

TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR MALADIE VIRALE C

Yvon Calmus, Hôpital Saint-Antoine, Paris

La maladie virale C, cirrhose post-hépatitique C compliquée ou non de carcinome hépatocellulaire, est la principale indication de transplantation hépatique (TH) dans le monde. Elle pose le problème de la récurrence post-greffe, qui réduit la survie du greffon et du patient, par rapport aux autres indications de TH. La prise en charge pré et post-greffe de ces patients doit donc tenir compte de cette donnée.

1. Histoire naturelle de la maladie virale C avant et après TH.

La survie des patients porteurs d'une cirrhose post-hépatitique C est très réduite lorsqu'apparaît une décompensation, ce qui doit faire envisager la TH. L'attribution d'un greffon aux patients inscrits en liste d'attente repose sur le « score foie », basé sur le score MELD (et de paramètres tenant compte de la localisation du receveur et du greffon). L'indication de TH repose sur la constatation d'un score MELD au moins égal à 15. En cas de décompensation grave (ascite réfractaire, encéphalopathie, hémorragie digestive répétitive malgré le traitement) malgré un score MELD faible, la TH peut être demandée en utilisant un processus d'« avis d'expert ».

Après TH, la récurrence virale C est constante lorsque la PCR du virus C (VHC) était positive avant TH. Cette récurrence se manifeste rarement (5 % des cas, environ) sous forme d'une hépatite cholestatique fibrosante, de mauvais pronostic, plus souvent (50 – 70 % des cas) sous forme d'une hépatite chronique d'évolution souvent plus agressive que chez les sujets immunocompétents : le risque de cirrhose est de 20 à 30 % à 5 ans. Chez 10 % des patients, environ, la récurrence n'est pas évolutive. Enfin, de rares patients éliminent spontanément le virus. Globalement, la survie des greffons et des patients est réduite, dès la deuxième année, en comparaison des autres indications de TH.

Les facteurs expliquant l'agressivité de la récurrence virale C après TH sont imparfaitement connus. Le génotype 1, une charge virale élevée, chez le receveur, un âge élevé et une stéatose chez le donneur, des lésions importantes d'ischémie-reperfusion sont des facteurs aggravants clairs. Le rôle de l'immunosuppression reste, à ce jour, peu clair.

L'évolution est encore plus rapide chez les patients coinfectés VHC-VIH, qui posent, de plus, le problème de l'interaction entre anti-rétroviraux et immunosuppresseurs.

2. La récurrence virale C doit être traitée en cas de récurrence agressive.

Il n'existe pas, actuellement, de consensus sur le moment du traitement. Le traitement prophylactique, entrepris systématiquement et dès que possible après la TH, n'est pas recommandé : sa tolérance est souvent médiocre, et ses résultats décevants. Toutefois, des progrès ont été faits récemment, grâce à l'utilisation de facteurs de croissance (érythropoïétine – EPO, et G-CSF). De plus, cette attitude pourrait être remise en question lorsque de nouveaux médicaments seront disponibles.

L'attitude la plus répandue consiste à traiter les patients en cas de fibrose significative (score METAVIR de fibrose supérieur ou égal à 1) après un recul d'au moins 6 à 12 mois post-TH. Le traitement repose sur l'association Peg-interféron + ribavirine, les doses étant souvent plus faibles que chez les patients immunocompétents (du fait, notamment d'une insuffisance rénale significative et d'un hypersplénisme résiduel). L'emploi d'EPO et de G-CSF, voire de transfusions, est fréquent. A ce prix, les résultats (en terme d'éradication virale) de ce type de traitement sont comparables à ceux obtenus chez les sujets immunocompétents.

3. Le traitement antiviral des patients cirrhotiques en attente de TH est possible.

L'idéal est de le proposer aux patients non décompensés, largement en amont de la TH. A ce stade, le taux de réponse virologique soutenue (RVS) est proche de celui obtenu chez les sujets non cirrhotiques, et l'obtention d'une RVS s'accompagne d'une réduction des risques de complications et de carcinome hépatocellulaire. De plus, la fibrose peut régresser, et le patient peut alors échapper à la TH.

Au stade de décompensation, ou en cas de score MELD élevé, le traitement antiviral reste possible, notamment chez les porteurs d'un VHC de génotype 2 ou 3 et en cas de coïnfection VHC-VIH, mais (a) il existe des risques élevés de complications (aggravation de la fonction hépatique, décompensation, infections bactériennes et fongiques), de sorte qu'il est préférable de réaliser le bilan pré-TH avant la mise en route du traitement antiviral, de façon à pouvoir, le cas échéant, transplanter rapidement le patient en cas d'aggravation de la fonction hépatique ; (b) le taux de RVS est très réduit par rapport aux sujets non cirrhotiques (et le traitement doit être rapidement interrompu, au vu d'une charge virale non réduite à 1 ou 2 mois de traitement) ; (c) Le sujet doit être étroitement surveillé (NFS, plaquettes, recherche d'infections, tests fonctionnels hépatiques, charge virale C), et recevoir éventuellement des facteurs de croissance.

4. L'avenir peut reposer sur plusieurs améliorations :

- la mise au point d'anticorps monoclonaux durugés contre les protéines d'enveloppe, de forte affinité, et probablement en association, de façon à prévenir le risque de récurrence, comme cela est réalisé pour le VHB ;

- le développement de nouveaux antiviraux, permettant de traiter les patients avant ou après TH ; toutefois, l'existence d'effets indésirables nouveaux (notamment de cytopénies) réduira probablement les possibilités d'utilisation de ces médicaments en association avec l'interféron et la ribavirine dans ce contexte ;

- le développement d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, comme l'eltrombopag, qui permettra d'augmenter le nombre des patients pouvant accéder au traitement, la thrombopénie restant l'un des principaux motifs d'interruption précoce du traitement dans ce contexte.

Bibliographie

Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 815-20.

Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 619-25.

Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 32 : 852-8.

Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C : analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 384-93.

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 : 889-96.

Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002 ; 36 : 202-10.

Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003 ; 52 : 283-7.

Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1435-40.

Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis : a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1870-5.

Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 ; 8 : 350-5.

Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003 ; 39 : 389-96.

Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005 ; 43 : 53-9.

Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 1000-6.

Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation : a randomized study. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 642-50.

Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation : Two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005 ; 41 : 289-98.

Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, et al. The Use of Cyclosporine for Recurrent Hepatitis C After Liver Transplant: A Randomized Pilot Study. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]

McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 368-74.

Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virologic response to interferon is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis. A retrospective study. *Hepatology* 2007 ; 45 : 579-87.

Iacobellis A, Siciliano m, perri F, et al. Peginterferon alpha2b and ribavirin in patients with hepatitis C and decompensated cirrhosis. A controlled study. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 206-12.

Everson GT. Management of cirrhosis due to hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42 :S65-74.

Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related Advanced fibrosis/cirrhosis : randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hep* 2006 ; 13 : 762-9.

Camma C, di Bona D, Schepis F, et al. Effects of peginterferon alpha-2a and ribavirin on liver histology in chronic hepatitis C : A méta analysis in individual data. *Hepatology* 2004 ; 39 : 333-42.

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. AASLD practice guidelines : Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004 ; 39 : 1147-71.

Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of Advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005 : 42 : 255-62.