

## INTERFÉRON PÉGYLÉ- $\alpha$ POUR LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE E APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

### PEGYLATED INTERFERON- $\alpha$ FOR TREATING CHRONIC HEPATITIS E VIRUS INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION\*

B. Hammami

Service des maladies infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Il a été prouvé, récemment, que l'hépatite virale E peut évoluer vers la chronicité particulièrement chez les patients transplantés d'organes solides, les infectés par le VIH et les patients ayant des hémopathies. En plus, chez ces patients, la fibrose hépatique progresse très rapidement aboutissant à une cirrhose quelques années après le diagnostic.

Du point de vue thérapeutique, il n'existe pas jusque là de recommandations thérapeutiques pour le traitement des hépatites chroniques E.

Ainsi, dans un article récent paru dans CID\*, Kamar et al. ont étudié l'effet d'un traitement par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a chez 3 patients transplantés du foie, ayant présenté une hépatite chronique active E. Ces 3 patients ont reçu, après consentement, 3 mois de traitement par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a à raison de 135  $\mu$ g/semaine. L'ARN viral du VHE a été quantifié par une réaction de RT-PCR avec une limite de quantification à 500 copies/ml.

Le premier patient est un homme âgé de 29 ans transplanté par un foie de cadavre à la suite d'une hépatite B fulminante. Après greffe, il a reçu un traitement d'induction par globulines antithymocytes, relayé par tacrolimus, mycophenolate mofetil et une prophylaxie par lamivudine. A la semaine 130 post transplantation, il a présenté une hépatite virale aiguë E (génotype 3 c). Malgré la réduction de la posologie des immunosuppresseurs, l'hépatite a évolué vers la chronicité avec à la PBF, une hépatite chronique active (Métavir A3 F2). Le patient a été traité par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a pendant 3 mois, mais à la fin du traitement, il a présenté une réaction de rejet aigu, jugulée par un traitement à base de stéroïdes, de rituximab, de six séances de plasmaphérèse et d'une augmentation de la posologie de tacrolimus. Six mois plus tard, l'ARN du VHE et l'ADN du VHB étaient indétectables.

Le deuxième patient est un homme de 26 ans, ayant subi une transplantation hépatique par un foie de cadavre suite à une cirrhose post hépatite B. En post greffe, il a eu un traitement immunosuppresseur par globulines antithymocytes en induction, suivi par tacrolimus, stéroïdes, immunoglobulines HBV et prophylaxie par lamivudine. A la semaine 65 post transplantation, il a présenté une hépatite virale aiguë E qui a évolué rapidement vers une fibrose hépatique, avec à la PBF, un score Métavir A2F2 (semaine 60) et A3 F4 (semaine 147). En analysant rétrospectivement, la quantité d'ARN du VHE dans les différents prélèvements, les auteurs ont conclu que ce patient a évolué vers la cirrhose en moins de 3 ans. L'analyse phylogénétique a révélé une souche virale du génotype 3 f. En

l'absence d'amélioration malgré la dégression du traitement immunosuppresseur, le patient a été traité par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a pendant 12 semaines, à partir de la semaine 416 après début de l'hépatite E afin d'éradiquer le virus et réaliser une transplantation du foie. Cinq mois après la fin du traitement, les transaminases étaient normales et l'ARN du VHE était indétectable.

Le troisième patient est un homme de 58 ans qui a eu une transplantation du foie par un foie de cadavre suite à une cholangite sclérosante, avec un traitement d'induction par globulines antithymocytes suivi par un traitement immunosuppresseur par tacrolimus et stéroïdes. Il a présenté une hépatite virale E (génotype 3 c) à la semaine 412 post-transplantation. Malgré la réduction de la dose des immunosuppresseurs, l'évolution s'est faite vers la cirrhose avec un score de Métavir A2 F4. Il a été traité par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a avant une retransplantation hépatique. A 3 mois, l'ARN du VHE était indétectable mais 2 semaines après la fin du traitement, l'ARN du VHE était de nouveau détectable.

A partir de ces trois observations, les auteurs ont conclu que l'hépatite virale E peut évoluer vers la chronicité chez les transplantés du foie. La progression vers la cirrhose est rapide, elle peut se faire en moins de 3 ans. Cette hépatite E a amené à une retransplantation hépatique chez deux patients.

Les auteurs concluent qu'une cure de 3 mois de traitement par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a en monothérapie a un effet antiviral au cours de l'hépatite chronique active E, puisqu'il y avait une clairance virale maintenue six et cinq mois après la fin du traitement chez deux patients. Le 3ème patient a présenté une rechute après deux semaines. Les auteurs se demandent si un traitement plus prolongé serait plus efficace pour avoir une réponse virologique maintenue.

D'autre part, chez ces patients greffés, la prescription de l'Interféron pégylé  $\alpha$ -2a, agent immunostimulant, et la réduction des doses d'immunosuppresseurs peuvent induire une réaction de rejet aigu (observée chez le 1er patient). De ce fait, et afin d'éviter le risque de rejet aigu induit par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a, les auteurs proposent d'initier ce traitement si la réduction de la posologie des immunosuppresseurs ne permet pas d'éradiquer le virus.

La durée du traitement par Interféron pégylé  $\alpha$ -2a et son association potentielle à la ribavirine afin d'obtenir une réponse virale maintenue sont à déterminer. Des études supplémentaires d'autres cas ainsi qu'un suivi à long terme sont nécessaires pour confirmer toutes ces données.

\* Kamar N, Rostaing L, Abravanel F. et al. CID 2010; 50: 30-3

## FACTEURS DE RISQUE DE BACTÉRIÉMIE A UN UROPATHOGENE NON ISOLÉ DANS LES URINES CHEZ LES ADULTES AYANT UNE INFECTION URINAIRE FÉBRILE.

### RISK FACTOR FOR BACTEREMIA WITH UROPATHOGEN NOT CULTURED FROM URINE IN ADULTS WITH FEBRILE URINARY TRACT INFECTION.

Adnène Toumi

Service de Maladies Infectieuses, EPS F Bourguiba, Monastir. Tunisie

Les infections urinaires sont parmi les maladies infectieuses les plus fréquentes. La mortalité par pyélonéphrite aiguë (PNA) avoisine les 0,3%, mais chez les malades bactériémiques elle peut atteindre 7 à 30%. A cause du fait que le germe responsable des PNA est souvent isolé dans les urines, la pratique systématique d'hémocultures (HC) a été critiquée pour leur faible valeur ajoutée. Certains travaux rétrospectifs avaient démontré que dans environ 2% des cas, le germe isolé dans les HC est différent de celui isolé dans les urines. Le risque qu'une telle situation se présente n'avait, jusque là, pas été étudié. Cette constatation avait amené à étudier les facteurs de risque de survenue d'une bactériémie à un germe non identifié à l'uroculture, chez des adultes ayant une infection urinaire fébrile\*. Dans le but d'atteindre cet objectif, un travail prospectif observationnel multicentrique avait été conduit. Il avait concerné 7 hôpitaux et 35 centres de soins aux Pays-Bas. Les critères d'inclusion étaient un âge  $\geq 18$  ans, une température  $\geq 38^\circ\text{C}$  ou des frissons, la présence d'au moins un signe clinique d'infection urinaire et une bandelette urinaire positive en nitrite ou une leucocyturie  $> 5/\text{mm}^3$ . Les critères d'exclusion étaient un traitement en cours d'une lithiase urinaire, une grossesse, une hémodialyse ou dialyse péritonéale, une transplantation rénale ou une polykystose rénale. Des HC et un ECBU étaient obtenues avant le début de l'antibiothérapie. Tous les patients avaient été suivis au moins pendant 90 jours. Une bactériémie avait été définie par la positivité d'au moins une HC. Un résultat microbiologique discordant avait été défini par une HC positive à un germe uropathogène qui n'avait pas été isolé à l'uroculture. Une uroculture avait été défini comme positive en présence d'une bactériurie  $> 10^3$  CFU/ml ou  $> 10^2$  CFU/ml en cas de culture mono-bactérienne avec une leucocyturie  $> 20/\text{mm}^3$ .

Au total 642 malades avaient été inclus dont 59 exclus à cause d'uroculture et d'HC négatives. Les 583 malades évaluables étaient âgés en moyenne de 66 ans (46-78 ans). Il y avait une prédominance féminine (63%). Une comorbidité avait été notée dans 327 cas (56%). Il s'agissait essentiellement de diabète (17%) suivi d'une uropathie (15%) et d'une immunodépression (15%). Une néoplasie avait été relevée chez 63 malades (11%). A l'inclusion, 29% des malades recevaient un traitement antibiotique efficace. L'uroculture était positive dans 432 cas (74%) et une bactériémie avait été détectée dans

136 cas (23%). Les résultats de l'uroculture et des HC étaient concordants dans 554 cas (95%). Dans 151 cas, l'uroculture était négative ou contaminée, expliquée dans 51% des cas par une prise antérieure d'antibiotique. Une discordance avait été notée chez 29 malades (5%). Il s'agissait pour 5 d'entre eux (17%) d'une bactérie différente entre uroculture et HC, et pour 24 (83%) d'une HC positive avec une uroculture négative ou contaminée. L'étude univariée et multivariée des facteurs de risque aboutissant à une discordance entre le résultat des HC et de l'uroculture étaient la présence d'un cathétérisme des voies urinaires (RR : 2,8 – IC95% : 1,0-7,5), une néoplasie (RR : 2,7 – IC95% : 1,1-6,9) et la prise antérieure d'antibiotique efficace (RR : 3,3 – IC95% : 1,5-7,1). Au total 237 malades (41%) avaient au moins un facteur de risque avec un risque de 8% d'avoir un résultat discordant contre 346 malades sans facteurs de risque avec 2,9% de discordance (différence de risque de 5,1%, IC95% 1,2%-9,0%). Durant les 90 jours de suivi, la mortalité globale était de 4,8%. Elle était de 17,2% pour les malades ayant un résultat discordant versus 4,2% pour ceux ayant un résultat concordant.

L'avantage de ce travail est son caractère prospectif, la large population étudiée avec un mode de recrutement varié. Cependant, le nombre réduit de résultats discordants en constitue la principale limite. On peut, néanmoins, facilement détecter les facteurs de risques relevés dans ce travail chez les malades ayant une infection urinaire fébrile puisque l'interrogatoire permet facilement de retrouver la notion d'un cathétérisme urinaire, d'une prise antérieure d'antibiotiques ou de néoplasie. Le cathétérisme urinaire est responsable d'infections poly-microbiennes pouvant expliquer la discordance retrouvée entre les résultats de l'uroculture et des HC. Il en est de même pour la consommation des antibiotiques par voie orale qui peut facilement négativer une uroculture. Dans cette situation, les HC peuvent être utiles pour déterminer le germe responsable de l'infection. Enfin, la présence d'une néoplasie pourrait être une source de recours à un cathétérisme des voies urinaires et d'antibiothérapies prophylactiques.

En conclusion, ce travail confirme le faible bénéfice des HC chez les malades ayant des infections urinaires fébriles en dehors de ceux ayant une néoplasie, un cathétérisme des voies urinaires et une consommation préalable d'antibiotiques.

\* Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, et al\*. Risk factor for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection. *CID* 2010; 50 : 69-72.