

Prise en charge de la bactériurie asymptomatique chez le greffé rénal

Julien Coussement

(1) Clinique des Maladies Infectieuses et Tropicales et (2) Laboratoire de Bactériologie
Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgique

1^{er} symposium inter-hospitalier de Transplantation rénale organisé par le CHU de Liège (18/10/2018)

Préambule

Patient 1:

F 50, greffée rénale il y a 6 mois (FK506 – MMF – cortico)

ECBU: leucocyturie élevée. Culture: 100.000 CFU/mL *E. coli*

Vue en consultation: pas de fièvre, pas de signe fonctionnel urinaire, biologie banale

Patient 2:

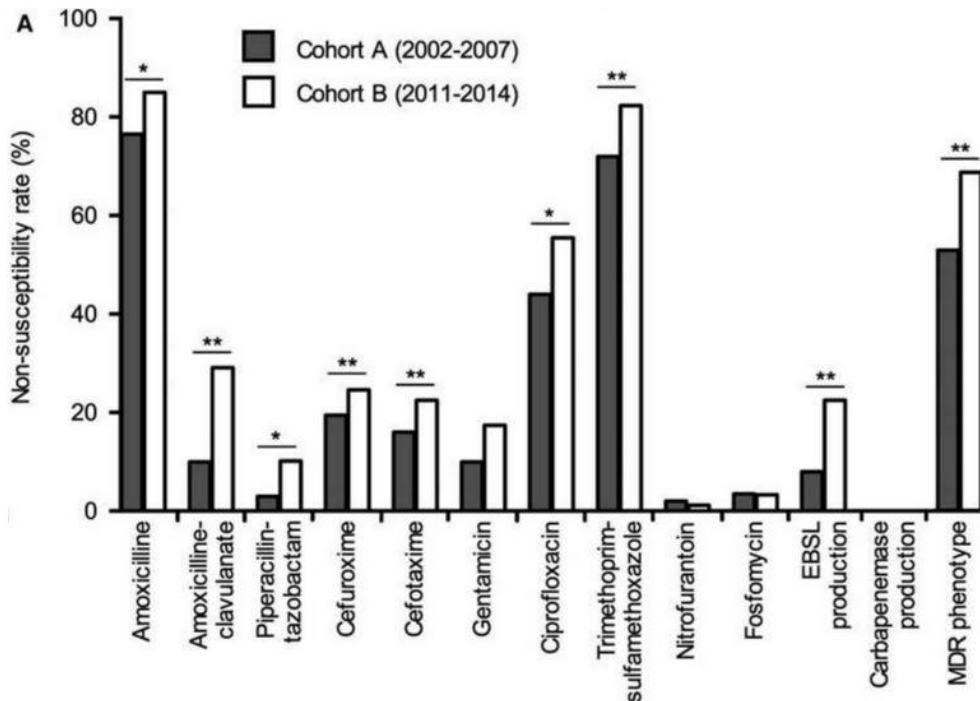
F 50, greffée rénale il y a 6 mois (FK506 – MMF – cortico)

ECBU: leucocyturie élevée. Culture: 100.000 CFU/mL *E. coli*

Admise via urgences: sepsis, fièvre, dysurie, IRA, hémocultures + à *E. coli*

La vraie question!

> 500 *Escherichia coli* isolés dans les urines des transplantés rénaux
Hopital 12 de Octubre, Madrid, Espagne

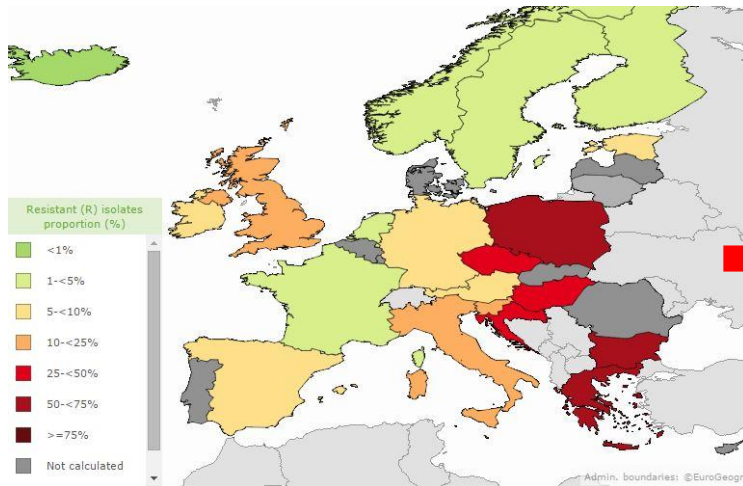


La vraie question!

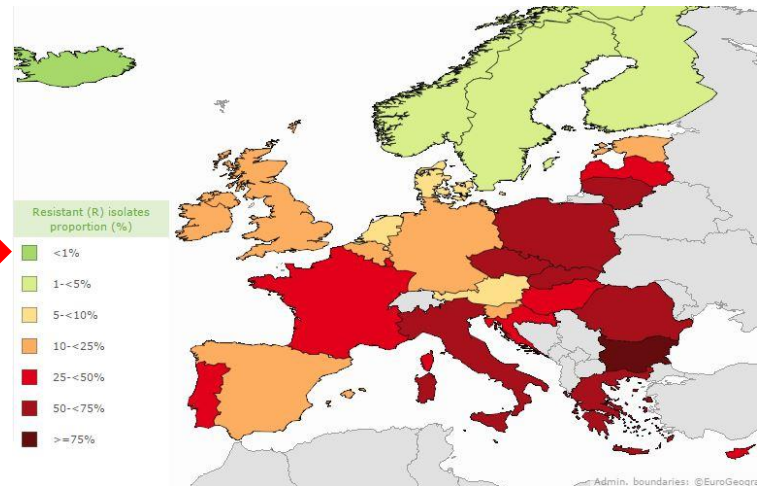
Population générale

Résistance des *Klebsiella pneumoniae* aux céphalosporines de 3ème génération

2005



2015

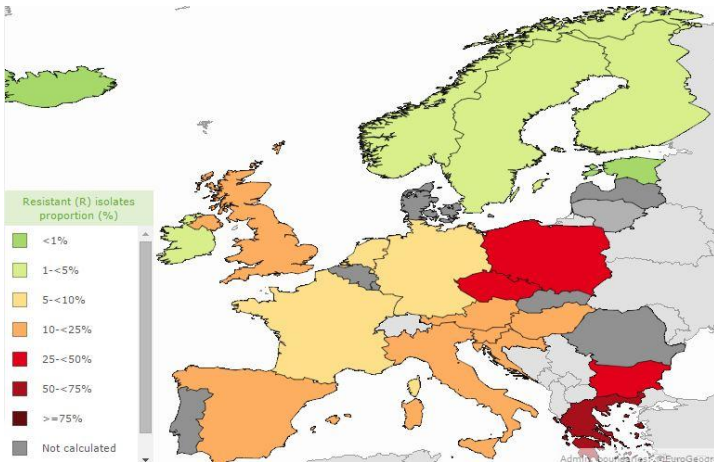


La vraie question!

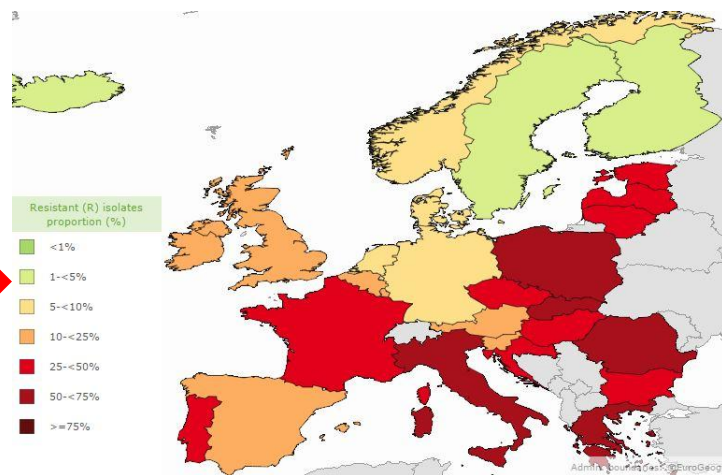
Population générale

Résistance des *Klebsiella pneumoniae* aux fluoroquinolones

2005



2015



Et ce n'est pas fini!

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

Summary

Background Until now, polymyxin resistance has involved chromosomal mutations but has never been reported via horizontal gene transfer. During a routine surveillance project on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia* **Lancet Infect Dis 2016; 16: 161–68**

Emergence of Plasmid-Mediated Fosfomycin-Resistance Genes among *Escherichia coli* Isolates, France

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 23, No. 9, September 2017

Yahia Benzerara, Salah Gallah,
Baptiste Hommeril, Nathalie Genel,
Dominique Decré, Martin Rottman,
Guillaume Arlet

FosA, a glutathione S-transferase that inactivates fosfomycin, has been reported as the cause of enzymatic resistance to fosfomycin. We show that multiple lineages of FosA-producing extended spectrum β -lactamase *Escherichia coli* have circulated in France since 2012, potentially reducing the efficacy of fosfomycin in treating infections with antimicrobial drug-resistant gram-negative bacilli.

mutations in *glpT* or *uhpT* genes are the most frequent events leading to lowered susceptibility, whereas modification of the fosfomycin target MurA seems to be rare in clinical isolates (4). Another mechanism is the production of FosA, a glutathione S-transferase that inactivates fosfomycin by addition of a glutathione residue. This mechanism is particularly relevant because it is disseminative and frequently associated with ESBL-producing *Escherichia coli*. Since 2006, researchers in several countries in East Asia have described plasmid-mediated *fosA3* and, less frequently, *fosA5* (formerly *fosKp96*), which is mostly associated with CTX-M and co-located on a conjugative plasmid. Some

Antimicrobial stewardship

La consommation d'antibiotiques = facteur majeur de promotion de l'antibiorésistance

Antimicrobial stewardship (interventions visant à améliorer l'usage des anti-infectieux):

- urgence globale!
- question numéro 1 = quand les antibiotiques sont-ils vraiment utiles?
- peu utilisé jusque là chez les immunocompromis (par peur ... et manque d'évidence)

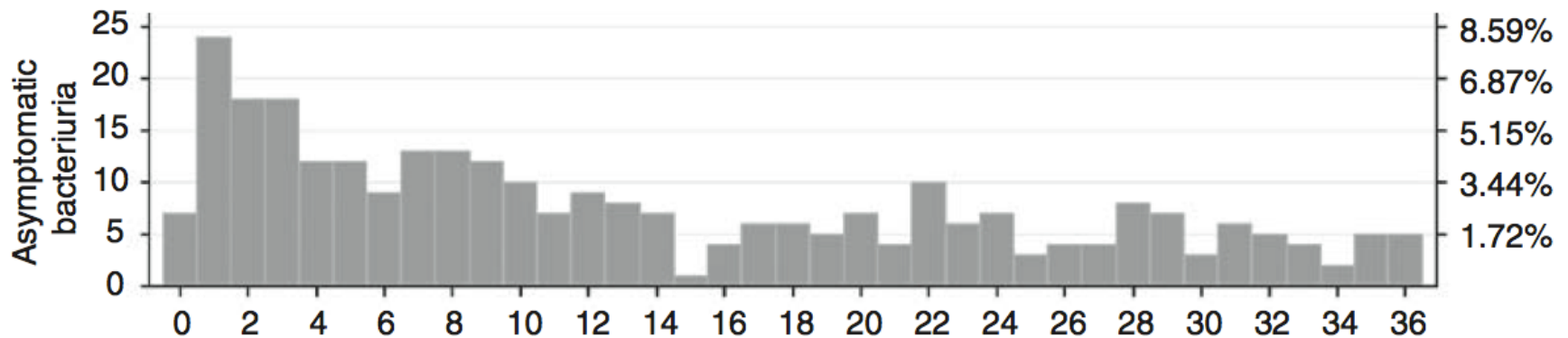
Bactériurie asymptomatique post-greffe rénale = bonne opportunité pour le stewardship !

- situation fréquente après greffe
- cause fréquente de prescription d'antibiotiques
- ... et les greffés sont déjà à haut risque de résistance, *Clostridium difficile*, ...

Bactériurie asymptomatique post-Tx rénale

Un problème qui semble fréquent:

- 51% (M0 - M36) Fiorante *et al.*, Kidney Int 2010
- 37% (M0 - M24) Hopital Erasme (2000-2010) – données non publiées
- 17% (M1 - M12) Green *et al.*, EJCMI 2012



Fiorante *et al.* Kidney Int 2010

Dépistage / traitement de la bactériurie asymptomatique après greffe rénale

... une vieille habitude dans de nombreuses unités de greffe rénale !

Stratégie souvent initiée avant l'ère de l'evidence-based medicine

Stratégie surtout soutenue par des éléments théoriques:

- ✓ Les symptômes de PNA sont empêchés par la dénervation du greffon
- ✓ Les immunosuppresseurs diminuent la réponse inflammatoire
- ✓ La peur des infections rapidement progressives chez les patients immunocompromis

Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe

Julien Coussement¹, Umberto Maggiore², Oriol Manuel³, Anne Scemla⁴, Francisco López-Medrano⁵, Evi V. Nagler⁶, José María Aguado⁵ and Daniel Abramowicz⁷, on behalf of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*

Enquête européenne réalisée durant l'été 2017 avec l'appui de l'ERA-EDTA / DESCARTES et de l'ESCMID / ESGICH

244 participants (138 hôpitaux, 25 pays Européens), taux de réponse: 30%

Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe

Julien Coussement¹, Umberto Maggiore², Oriol Manuel³, Anne Scemla⁴, Francisco López-Medrano⁵, Evi V. Nagler⁶, José María Aguado⁵ and Daniel Abramowicz⁷, on behalf of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*

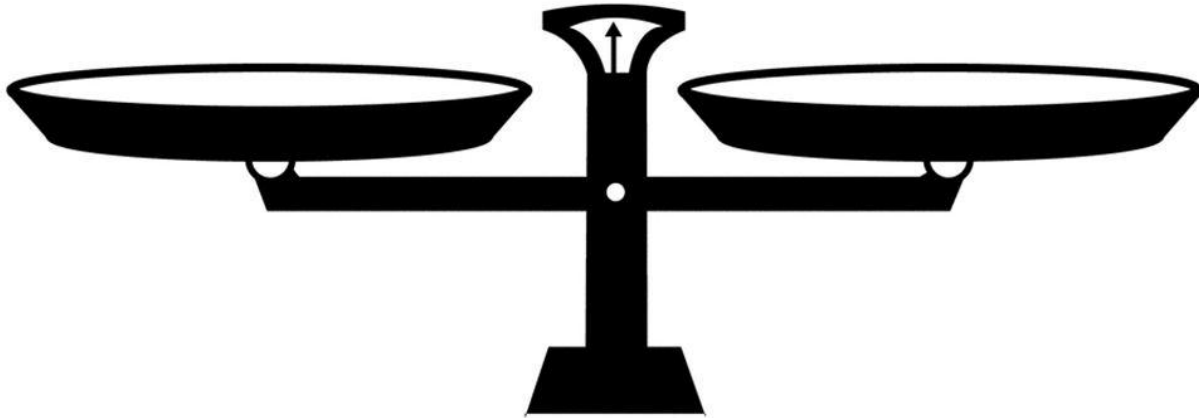
¾ des participants déclarent toujours rechercher la bactériurie asymptomatique chez les greffés rénaux en consultation (n=176/244)

Seuls 6% déclarent ne jamais traiter la bactériurie asymptomatique chez un greffé rénal (n=15/240)

¼ de ceux traitant la bactériurie asymptomatique = traitement empirique (n=53/224)

Fluoroquinolones: 1^{er} choix pour traiter un *E. coli* multi-sensible, en l'absence de toute contre-indication (n=56/223)

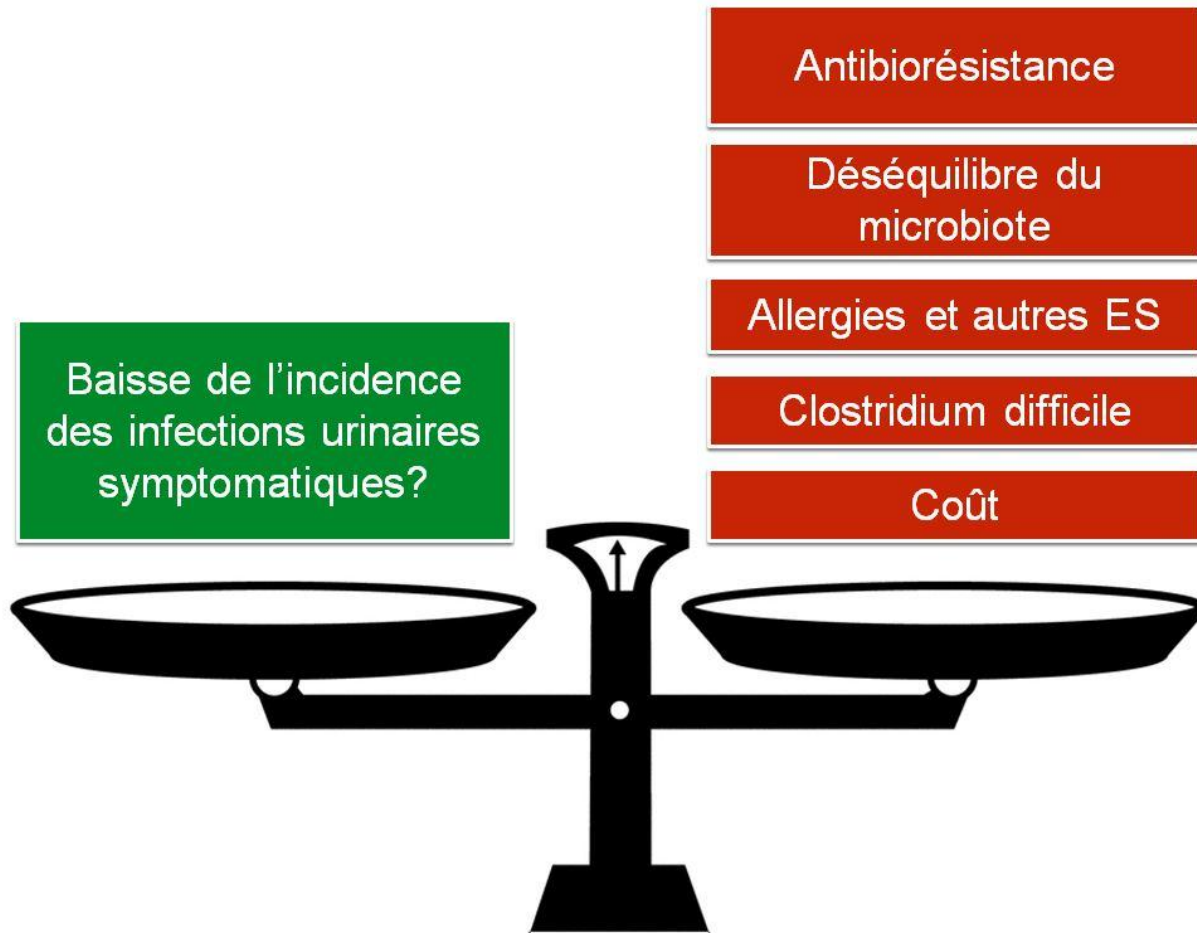
Pourquoi rechercher/traiter la bactériurie asymptomatique post-greffe?



Pourquoi rechercher/traiter la bactériurie asymptomatique post-greffe?



Pourquoi rechercher/traiter la bactériurie asymptomatique post-greffe?





Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients (Review)

Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC

Revue systématique / méta-analyse



Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients

Objectifs: évaluer les bénéfices/inconvénients du traitement de la bactériurie asymptomatique du greffé rénal par anti-infectieux

Critères de sélection: RCTs et quasi-RCTs

Critères de jugement principaux: incidence des IU symptomatiques / incidence de l'antibiorésistance

Critères de jugement secondaires: survie (patient/greffon), rejet, fonction rénale, nécessité d'hospitalisation pour IU, effets secondaires des antibiotiques, récurrence/persistance de la bactériurie

Résultats de la recherche: 30 citations identifiées. Après évaluation: 2 études incluses (200 patients):

- ✓ Moradi et al, Urol J 2005; 2(1): 32-5
- ✓ Origuen et al, Am J Transplant 2016 Apr. 18

Revue systématique / méta-analyse



Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients

ETUDES INCLUSES

Population:

Uniquement des greffés rénaux

Bactériurie asymptomatique: ≥ 100.000 CFU/mL

Exclusion des patients avec cathéter(s): sonde vésicale, double J...

Exclusion des greffés les plus récents (< 2 mois / < 1 an)

Intervention:

Antibiotiques (débutés à la discrétion du médecin) vs. abstention thérapeutique

Revue systématique / méta-analyse



Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients

Effet des antibiotiques sur le risque d'infection urinaire symptomatique



Revue systématique / méta-analyse



Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients

Pas de différence pour les autres critères de jugement: antibiorésistance, survie (patient/greffon), rejet, fonction rénale, nécessité d'hospitalisation pour IU, effets secondaires des antibiotiques

Fréquence élevée de la persistance de la bactériurie asymptomatique:

Ex: Origuen 2016 :

35% après antibiotiques (46/131 épisodes)
vs 59% après abstention (175/296 épisodes)
RD -0.21, 95%CI -0.33 à -0.14

Evidence de qualité faible

Essais cliniques en cours

The Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) Study: A Trial Comparing Antibiotics Versus no Treatment in the Prevention of Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients With Asymptomatic Bacteriuria (BiRT)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified December 2015 by Erasme University Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01871753

Antibiotic Treatment Versus no Therapy in Kidney Transplant Recipients With Asymptomatic Bacteriuria (BAC01)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified June 2015 by Hospital Universitari de Bellvitge

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01771432

The Impact of Antimicrobial Treatment for Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Patients

This study is not yet open for participant recruitment. (see [Contacts and Locations](#))

Verified April 2014 by Rabin Medical Center

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02113774

Open-label

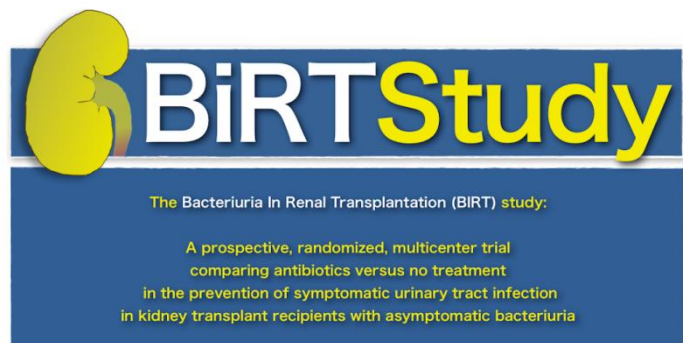
Comparant ATB vs. abstention

Sans résultat préliminaire connu

Protocol 14PRT/5447: The Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study: a prospective, randomised, parallel-group, multicentre, open-label, superiority trial comparing antibiotics versus no treatment in the prevention of symptomatic urinary tract infection in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (NCT01871753)

Trial Coordinator

Dr Julien Coussement
Department of Nephrology, Dialysis & Kidney Transplantation
Erasmus Hospital - Free University of Brussels
Route de Lennik 808
1070 Brussels
Belgium



15 centres de transplantation (France + Belgique)

Transplantés rénaux avec bactériurie asymptomatique (≥ 100.000 CFU/ml)

Antibiotiques (10 jours) vs. abstention

Primary outcome: infection urinaire symptomatique

Suivi: 12 mois

Calcul d'échantillon: 198 patients

Inclusions terminées (Aout 2018)

Résultats attendus fin 2019.

Comment expliquer cette différence?

Patient 1:

F 50, greffée rénale il y a 6 mois (FK506 – MMF – cortico)

ECBU: leucocyturie élevée. Culture: 100.000 CFU/mL *E. coli*

Vue en consultation: pas de fièvre, pas de signe fonctionnel urinaire, biologie banale

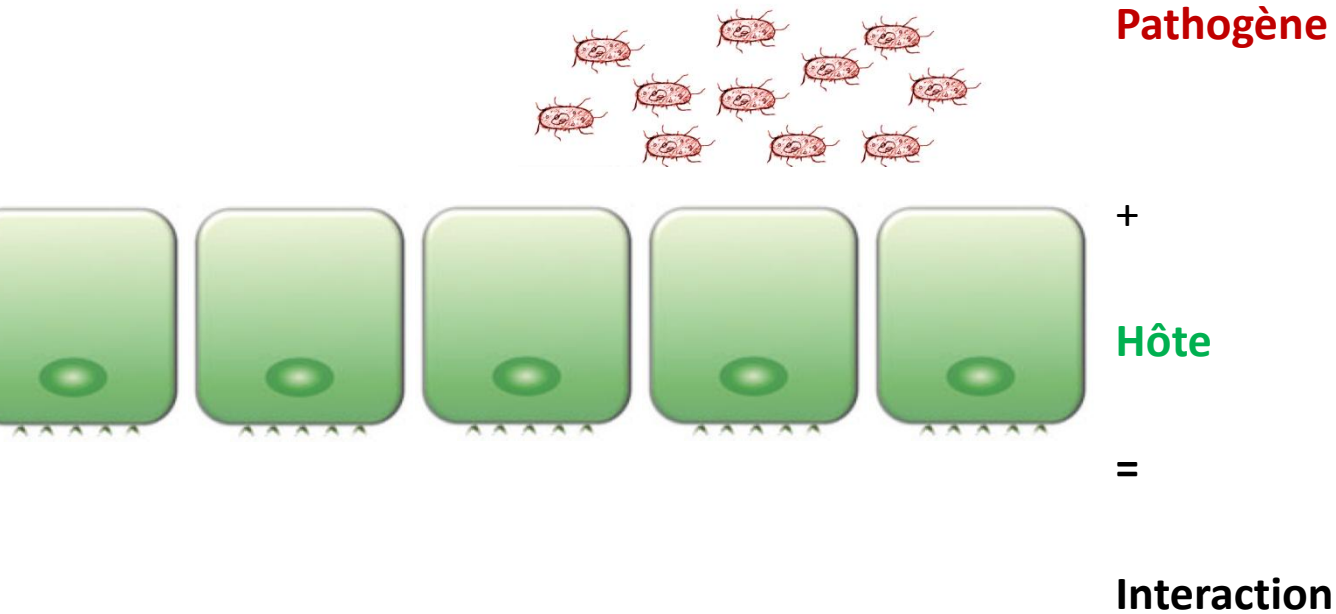
Patient 2:

F 50, greffée rénale il y a 6 mois (FK506 – MMF – cortico)

ECBU: leucocyturie élevée. Culture: 100.000 CFU/mL *E. coli*

Admise via urgences: sepsis, fièvre, dysurie, IRA, hémocultures + à *E. coli*

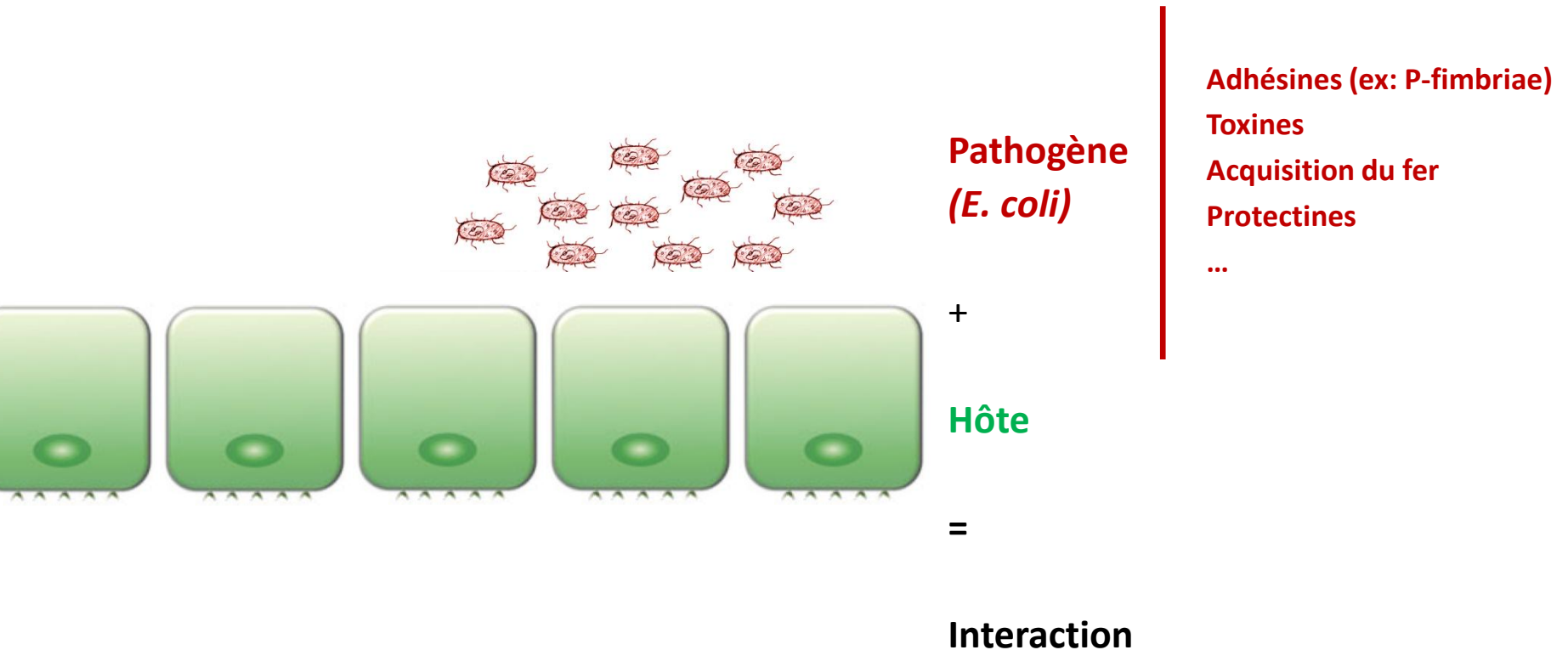
Interaction hôte-pathogène



Interaction hôte-pathogène

Virulence: capacité relative pour un microbe de causer des dommages à l'hôte

(Casadevall & Pirofski, Infect Immun 1999, 2000)



Host and microbial factors in kidney transplant recipients with *Escherichia coli* acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: a prospective study using whole-genome sequencing

Julien Coussement^{1,2}, Maria Angeles Argudín¹, Amélie Heinrichs¹, Judith Racapé^{3,4}, Ricardo de Mendonça¹, Louise Nienhaus¹, Alain Le Moine⁴, Sandrine Roisin¹, Magali Dodémont¹, Frédérique Jacobs², Daniel Abramowicz⁵, Brian D. Johnston⁶, James R. Johnson^{6,*} and Olivier Denis^{1,7,*}

¹Department of Microbiology, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ²Division of Infectious Diseases, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ³Research Center “Biostatistiques, Épidémiologie et Recherche Clinique”, École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ⁴Department of Nephrology, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ⁵Department of Nephrology-Hypertension, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerp University, Antwerpen, Belgium, ⁶Minneapolis Veterans Health Care System, Minneapolis, MN, USA and ⁷École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium



Matériel & Méthodes:

Hôpital Erasme (2012-2015): collection prospective de toutes les souches d’*E. coli* responsables soit de bactériurie asymptomatique soit de pyélonéphrite après greffe rénale.

1. Analyse génétique des bactéries par “whole-genome sequencing” (typage et recherche de 48 facteurs de virulence “connus”).

2. Mesure des paramètres “cliniques” de l’hôte

Table 1. Characteristics of acute pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria episodes after kidney transplantation

<i>Escherichia coli</i> acute pyelonephritis (53 episodes)	
Clinical findings	
Sepsis or septic shock	5 (9)
Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	36 (68)
Graft pain	20 (38)
Graft pain and/or fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	40 (75)
Abdominal pain	23 (45)
Associated symptoms of bladder inflammation	29 (55)
Diarrhea, nausea and/or vomiting	12 (23)
Blood tests	
C-reactive protein, mg/L, median (range)	280 (44–410)
White blood cell count $>10\,000/\text{mm}^3$	36 (68)
White blood cell count/ mm^3 , median (range)	11 300 (2600–35 000)
Concomitant <i>E. coli</i> bloodstream infection	23 (45)
Urine findings	
Urine cultures with $\geq 100\,000$ CFU/mL	38 (72)
Urines cultures with $\geq 10\,000$ CFU/mL	50 (94)
Urines cultures with ≥ 1000 CFU/mL	53 (100)
Pyuria	53 (100)
Current urinary tract obstruction (evaluated using renal ultrasound)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i> asymptomatic bacteriuria (19 episodes)	
Number of consecutively positive urine cultures, median (range)	3 (1–11)
Pyuria	18 (95)

Data are presented as *n* (%) unless otherwise indicated.

Serum creatinine:

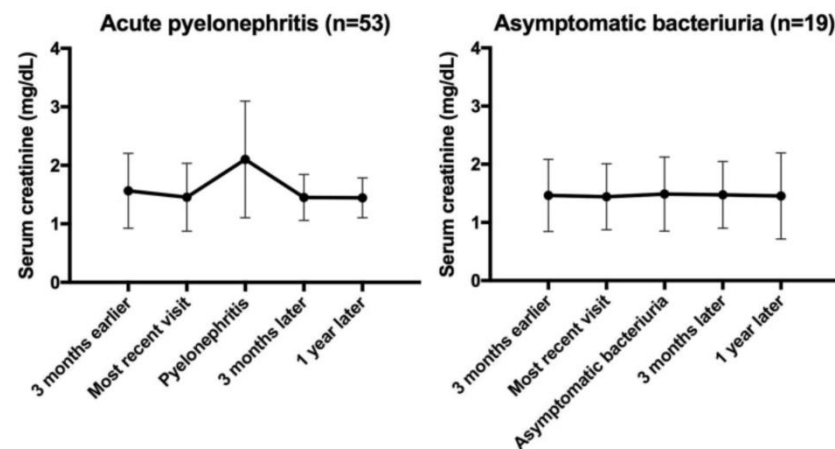
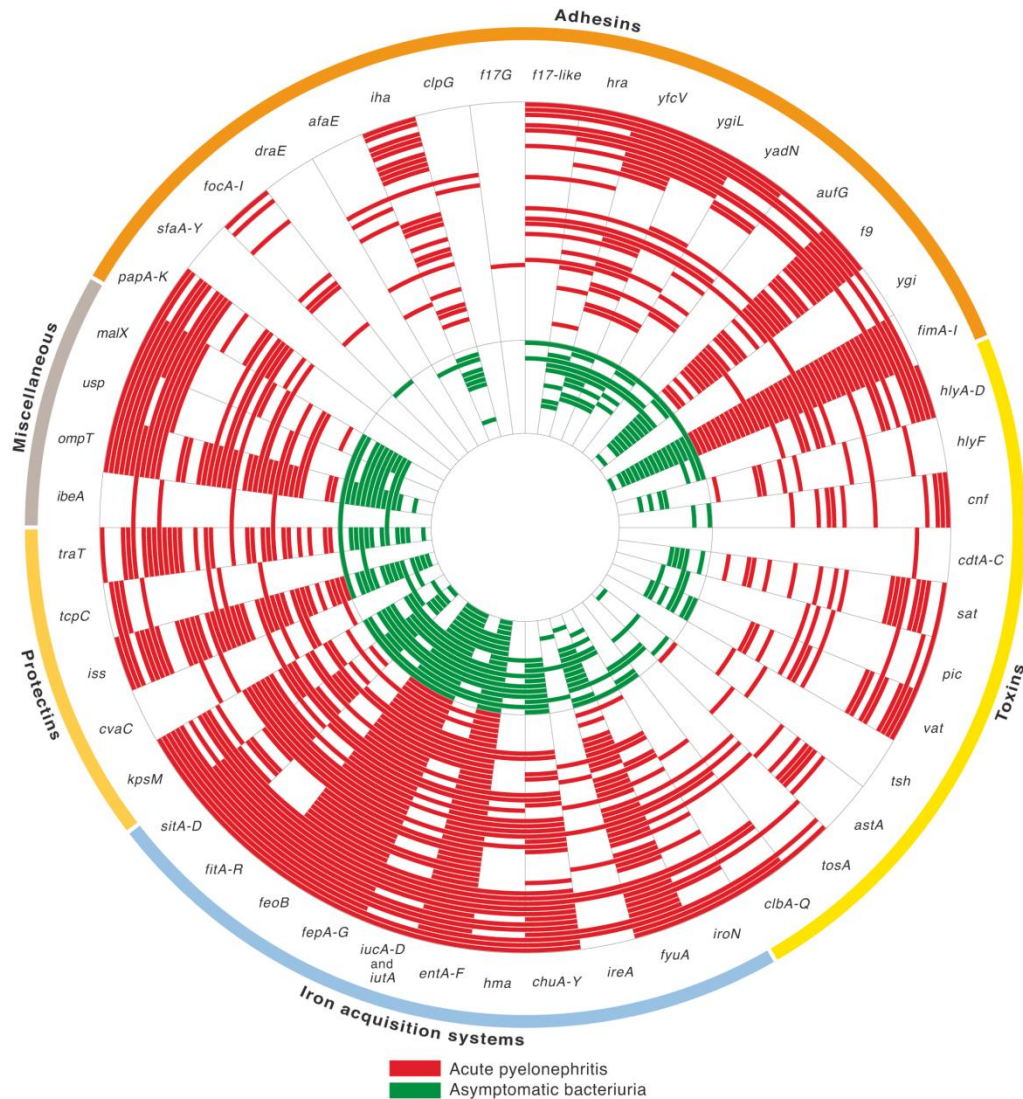


Table 2. Host characteristics of KTRs with acute pyelonephritis versus asymptomatic bacteriuria (univariate analysis)

Characteristics	Acute pyelonephritis	Asymptomatic bacteriuria	P-value
	(n = 53)	(n = 19)	
Demographics			
Age, years, mean $\pm$ SD	56.3 $\pm$ 13.3	53.2 $\pm$ 12.4	0.4
Male	16 (30)	4 (21)	0.45
Underlying host status			
Diagnosis of primary kidney disease			0.89
Glomerulonephritis	15 (28)	5 (26)	
Tubulointerstitial	7 (13)	3 (16)	
ADPKD	8 (15)	2 (10)	
Uropathy	3 (6)	3 (16)	
Other	20 (38)	6 (32)	
History of pyelonephritis in the last year	23 (43)	7 (37)	0.62
Diabetes	19 (36)	6 (31)	0.74
Transplant-related characteristics			
Time from transplant, days, median (range)	1182 (30–5948)	817 (105–5666)	0.88
Daily dose of mPDS, mg, median (range)	4 (0–12)	4 (0–24)	0.33
First transplant	45 (85)	17 (89)	0.78
Cold ischaemia time, hours, mean $\pm$ SD	15.5 $\pm$ 5.9	15.2 $\pm$ 5.4	0.83
Male donor	23 (43)	6 (32)	0.37
Donor age, years, mean $\pm$ SD	48 $\pm$ 13	47.6 $\pm$ 9	0.91
Induction therapy with thymoglobulin	14 (26)	5 (26)	0.63
>2 immunosuppressive drugs at time of bacteriuria	32 (60)	16 (84)	0.59
Antiproliferative drugs at time of bacteriuria ^a	44 (83)	18 (95)	0.27
Calcineurin inhibitors at time of bacteriuria ^b	45 (85)	19 (100)	0.1
Recent history			
Need for dialysis in the last year	13 (24)	2 (10)	0.32
Use of antibiotics in the last year	44 (83)	15 (79)	0.73
Use of β -lactams in the last year	38 (72)	14 (74)	0.87
Use of co-trimoxazole in the last year	16 (30)	7 (37)	0.59
Use of quinolones in the last year	30 (57)	10 (53)	0.77
Use of urinary catheter in the last year	16 (30)	6 (32)	0.91
Urinary tract obstruction in the last year	1 (2)	0 (0)	1
Biopsy-proven acute rejection in the last year	0 (0)	1 (5)	0.26
Hospital stay in the last year, days, median (range)	9 (0–95)	9 (0–42)	0.76
ICU stay in the last year	3 (6)	1 (5)	1
Last creatinine value before episode, mean $\pm$ SD	1.45 $\pm$ 0.58	1.44 $\pm$ 0.57	0.94

WGS pour étudier le rôle des facteurs de virulence d'*E. coli* dans la bactériurie après greffe rénale

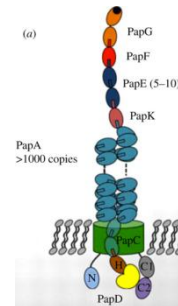


Concernant le nombre **TOTAL** de gènes de virulence par souche, pas de différence entre :

- souches de pyélonéphrite
- et souches de bactériurie asymptomatique

(médianes respectives: 18 (range: 5-33) vs 18 (5-30), $p = 0.57$)

Opéron *pap* (P-fimbriae)



Busch, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2012

Conclusions

1. La bactériurie asymptomatique semble fréquente après greffe rénale
2. La majorité des transplantateurs européens la recherchent / la traitent
3. Pas d'évidence que le traitement par antibiotiques soit bénéfique
4. Trois essais randomisés bientôt publiés (dont BiRT study)
5. Les souches d'*E. coli* responsables des bactériuries asymptomatiques après greffe rénale semblent moins virulentes que les souches responsables de pyélonéphrite du transplant



Hôpital ERASME (Bruxelles):

Laboratoire de Bactériologie (O. Denis)

Equipe de Néphrologie (A. Le Moine)

Clinique des Maladies Infectieuses

(F. Jacobs)

Biostatistiques (J. Racapé)

Soutiens financiers:

Fonds Erasme pour la recherche médicale

Bourse du Conseil Médical (Hôp. Erasme)

Fonds David & Alice Van Buuren

Fonds Carine Vyghen

Fonds Lekime Ropsy

Remerciements

Collaborateurs:

- **UZ Antwerpen, BE** (D. Abramowicz, S. Verhofstede)
- **CHU Sart Tilman, Université de Liège, BE** (L. Weekers, A. Borsu)
- **CHU de Toulouse, FR** (N. Kamar, A. Beq)
- **CHRU de Lille, FR** (M. Hazzan, C. Zini, M. Wojcik, S. Tollot, S. Frade, T. Ouk)
- **APHP – Henri Mondor, FR** (M. Matignon)
- **APHP – Hôpital Necker, FR** (A. Scemla, M.N. Blondel Halley)
- **CHU de Nantes, FR** (M. Giral, V. Charpy, B. Hodemon, E. Papuchon)
- **CHU de Saint-Etienne, FR** (E. Alamartine, M. Davier)
- **APHP – Hopital Tenon, FR** (L. Mesnard, S. Ravato)
- **UZ Brussel, BE** (K.M. Wissing)
- **CHU Brugmann, BE** (M. Kianda)
- **Epicura – Baudour, BE** (L. Ghisdal)
- **CHU de Charleroi, BE** (A. Lemy)
- **UZ Gent, BE** (E.V. Nagler, S. Van Laecke)
- **Laboratoire de J.R. Johnson / B. Johnston, Minneapolis, USA**
- **ERA-EDTA / DESCARTES** (D. Abramowicz, U. Maggiore, V. Cocchi)
- **ESCMID / ESGICH** (O. Manuel, J.M. Aguado)

