

# Indications de transplantation hépatique pour hépatites virales

➔ **Audrey Coilly**

(✉) Centre hépato-biliaire, Hôpital Paul Brousse, 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif

E-mail : [audrey.coilly@aphp.fr](mailto:audrey.coilly@aphp.fr)



La transplantation hépatique (TH) a pris une place majeure dans le traitement des maladies du foie. Dans le cas de l'hépatite virale, elle est le traitement des patients ayant une cirrhose décompensée menaçant le pronostic vital et de patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur maladie chronique du foie. La TH a permis également de traiter des patients atteints d'hépatite fulminante B ou d'insuffisance hépatique par réactivation du virus de l'hépatite B (VHB).

L'une des caractéristiques de la TH pour hépatite virale est la persistance du virus dans l'organisme après la TH nécessitant une prophylaxie ou un traitement antiviral afin d'éviter l'infection du greffon par le VHB ou le virus de l'hépatite C (VHC).

**Le nombre d'indications pour hépatite virale B semble rester stable au cours du temps**, mais pourrait encore diminuer en renforçant la couverture vaccinale, le dépistage du CHC et le contrôle des hépatites chroniques par analogues nucléos(t)idiques [1].

**Le nombre d'indications de TH pour hépatite virale C commence à diminuer grâce aux traitements par antiviraux directs (AVD)**, particulièrement chez les patients atteints de cirrhose virale C décompensée.

## Objectif pédagogique

- Savoir ce qui a changé dans la prise en charge des hépatites virales avant et après transplantation hépatique depuis les recommandations françaises de 2005 de transplantation hépatique.

**Indiquer la transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépato-cellulaire chez les patients ayant une hépatite virale B ou C selon les critères habituels, et ce quel que soit le statut virologique.**

## Quelle est l'épidémiologie des transplantations hépatiques réalisées pour hépatites virales B et C ?

Les hépatites virales représentent actuellement 23 % des indications de TH en France, (rapport de l'Agence de la Biomédecine 2016). La première cause de transplantation est la maladie alcoolique du foie. En 2016, bien que l'indication principale demeure la cirrhose décompensée (soit 70 TH pour hépatite C et 34 pour hépatite B), le CHC est une indication croissante (34 % de l'activité de TH).

## Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale B ?

Le bien-fondé de l'indication de TH pour hépatite B est unanimement reconnu, et la survie à moyen et long terme est parmi les meilleures (75 % à 5 ans et 63 % à 10 ans dans le registre européen) [2]. Le principal enjeu en cas de transplantation pour hépatite B est la prévention de la récurrence sur le greffon, dont le risque est de l'ordre de 80 % avant l'instauration de mesures préventives. La récurrence de l'infection est définie par la persistance ou la réapparition de l'antigène HBs (Ag-HBs) après TH, quelle que soit la charge virale [1].

### Minimiser la récurrence de l'hépatite B après transplantation

Le risque de récurrence dépend principalement

- de la charge virale au moment de la transplantation ;
- de l'indication de transplantation et de la présence de co-infections ;
- de la prophylaxie utilisée.

### Conflits d'intérêt

Abbvie, Astellas, BMS, Gilead, Intercept, Janssen, MSD, Novartis

**Mots clés :** transplantation hépatique, hépatite virale, cirrhose

## Avant la transplantation

### Généralités

Tout patient en attente de transplantation pour hépatite B chronique doit être traité par une molécule à haute barrière génétique de résistance (entécavir ou ténofovir), quelle que soit la charge virale [1]. Le profil de tolérance est excellent chez les patients ayant une cirrhose compensée (Child-Pugh A). Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, il existe un risque de toxicité rénale et d'acidose lactique (en particulier pour les patients ayant un score MELD >20) [3]. Ce risque ne doit pas contre-indiquer le traitement, mais encourage à une surveillance rapprochée des patients traités les plus graves.

Il ne faut pas contre-indiquer ou différer la transplantation en cas de charge virale élevée lorsque :

- le risque vital prime : le pronostic vital est mis en jeu dans une réactivation virale B sévère ayant une indication de TH, tandis que la récurrence virale B post-TH peut être prévenue ou traitée efficacement ;
- le risque de récurrence post-transplantation est faible avec le régime de prophylaxie actuel, même en cas de charge virale > 5 log<sub>10</sub> UI/mL.

Il faut cependant débiter au plus vite le traitement dès le diagnostic porté pour obtenir la charge virale la plus faible possible avant la TH [4].

Par ailleurs, chez les patients traités par analogues nucléoti(s)idiques, on peut attendre une amélioration de la fonction hépatique. En l'absence de facteurs prédictifs clairement établis, la décision de transplantation doit être prise au cas par cas selon

- la gravité initiale du patient (évaluée par le score MELD) ;
- la présence d'une encéphalopathie hépatique ou d'une défaillance rénale associée ;
- la présence d'une cirrhose sous-jacente.

Ces deux derniers éléments encouragent à la réalisation d'une TH.

La TH ne doit pas être différée au profit du traitement si le risque vital est immédiat. Dans les autres cas, en l'absence d'amélioration en quelques jours, il faut réévaluer l'indication (quelle que soit la réponse virologique qui n'est pas corrélée à la réponse clinique).

Traiter systématiquement par analogues nucléoti(s)idiques les patients ayant une réactivation virale B pour permettre une réponse clinico-biologique et éviter la TH et/ou une réponse virologique. Cette dernière ne doit pas faire retarder la TH.

### Cas de l'hépatite fulminante

Il n'y a ni justification ni preuve pour recommander l'utilisation d'AVD avant la TH chez les patients ayant une hépatite fulminante B. Le taux sérique d'ADN du VHB est souvent très faible et la transplantation doit être décidée lors d'un état d'urgence quelle que soit la charge virale. De plus, le risque de récurrence post-transplantation est faible avec le régime de prophylaxie actuel. La décision de transplantation doit être prise selon les critères en vigueur (ie Clichy-Villejuif ou King's college hospital).

Envisager sans délai la TH pour hépatite virale B fulminante, quelle que soit la charge virale.

### Après la transplantation

La prophylaxie combinée d'immunoglobulines anti-HBs (HBIG) et d'analogues nucléoti(s)idiques est la référence pour prévenir la récurrence de l'hépatite B après TH. Cependant, compte tenu de la disponibilité de ces traitements à haute barrière de résistance génétique, l'utilisation et la dose d'HBIG peuvent être modulées en fonction du risque de récurrence [5].

### Facteurs de risque de récurrence

Les patients ayant un risque de récurrence élevé sont ceux [6] :

- dont la charge virale est > 20000 UI/mL au moment de la TH ;
- ayant un Ag HBe positif ;
- aux antécédents de résistance anti-virale ;
- dont les options thérapeutiques sont limitées en cas de récurrence ou de résistance (co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite D) ;
- transplantés pour CHC ayant un risque élevé de récurrence tumorale.

Les patients ayant un risque de récurrence faible sont ceux :

- dont la charge virale est < 20000 UI/mL au moment de la TH ;

- transplantés pour hépatite fulminante.

### Prévention chez les patients à haut risque

La combinaison d'HBIG et d'analogues nucléoti(s)idiques doit être maintenue à vie chez ces patients. Le titrage d'anti-HBs doit être maintenu à plus de 500 UI/L les 3 premiers mois, puis > 100-250 UI/L jusqu'au 6<sup>e</sup> mois et > 50-100 UI/L par la suite.

Les HBIG doivent être administrées par voie intraveineuse pendant la phase d'anhépatie (10 000 UI) puis 10 000 UI/jour pendant la première semaine post-opératoire. Puis l'administration d'HBIG doit se faire à la demande pour maintenir les taux d'anti-HBs.

### Prévention chez les patients à faible risque

La combinaison d'HBIG et d'analogues nucléoti(s)idiques est probablement excessive chez ces patients. Cependant, en l'absence d'étude randomisée, il est difficile de déterminer la stratégie optimale.

On peut proposer une administration réduite d'HBIG dès la phase initiale pour un objectif de titrage d'anti-HBs > 50-100 UI/L.

Le maintien d'une prophylaxie unique par analogues nucléoti(s)idiques est possible. Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur la durée minimale d'administration des HBIG. En l'état actuel, des connaissances, l'arrêt de toute prophylaxie n'est pas recommandé en dehors d'études dédiées.

Toujours prévenir la récurrence de l'hépatite B après la TH par une association d'analogues nucléoti(s)idiques et d'HBIG, dont la durée d'administration et la concentration cible peuvent être variables en fonction de l'indication de TH.

### Utilisation des greffons de donneurs anti-HBc+

Les greffons provenant de donneurs anti-HBc+ sont des greffons dits marginaux, dont l'utilisation permet de lutter contre la pénurie de greffons. En France, ces greffons ne sont plus dérogatoires depuis 2010. Cependant, on recommande l'information et l'obten-

tion du consentement des patients avant leur attribution.

Théoriquement, tout patient en attente de TH peut se voir attribuer un greffon anti-HBc+, surtout si l'urgence de la TH le justifie. Cependant, il est habituel de proposer ces greffons aux receveurs Ag-HBs+ chez qui le risque de récurrence n'est pas augmenté par ces greffons et qui doivent recevoir une prophylaxie systématique contre la récurrence du VHB [7].

Chez les receveurs Ag-HBs- ayant des anti-HBs+ et/ou des anti-HBc+, le risque d'infection *de novo* est faible (<3 %). Une mono-prophylaxie à base d'analogues nucléos(t)idiques suffit, après une injection d'HBIG durant l'anhépatie.

Les receveurs « naïfs » (anti-HBs et anti-Hbc négatifs) sont les plus à risque de développer une infection *de novo*. Il est donc important de proposer la vaccination anti-VHB de tout candidat à la transplantation hépatique.

Privilégier l'attribution des greffons anti-HBc+ aux receveurs AgHBs+ ou aux patients immunisés en prévenant la récurrence.

## Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale C ?

### Minimiser la récurrence de l'hépatite C après transplantation

#### Avant la transplantation

##### Généralités

La commercialisation des AVD, combinés entre eux et sans interféron, a bouleversé le traitement de l'hépatite C, particulièrement pour les patients les plus graves, cirrhotiques décompensés, en attente de transplantation, ou transplantés hépatiques. Les schémas thérapeutiques pouvant être utilisés avant et après TH ne seront pas détaillés ici (Cf. Recommandations de la prise en charge de l'hépatite C de l'AFEF).

Toutes les études des combinaisons d'AVD montrent une efficacité équivalente en cas de cirrhose compensée par rapport à des stades de fibrose moindre [8]. La tolérance est identique. Aussi,

tout patient en attente de TH et ayant une hépatite C chronique active y compris au stade de cirrhose compensée doit être traité sans délai. L'objectif est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) avant la TH pour annuler le risque de récurrence post transplantation. En cas de charge virale négative au moment de la TH, sans obtention de la RVS, la récurrence après transplantation est de l'ordre de 20 % [9].

Traiter tous les patients ayant une hépatite C chronique active avant ou après la transplantation hépatique.

#### Cas de la cirrhose décompensée

S'il ne semble pas y avoir de différence en termes d'efficacité chez les patients cirrhotiques compensés, certaines études montrent de moins bons résultats chez les patients ayant une cirrhose décompensée, avec des taux globaux de réponse virologique soutenue (RVS) allant de 72 et 88 % [9]. Plusieurs événements indésirables potentiellement graves ont aussi été décrits chez ces patients comme des événements cardiologiques, des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire, des acidoses lactiques ainsi que des décompensations hépatiques. En revanche, le retrait de liste est possible chez 20 à 30 % des patients. Aussi, l'initiation d'un traitement antiviral chez un patient candidat à la TH et ayant une cirrhose décompensée doit être décidée en RCP. En l'absence de facteurs

prédictifs robustes de retrait de liste, le traitement de patients Child C, ayant un MELD élevé doit probablement être différé après la transplantation (Figure 1).

Ne pas initier de traitement par AVD pour traiter une hépatite C chez un patient en attente de transplantation sans avis d'une RCP, en particulier en cas de cirrhose décompensée.

#### Cas du CHC

Une étude récente rétrospective espagnole a suggéré que le traitement antiviral de l'hépatite C sans interféron était associé à un risque plus élevé de récurrence tumorale chez les patients avec cirrhose virale C déjà traité pour CHC [10]. De nombreuses études, de qualité variable, sont venues contredire ces résultats ou les appuyer, suggérant non pas une augmentation de l'incidence du CHC mais de l'agressivité tumorale. Une étude française incluant trois cohortes multicentriques de l'ANRS a montré que le taux de récurrence tumorale chez les patients avec un antécédent de CHC était de 10,6 % chez 189 patients traités par antiviraux contre 18,7 % chez 267 patients non traités (différence non significative) [11]. À ce jour, le débat n'est pas clos. Il semble raisonnable dans ce contexte d'éliminer la présence d'un CHC actif chez tout patient en attente de TH pour cirrhose décompensée par la réalisation d'une imagerie en coupe avant

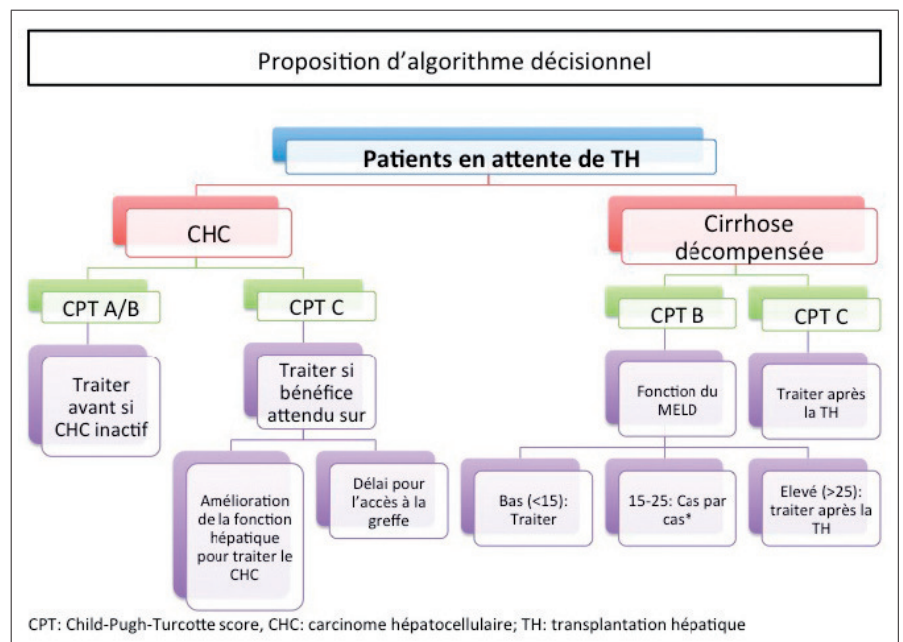


Figure 1.



l'initiation du traitement. En cas de TH pour CHC, l'initiation d'un traitement antiviral doit être décidée en RCP.

### Existe-t-il des contre-indications virologiques ?

À l'heure actuelle, aucune étude ne permet de contre-indiquer la TH pour des raisons virologiques, comme la présence de virus multi-résistants. L'initiation d'un retraitement antiviral doit être décidée en RCP. On peut suggérer de traiter ces patients en attente de TH et de les amener jusqu'à la TH, avec une charge virale négative pour réduire le risque de récurrence.

### Après la transplantation

#### Généralités

La récurrence virale C a été la première cause de morbi-mortalité des patients transplantés pendant plus de deux décennies [2]. L'efficacité et la tolérance des AVD après transplantation sont excellentes et superposables à celles de la population générale. Aussi, les études les plus récentes suggèrent de traiter les patients transplantés selon les recommandations de la population générale [8].

Cependant, certaines spécificités persistent :

- le risque d'interactions avec le traitement immunosuppresseur, en particulier les anticalcineurines. Il faut privilégier des AVD ayant peu ou pas d'interaction comme les inhibiteurs de la NS5B ou de la NS5A ;
- le taux élevé d'insuffisance rénale du patient transplanté hépatique qui nécessite parfois d'adapter la stratégie thérapeutique ;
- le délai entre la TH et l'initiation du traitement, qui ne doit pas être trop court, chez un patient stable et des fonctions du greffon normalisées pour permettre un traitement optimal ; mais qui ne doit pas être trop long ; non plus pour éviter la progression d'une fibrose irréversible, accélérée après le TH.

Une fois de plus, l'initiation d'un traitement antiviral doit être décidée en RCP.

**Ne pas initier de traitement par AVD pour traiter une hépatite C chez un patient transplanté hépatique sans avis d'une RCP.**

### Cas de la retransplantation

À l'heure actuelle, aucune étude ne permet de contre-indiquer la retransplantation, y compris pour une maladie hépatique acquise sur le greffon liée à l'hépatite C (hépatite fibrosante et cholestatique, cirrhose). Les options thérapeutiques bien tolérées et très efficaces chez le patient transplanté hépatique, y compris en cas de récurrence sévère, ne justifient pas que l'on contre-indique le traitement chez ces patients pour des raisons virologiques.

### Utilisation des greffons de donneurs anti-VHC+

Les greffons provenant de donneurs anti-VHC+ sont des greffons dits marginaux, dont l'utilisation permet de lutter contre la pénurie de greffons. En France, ces greffons sont dérogatoires. L'information et l'obtention du consentement écrit du receveur avant leur attribution sont donc requises. Ces greffons doivent être proposés aux receveurs identifiés et ayant eux-mêmes un sérologie anti-VHC positive. Pour évaluer la qualité du greffon, une biopsie semble être l'outil le plus robuste à l'heure actuelle. Un organe ayant une fibrose  $\geq 2$  ne doit pas être proposé.

La réalisation d'une charge virale est également obligatoire avant la transplantabilité. Elle permet de sélectionner le receveur. Ainsi, un greffon provenant d'un donneur ayant une charge virale positive devra être attribué à un receveur ayant aussi une hépatite C active (hors contexte d'urgence). Un greffon provenant d'un donneur ayant une charge virale négative pourra être attribué à tout receveur, quel que soit son statut répliatif.

**Attribuer les greffons anti-VHC+ aux receveurs anti-VHC+ en tenant compte de la fibrose du greffon et de la charge virale du donneur et du receveur. Traiter la récurrence virale C après TH si elle survient.**

### Existe-t-il des particularités à la TH de patients co-infectés par le VIH ?

Les maladies virales du foie sont une des premières causes de décès chez les malades infectés par le VIH. La prévention,

le dépistage et le traitement des hépatites virales sont impératifs chez les malades infectés par le VIH. Il est maintenant communément admis que les patients mono- ou co-infectés par le VIH sont candidats avec d'excellents résultats, à condition de respecter les critères suivants :

- Charge virale indétectable ou contrôle virologique sous antirétroviraux ;
- Taux de CD4+  $>150-200/mm^3$  ;
- Absence d'antécédent de maladie opportuniste ou immunité restaurée après introduction d'antirétroviraux.

Les résultats de la TH chez les patients infectés par le VIH sont excellents pour les patients mono-infectés VIH ou co-infectés par le VHB. Les très bons résultats de la TH dans cette dernière indication sont liés à la prophylaxie de la récurrence virale B par un AVD. Plusieurs AVD sont actifs sur le VHB et VIH (ténofovir, emtricitabine...). Plusieurs antirétroviraux ont également des interactions avec le traitement immunosuppresseur. Il est donc important que la meilleure combinaison d'antirétroviraux/antiviraux anti-VHB soit le fruit d'une concertation l'infectiologue et le centre de transplantation, tenant compte du profil de résistance des deux virus.

Les résultats, historiquement moins bons pour les patients co-infectés par le VHC, liés à la récurrence du VHC sur le greffon, devraient être radicalement modifiés par les traitements par AVD et les résultats de la greffe des co-infectés VIH/VHC devraient rejoindre ceux des co-infectés VIH/VHB [12]. Aujourd'hui, il n'y a plus de spécificité de traitement des patients co-infectés VIH et transplantés et les recommandations des mono-infectés VHC doivent s'appliquer, même si une vigilance toute particulière doit être portée aux interactions tripartites entre immunosuppresseurs, antirétroviraux et AVD. Encore une fois, l'initiation d'un traitement antiviral anti-VHC doit être décidée en RCP d'un centre expert, chez le patient transplanté hépatique.

### Références

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2017;67(2):370-98.

2. Burra P, *et al.* Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol*, 2013;58(2):287-96.
3. Lange CM, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*, 2009;50(6):2001-6.
4. Chun J, *et al.* High viremia, prolonged Lamivudine therapy and recurrent hepatocellular carcinoma predict posttransplant hepatitis B recurrence. *Am J Transplant*, 2010;10(7):1649-59.
5. Cholongitas E, *et al.* Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*, 2011;17(10):1176-90.
6. Faria LC, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*, 2008;134(7):1890-9; quiz 2155.
7. Cholongitas E, GV Papatheodoridis, AK Burroughs, Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol*, 2010;52(2):272-9.
8. Belli LS, *et al.* ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol*, 2017;67(3):585-602.
9. Coilly A, *et al.* Optimum timing of treatment for hepatitis C infection relative to liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016;1(2):165-172.
10. Reig M, *et al.* Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*, 2016;65(4):719-26.
11. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol*, 2016;65(4):734-40.
12. Antonini TM, *et al.* Sofosbuvir-based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients after Liver Transplantation: Results from the ANRS CO23 CUPILT Study. *Transplantation*, 2018;102:119-26.

## LES CINQ POINTS FORTS

Les hépatites virales représentent plus de 20% de l'activité de transplantation hépatique en France

La transplantation hépatique doit être proposée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une hépatite virale B ou C, et ce quel que soit le statut virologique.

Tout patient ayant une indication de transplantation hépatique dans un contexte d'hépatite B doit être traité avant et après la transplantation, par antiviral direct ± immunoglobulines

Un traitement de l'hépatite C doit être proposé avant ou après la transplantation à tout patient ayant une hépatite C active après accord d'une RCP experte

Des greffons marginaux ayant ou ayant été en contact le VHB ou le VHC peuvent être proposés à des patients informés, bien sélectionnés.

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie concernant l'indication de traitement antiviral B chez un patient ayant une cirrhose virale B et candidat à la transplantation ?

- A. Le traitement est systématique
  - B. Le traitement est conditionné par la gravité de la cirrhose
  - C. Le traitement est conditionné par la charge virale
  - D. Le traitement ne doit pas être initié avant la transplantation
  - E. Le traitement est conditionné par la présence ou non d'un carcinome hépato-cellulaire
- 

### Question 2

Parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie concernant l'indication de traitement antiviral C chez un patient ayant une cirrhose virale C et candidat à la transplantation ?

- A. Le traitement est obligatoire avant la transplantation pour éviter la récurrence virale C sur le greffon
  - B. Un antécédent de carcinome hépato-cellulaire contre-indique le traitement
  - C. La cirrhose décompensée contre-indique le traitement
  - D. Le traitement ne doit pas être initié avant la transplantation car l'efficacité est moindre
  - E. La décision de traitement doit être prise en RCP
- 

### Question 3

Parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie concernant l'activité de transplantation hépatique en France pour hépatite virale ?

- A. Il s'agit de la première cause de transplantation
- B. Elle est d'environ 20%
- C. Elle est inférieure à 5%
- D. Elle est de plus de 50%
- E. Il y a autant de patient transplanté pour carcinome hépato-cellulaire que pour cirrhose grave décompensée