

HEPATITE C ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Dr Bruno ROCHE 1,2,3

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, France
2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France
3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France

La cirrhose virale C, associée ou non à un carcinome hépatocellulaire, est une des principales indications de transplantation hépatique (TH). Elle représente environ 30 % des indications de greffe en Europe. Cependant, le risque de réinfection virale après la greffe est quasi constant, responsable d'hépatites aiguës ou chroniques pouvant évoluer vers une cirrhose ou une insuffisance hépatique et nécessiter une retransplantation. L'infection virale C diminue la survie des patients et des greffons par rapport à celle des transplantés non infectés. L'intérêt du traitement antiviral en cas de cirrhose virale C décompensée est de diminuer ou stopper la réplication virale afin, d'une part d'améliorer la fonction hépatique et, d'autre part de réduire ou éviter le risque de récurrence post-greffe. Le traitement est d'autant mieux toléré que la fonction hépatique est meilleure. Le traitement avec la bithérapie actuelle est difficile chez le patient cirrhotique en raison de la thrombopénie, de la leucopénie, il est globalement moins efficace et peut exposer à des complications plus sévères. Les différentes études montrent des taux de réponse virologique prolongée (RVP) de 30 %, mais dépendant du génotype (50% si génotype 3, 10-15% si génotype 1). Le traitement est indiqué en cas de cirrhose Child A et s'il existe des facteurs de bonne réponse virologique (génotype non-1, faible charge virale...). Le traitement est contre-indiqué lorsque le score de Child est > 11 ou le score de MELD > 18. En cas de cirrhose décompensée le traitement doit être discuté au cas par cas. Le rôle des nouveaux antiviraux est encore mal évalué.

La réinfection virale C est quasiment constante pour les patients ayant une réplication virale avant la TH. L'ARN VHC peut-être détecté dans le sérum dès les premières heures post-TH, la charge virale C augmentant significativement au cours des premiers mois. Une hépatite aiguë survient entre le premier et le quatrième mois post-greffe évoluant vers une hépatite chronique chez 70 à 90 % des patients. Des cas d'hépatite cholestatique surviennent en général

dans les deux premières années post-TH sont rapportés avec une fréquence de 2 à 8 %. La fréquence de survenue de cirrhose varie selon les séries de 10 à 28 % à 5 ans. L'évolution de l'infection virale C sur le greffon est accélérée par rapport aux patients immunocompétents avec notamment une vitesse de progression de la fibrose plus rapide. Les mécanismes pathogéniques expliquant les différences d'évolution observées lors de la récurrence virale post-greffe sont mal compris. L'intervention de facteurs multiples liés au donneur, à l'hôte et au virus est probable. Les facteurs associés à la sévérité de la récurrence C sont : Une charge virale pretransplantation élevée (>106 UI/ml), une charge virale à 4 mois post-TH élevée (>107 UI/ml), une récurrence sévère déterminée par la biopsie hépatique à 4 mois ou un an, un gradient de pression hépatique ou des marqueurs non invasifs de fibrose élevés à un an post-TH, des épisodes de rejet aigus traités, une coinfection par le VIH, un arrêt précoce des corticoïdes, l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants, et un âge élevé du donneur (> 40 ans).

Le traitement de la récurrence C post-transplantation par interféron pégylé et ribavirine peut être envisagé à plusieurs étapes. L'intérêt du traitement préemptif, débuté dans les 8 semaines suivant la TH, est qu'il est initié à une phase où la charge virale C est plus faible et la fibrose absente. Cependant à cette période, le traitement est limité par une mauvaise tolérance, un risque accru de rejet et une forte immunosuppression augmentant le risque infectieux. Le traitement antiviral est le plus souvent débuté au stade d'hépatite chronique sur le greffon à un moment où l'état général est amélioré. Le traitement associant la bithérapie IFN-Peg et RBV permet d'obtenir une RVP dans environ 30-35 % des cas (30% pour les patients génotypes 1, 50-70% pour les patients génotypes 3) et une amélioration de la survie des patients et des greffons. Les facteurs prédictifs de réponse sont assez proches de ceux des patients immunocompétents: le génotype viral, les cinétiques virales précoces, l'absence de traitement antérieur, l'adhésion au traitement, la charge virale prétraitement et le génotype IL28b. La tolérance reste un point essentiel. Dans les revues systématiques, la diminution des doses de RBV est nécessaire dans 70% des cas, l'effet secondaire principal étant l'anémie hémolytique, le recours à l'EPO est supérieur à 35% des patients. La toxicité du traitement antiviral pour les globules blancs et les plaquettes est moins fréquente. Il est nécessaire de déterminer par de nouvelles études: a) quels patients traiter, b) quand débiter le traitement, c) quels sont les facteurs prédictifs de réponse au traitement, d) quelle est la durée optimale de traitement, e) quel est le rôle des nouveaux antiviraux...

Malgré le risque de récurrence, la transplantation reste indiquée chez les patients ayant une cirrhose virale C menaçant le pronostic vital, car elle permet un gain net de survie. Cependant

nous devons être conscient et informer les patients du risque de développement d'une cirrhose sur le greffon à moyen ou long terme.

BIBLIOGRAPHIE

Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.

Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat* 2007;14 Suppl 1:89-96.

Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42(2):255-62.

Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39(3):389-96.

Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009;50(4):719-28.

Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41:289-298.

Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.

Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006;6(7):1586-99.

Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat* 2008;15(10):699-709.

Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49(2):274-87.

Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132(5):1746-56.

Roche B, Sebagh M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008;14(12):1766-77.

Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(3):679-87.