en post-opératoire un prélèvement systématique du liquide de drainage pour recherche d'agents fongiques et de bactéries (B).

5.2.3 Greffe cardiaque

R54. Il est recommandé que les recoups de vaisseaux cardiaques qui sont effectuées au bloc opératoire soient adressées au laboratoire de bactériologie et de mycologie pour recherche systématique de bactéries et d'agents fongiques selon les procédures habituelles du laboratoire (B).

5.2.4 Recommandations générales – Analyses microbiologiques chez le patient greffé

R55. Il est fortement recommandé que tous les échantillons prélevés chez le receveur à des fins d'analyse portent la mention "receveur d'organes" sur l'étiquette du flacon et sur la feuille de demande (A).

R56. Il est recommandé de conserver toutes les souches isolées au minimum 12 mois (B).

R57. Il est recommandé de conserver préférentiellement les souches isolées à - 80°C (B).

6. Surveillance du receveur

6.1 Génotypage de souches isolées

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

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

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

6.2.1 Receveur de rein

Revue de la littérature :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2.2 Receveur de foie

Il n'existe pas de donnée spécifique relative à la surveillance du receveur de foie en cas de liquide de conservation contaminé et/ou de brèche digestive

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

R69. Il est recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique rapprochée (B).

R70. Il est recommandé de consulter l'infectiologue de l'établissement pour débiter éventuellement un traitement antibiotique préemptif (B). *Idéalement, cette consultation ne doit pas retarder un traitement si celui-ci est formellement indiqué.*

⊕ En cas de contamination du liquide de conservation par un agent fongique

R71. Il est recommandé de débiter un traitement préemptif adapté à l'espèce dès la connaissance de la positivité du résultat (B).

R71 bis. Il est recommandé en cas de *Candida albicans* et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur (notion à récupérer dans le dossier donneur) de traiter par fluconazole pendant 15 jours (B).

R72. Il est recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée de préférence par scanner multibarrette centré sur l'anastomose artérielle (B).

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

R73. Il est recommandé de disposer au plus vite de l'examen microscopique direct et de la culture du liquide de conservation pour envisager éventuellement un traitement antifongique ou un traitement antibactérien (B). En cas de contamination du liquide de conservation la recommandation **R72** s'applique.

6.2.3 Receveur de cœur ou cœur/poumons

Il n'existe pas de donnée spécifique relative à la surveillance du receveur de cœur ou cœur/poumon en cas de liquide de conservation contaminé.

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

R74. Il est recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique rapprochée (B).

R75. Il est recommandé de consulter l'infectiologue de l'établissement pour débiter éventuellement un traitement antibiotique préemptif (B). *Idéalement, cette consultation ne doit pas retarder un traitement si celui-ci est formellement indiqué.*

⊕ En cas de contamination du liquide de conservation par un agent fongique

R76. Il est recommandé de débiter un traitement préemptif adapté à l'espèce dès la connaissance de la positivité du résultat (B).

R76 bis. Il est recommandé en cas de *Candida albicans* et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur (notion à récupérer dans le dossier donneur) de traiter par fluconazole pendant 15 jours (B).

R77. Il est recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée (B).

7. Signalements des événements indésirables

7.1 Signalement de biovigilance – Articles R.1211-42, 46 et 47 du code de la santé publique issus des décrets n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 et n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatifs à la biovigilance et à l'hémovigilance **(30)**.

Il est rappelé que tout professionnel de santé exerçant dans un établissement ou une structure disposant d'un correspondant local de biovigilance et qui a connaissance de la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable lié ou susceptible d'être lié à un produit ou à une activité mentionnés aux articles R.1211-29 et R.1211-30 (code de la santé publique) le signale sans délai au correspondant de son établissement.

Le correspondant de biovigilance de l'établissement en informe sans délai le correspondant de biovigilance de l'Agence de la biomédecine.

En cas d'empêchement du correspondant ou en cas d'urgence, le professionnel de santé signale sans délai ces incidents ou effets indésirables à l'AFSSAPS et en informe l'Agence de la biomédecine.

7.2 Signalement des infections nosocomiales – Articles R.6111-12 et suivants du code de la santé publique issus du décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 **(31)**.

Il est rappelé que si une infection survenant chez un greffé du fait de sa transplantation est une infection nosocomiale et qu'elle répond aux critères de rareté ou de gravité prévus par le législateur, elle doit être signalée au CCLIN et à la DDASS selon les termes des articles R.6111-12 et suivants du code de la santé publique sans préjudice du signalement de biovigilance. L'investigation de l'infection nosocomiale sera faite par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière en lien, le cas échéant avec le CLB.

7.3 Système d'alerte

Simultanément, si d'autres receveurs sont concernés par les incidents et effets indésirables signalés, le SRA de l'Agence de la biomédecine alerte les autres équipes de greffe en charge des receveurs. La gestion de l'urgence est assurée à tout moment, 24 h sur 24, 7 jours sur 7 par les SRA de l'Agence de la biomédecine.

PERSPECTIVES : études et recommandations à approfondir avec les professionnels et les sociétés savantes.

- ⊕ Recommandations relatives à l'antibioprophylaxie chez le donneur et le receveur d'organes.
- ⊕ Etude de l'impact clinique chez le greffé d'organe d'une contamination du liquide de conservation par des bactéries et/ou agents fongiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Agence de la biomédecine (France). Recommandations sur la prévention des infections à *Candida* survenant au décours de greffes rénales. Agence de la biomédecine, juin 2005, 3 p.
- (2) Décret n°2005-1618 du 21 décembre 2005 (modifiant le décret n°97-928 du 9 octobre 1997) relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique.
- (3) Arrêté du 21 décembre 2005 pris en application des articles R.1211-14, R.1211-15, R.1211-16 et R.1211-21 du code de la santé publique.
- (4) Laouad I, Buchler M, Noel C et al. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005;77:2384-6.
- (5) Gari-Toussaint M, Huynh Ngoc L, Gigante M et al. Greffe rénale et artérite du greffon à *Candida albicans*; Importance de l'analyse du liquide de conservation du greffon. *Presse Med* 2004;33:866-8.
- (6) Calvino J, Romero R, Pintos E et al. Renal artery rupture secondary to pretransplantation *Candida* contamination of the graft in two different recipients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:E3.
- (7) Benoit G, Tiguert R, Bensadoun H et al. Incidence of transport medium contamination in cadaver kidney procurement. *Transplant Proc* 1988;5:895.
- (8) Spees E.K, Light J.A, Oakes D.D et al. Experiences with cadaver renal allograft contamination before transplantation. *Br J Surg* 1982;69:482-485.
- (9) Wakelin S.J, Casey J, Robertson A et al. The incidence and importance of bacterial contaminants of cadaveric renal perfusion fluid. *Transpl Int* 2004;17:680-686.
- (10) Sharma A.K, Smith G, Smith D et al. Clinical outcome of cadaveric renal allografts contaminated before transplantation. *Transpl Int* 2005;18:824-827.

- (11) Majeski JA, Alexander J.W, First MR et al. Transplantation of microbially contaminated cadaver kidneys. *Arch Surg* 1982;117:221-24.
- (12) Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors : Clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253-1259.
- (13) Mai H, Champion L, Ouali N et al. *Candida albicans* arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature. *Transplantation* 2006;82:1163-7.
- (14) Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32(6):851-4.
- (15) Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale (bactériologie et mycologie). 3^e édition 2007.
- (16) Société Française d'Hygiène Hospitalière (France). *Recommandations issues de la conférence de consensus sur la gestion pré-opératoire du risque infectieux*. Société Française d'Hygiène Hospitalière, 5 mars 2004, 31 p. Disponible sur internet <http://www.sfh.net>.
- (17) Agence de la biomédecine/SFAR/SRLF. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus. Paris : Elsevier, 2005, 366 p.
- (18) Kane TD et al. Bacterial translocation in organ donors : clinical observations and potential risk factors. *Clin Transplant* 1997;11(4):271-4.
- (19) Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):722-6.
- (20) Zibari GB, Lipka J, Zizzi H et al. The use of contaminated donor organs in transplantation. *Clin. Transplant* 2000;14(4):397-400.
- (21) Freeman RB, Giatras I, Falagad ME et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999 ;68(8):1107-11.

- (22) Pfundstein J, Roghmann MC, Schwalbe RS et al. A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. *Clin Transplant* 1999;13(3):245-52.
- (23) Midtvedt K, Harmann A, Midtvedt T et al. Routine perioperative antibiotic prophylaxis in renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(7):1637-41.
- (24) Mossad SB, Avery RK, Goormastic M et al. Significance of positive cultures from donor left atrium and postpreservation fluid in heart transplantation. *Transplantation* 1997;64(8):1209-10.
- (25) Stephan RN, Munschauer CE, Kumar MS et al. Surgical wound infection in renal transplantation: outcome data in 102 consecutive patients without perioperative systemic antibiotic coverage. *Arch Surg* 1997;132(12):1315-8.
- (26) Cohen J, Rees AJ, Williams G et al. A prospective randomized controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *J Hosp Infect* 1988;11(4):357-63.
- (27) Société française d'anesthésie et de réanimation (France). Recommandations issues de la conférence de consensus de décembre 1992 sur la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie : principes généraux du choix d'un antibiotique pour l'antibioprophylaxie en chirurgie. Société française d'anesthésie et de réanimation, 1999.
- (28) Grenouillet F, Million L, Blasco G et al. Preemptive Antifungal Therapy in Critically Ill Surgical Patients. *J Invasive Fungal Infect.* 2007;1(2):42-49.
- (29) Matignon M, Botterel F, Audard V et al. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida.sp.* contamination of preservation fluid. *Am J Transplant.* 2008;8(3):697-700
- (30) Décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance modifiant le décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance.
- (31) Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L.6144-1 du code de la santé publique.

ANNEXES

Annexe 1 :

Pratiques des laboratoires de mycologie pour l'analyse fongique du liquide de conservation d'organes . . . 29

Annexe 2 :

Propositions pour la recherche d'agents fongiques dans un liquide de conservation d'organes 30

Annexe 3 :

Exemples de micro organismes isolés dans les cultures de liquide de conservation
d'organes dans 2 interrégions en 2006 31

Annexe 1 : Pratiques des laboratoires de mycologie pour l'analyse fongique du liquide de conservation d'organes

Enquête réalisée par le laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Henri Mondor en avril 2007 auprès de l'association ANOFEL (Association des enseignants et des praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales)

20 laboratoires de mycologie ont participé à cette enquête : Amiens, Besançon, Brest, Caen, Dijon, Grenoble, Guadeloupe, Lyon, Nancy, Nice, Poitiers, Reims, Rouen, Strasbourg et Paris (Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôtel Dieu, Saint Louis, Necker, Tenon, Créteil).

Parmi ces 20 laboratoires, 15 appartiennent à un laboratoire de Mycologie indépendant de la Bactériologie et 5 sont au sein d'un laboratoire de Microbiologie. Lorsqu'il existe un laboratoire de Mycologie indépendant, tous les liquides de conservation d'organes sontensemencés en double (Bactériologie et Mycologie).

Milieus utilisés

Les milieux utilisés pour l'ensemencement des agents fongiques sont très variés : 10 laboratoires utilisent un milieu chromogène (Candida ID2, Chromagar ou Candisélect) et 4 laboratoires y associent un milieu de Sabouraud. 11 laboratoires utilisent un milieu de Sabouraud classique, 2 laboratoires utilisent un milieu de Malt et 1 laboratoire utilise un milieu de Czapek. Pour un laboratoire, cette donnée n'était pas renseignée.

Techniques d'ensemencement

La quantité de liquideensemencé et la technique varient d'un laboratoire à l'autre : 18 laboratoiresensemencent sur milieu gélosé, 9ensemencent directement le liquide de conservation sans précision du volume, 8 laboratoiresensemencent le culot et 1 laboratoireensemence 100 ml de liquide de conservation filtré.

8 laboratoires utilisent des flacons d'hémocultures dont 2 des flacons spécifiques (Bactec mycosis® ou BacT/Alert MB®) pour la mycologie.

Températures d'incubation

Elles varient aussi entre les 20 laboratoires mais seuls 6 n'utilisent que 35–37°C. Les autres laboratoires mettent leurs prélèvements à une température de 27–30°C et/ou 35–37°C.

Durées d'incubation

Elles varient entre 2 jours (un laboratoire) et 30 jours (un laboratoire) :

- 21 jours pour 2 laboratoires
- 15 jours pour 5 laboratoires
- 10 jours pour 3 laboratoires
- 7 jours pour 4 laboratoires
- 5 jours pour 4 laboratoires

Tous les laboratoires rendent l'identification de genre et d'espèce sauf pour un qui ne rend que l'espèce *Candida albicans*. La sensibilité aux antifongiques est pratiquée dans 15 laboratoires. Tous les laboratoires préviennent la coordination des greffes de leurs résultats.

En conclusion, il existe une énorme diversité des pratiques qui exclut actuellement toute comparaison entre les centres pour l'évaluation de la prévalence de la contamination des liquides de conservation d'organes par des éléments fongiques.

Annexe 2 : Propositions pour la recherche d'agents fongiques dans un liquide de conservation

Deux types d'examens doivent être réalisés : **un examen microscopique direct et un ensemencement spécifique.**

Il est recommandé de répartir le prélèvement de liquide de conservation d'organes entre la Bactériologie et la Mycologie lorsqu'il existe un laboratoire spécifique de Mycologie.

- ⊕ L'examen microscopique direct sur les prélèvements est destiné à donner rapidement l'information sur la présence ou non de levures voire une indication de l'espèce en fonction de leur morphologie. L'examen microscopique direct est au mieux réalisé avec des agents clarifiants qui rendent les éléments fongiques fluorescents avec une lecture au microscope à fluorescence. La lecture à un faible grossissement permet une meilleure sensibilité.
- ⊕ L'ensemencement sur des milieux spécifiques est destiné à éviter la compétition avec les bactéries et permettre une identification rapide. De plus, les températures d'incubation peuvent être différentes de celles utilisées pour les milieux bactériologiques et les tubes conservés plus longtemps.

En raison de l'absence actuelle de seuils, il semble important de partir d'un volume d'au moins 25 ml de liquide de conservation pour augmenter la sensibilité des recherches (cf. **R35**).

A - Etape initiale

Il est recommandé de centrifuger le liquide de conservation et de ne garder que le culot (2 à 3 ml).

B - Examen microscopique direct au mieux avec un agent clarifiant (**Blankophor®**, **Calcofluor®**, ou **Uvitex®**).

En cas d'utilisation d'agent clarifiant : mélanger l'agent clarifiant (0,5 ml) et le culot de liquide de conservation (1 ml) avant de vortexer et de centrifuger.

Observer le culot entre lame et lamelle au microscope adapté à l'objectif x 10.

En cas de positivité de l'examen microscopique direct et pour une réponse rapide : utiliser une boîte d'identification de type chromogène (Chromagar®, Candiselect®, Candida ID2®, autres...). Ces boîtes (150 à 200 µl de culot de centrifugation ensemencés en quadrant) seront incubées à 30°C ou 37°C selon les recommandations du fabricant et l'identification des levures sera faite à 24 ou 48 h selon là encore les recommandations du fabricant. Ces boîtes seront gardées au maximum 7 jours.

C - Ensemencement des milieux

Selon les laboratoires, il sera ensemencé soit **des milieux de culture adaptés pour levures et automates d'hémoculture** soit **2 tubes Sabouraud chloramphénicol gentamycine** (0,5–1 ml du culot). Les tubes seront incubés à 30°C et 37°C.

En cas de culture négative, le résultat sera rendu entre 15 et 21 jours selon les laboratoires afin d'éliminer tout isolat de pousse lente.

D - En cas de culture positive

Les isolats seront conservés à - 80°C ou à - 20°C dans 10 % de glycérol pour étude et comparaison ultérieures.

Annexe 3 : Exemples de micro-organismes isolés dans les cultures de liquide de conservation d'organes dans 2 interrégions en 2006

	Interrégion A Nombre de micro-organismes (n=74)	Interrégion B Nombre de micro-organismes (n=144)
Cocci à Gram +		
Staphylocoque à coagulase négative	29	33
<i>Staphylococcus aureus</i>		4
<i>S.epidermidis</i>	10	
<i>S.warneri</i>	2	
<i>Streptococcus</i> spp	3	4
<i>Enterococcus</i> spp		10
<i>Micrococcus</i> spp	3	2
Divers		3
Bacille à Gram +		
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	
<i>Lactobacillus</i> spp	1	6
Corynébactéries	1	6
<i>Clostridium perfringens</i>		1
Bacille à Gram -		
<i>Escherichia coli</i>	6	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	10
<i>Acinetobacter</i> spp	1	1
<i>Bacteroides</i> spp	3	
<i>Hafnia alvei</i>	2	8
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3
<i>Haemophilus</i> spp		2
<i>Citrobacter</i> spp		3
<i>Morganella</i> spp		1
<i>Pseudomonas</i> spp		5
Agents fongiques		
<i>Candida albicans</i>	3	16
<i>C. glabrata</i>	1	2
<i>C.krusei</i>	1	
<i>C. tropicalis</i>		2
<i>Aspergillus flavus</i>	1	



**1 avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél. : 01 55 93 65 50
Fax : 01 55 93 65 55
www.agence-biomedecine.fr**