

# 11

## Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C

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

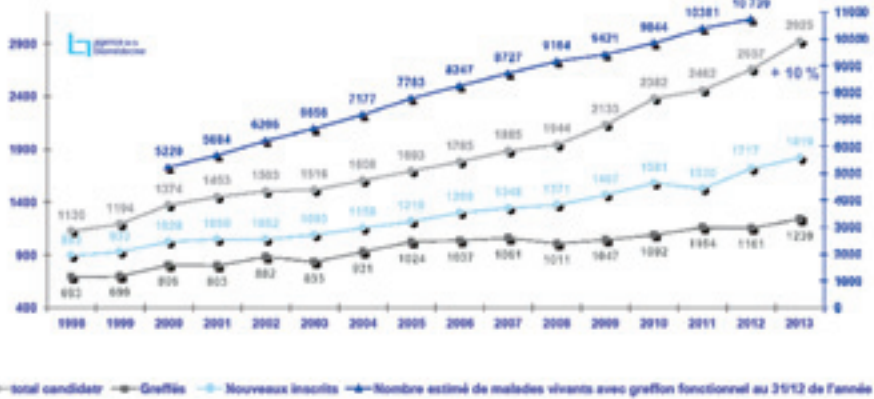
L'un des problèmes majeurs de la transplantation hépatique pour hépatite virale est la persistance du virus dans l'organisme après la transplantation, nécessitant une prophylaxie et/ou un traitement antiviral afin d'éviter l'infection du greffon hépatique par le VHB ou le virus de l'hépatite C (VHC).

La place de la transplantation hépatique en France, la transplantation hépatique chez les patients infectés par les virus B, B-D et C, les problèmes spécifiques de la retransplantation, la transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et la transplantation hépatique chez les patients atteints de CHC seront successivement envisagés dans ce chapitre.

### La transplantation hépatique en France

#### Nombre de transplantations hépatiques en France et principe d'attribution des greffons

La transplantation hépatique a été introduite en France en 1968, mais est restée peu développée jusqu'en 1984. L'ère actuelle de la transplantation hépatique a débuté réellement à ce moment, avec la croissance exponentielle du nombre de transplantations, contemporaine d'une amélioration significative des résultats [1]. En 2012, 1 161 transplantations hépatiques ont été réalisées en France pour un total de 16 452 transplantations réalisées de 1986 à 2012 [2] (*Figure 1*). On estime à plus de 9 000 le nombre de patients vivant actuellement avec un greffon hépatique fonctionnel. Le taux annuel de transplantation hépatique en France est de 17,7 par million d'habitants. La plupart des greffons proviennent de donneurs décédés par mort encéphalique, le taux de greffons provenant de donneurs vivants diminuant régulièrement : ce taux était inférieur à 1 % en 2012 [2].



**Figure 1.** Évolution de la transplantation hépatique en France entre 1998 et 2013. Exclusion des enfants de moins de 18 ans et des retransplantations (© Agence de la biomédecine).

L'Agence de la biomédecine (ABM) gère la liste nationale d'attente et l'attribution des greffons en France. Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, l'attribution des greffons se fait depuis 2007 nominativement en fonction d'un « score national foie » comprenant le score MELD (*Mayo End-Stage Liver Disease*), la distance géographique entre le lieu de prélèvement et le centre de transplantation et la durée d'attente lorsque l'indication est un CHC. Les règles d'attribution des greffons priorisent les patients cirrhotiques ayant les scores MELD les plus élevés, donc les plus graves, et les patients ayant un CHC de plus de 2 cm (dit TNM 2). Ces règles permettent de transplanter rapidement les patients ayant une cirrhose grave, mais le délai d'attente reste long, en moyenne un an, chez les patients ayant un CHC compliquant une cirrhose compensée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou d'hépatite fulminante, menaçant le pronostic vital à court terme et ayant certains critères de gravité ont un accès prioritaire national à la transplantation *via* une liste dite de super-urgence.

### Évolution de l'épidémiologie des donneurs et des receveurs

Au cours de ces vingt dernières années, le nombre de donneurs décédés d'un traumatisme cérébral lié à un accident de la voie publique (AVP) a considérablement diminué, en raison de la baisse de la mortalité des accidents de la route. Il en est de même des décès par accident vasculaire. Dans le même temps, l'augmentation du nombre de donneurs recensés et prélevés observée entre 2000 et 2008 est le résultat positif des mesures du plan « Greffe » et de leur pérennisation : (a) déploiement sur l'ensemble du territoire de près de 200 unités de coordinations hospitalières dédiées et formées à cette activité ; (b) mise en place d'une tarification à l'activité, avec comme pour les autres activités de soin, la création de plusieurs catégories de financement, permettant la reconnaissance de ces coordinations ; (c) élargissement des critères de prélèvement vers des donneurs décédés dits « à critères élargis » (donneurs âgés, décédés après arrêt cardiaque ou ayant des maladies infectieuses ou chroniques). En conséquence directe, l'âge moyen des donneurs a significativement augmenté, de 41 ans en 2000 à 54 ans en 2012, et le pourcentage de donneurs décédés d'un accident vasculaire cérébral (AVC) a considérablement augmenté ; il est devenu la première cause de décès chez les donneurs (57 % en 2012).

Cette hausse de l'âge moyen des donneurs est liée à une augmentation du recensement et du prélèvement de sujets de plus de 60 ans. Le nombre de donneurs âgés de moins de 45 ans est resté stable au cours des dix dernières années, preuve de l'efficacité du plan de déploiement des coordinations hospitalières, en contexte de baisse de la mortalité par AVP ou AVC en France durant la même période. En 2012, 26 % des donneurs de foie prélevés avaient plus de 68 ans [2].

Dans le même temps, l'âge des receveurs n'a cessé d'augmenter. L'âge médian des patients à l'inscription est passé de 45,5 ans en 2000 à 50,5 ans en 2012. Quarante-et-un pour cent des receveurs avaient plus de 56 ans en 2012 *versus* 26 % en 2000.

Les principales indications de la transplantation hépatique sont la cirrhose (54 %) et le CHC (33 %) survenant majoritairement sur cirrhose non décompensée [2].

### Survie des patients et des greffons

Les progrès réalisés au cours de ces vingt dernières années ont été spectaculaires, avec une amélioration régulière de la courbe de survie. En France, sur la période 2005-2008, la survie, toutes indications confondues, était de 86 % à un an et de 73 % à 5 ans [2].

Globalement, la survie du receveur après une transplantation hépatique réalisée entre 1993 et 2011 est de 93 % à un mois, 84 % à un an, de 73 % à cinq ans et 62 % à dix ans. L'analyse univariée de la survie montre une amélioration significative des résultats jusqu'en 2004, avec un taux de survie à un mois et à un an significativement meilleur pour la cohorte 2000-2004 par rapport à celle de 1995-1999 et voisin entre les cohortes 2000-2004, 2005-2007 et 2008-2011. Elle montre aussi une différence significative dans les résultats selon l'indication, l'âge du receveur, l'âge du donneur et le degré d'urgence. La survie après retransplantation est significativement meilleure s'il s'agit d'une retransplantation tardive (plus de 3 mois après la première transplantation).

### Prévision d'évolution de la transplantation hépatique au-delà de 2014

Il est difficile de prévoir l'évolution d'un traitement tel que la transplantation hépatique. Cependant, la transplantation hépatique restera une thérapeutique essentielle pour les raisons suivantes : il n'y a pas de traitement autre de l'insuffisance hépatique terminale et elle est le traitement le plus efficace du CHC. Avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques antivirales, on peut envisager, dans les cinq prochaines années une diminution du nombre de patients atteints de cirrhose décompensée, mais le nombre de patients atteints de CHC candidats à la transplantation hépatique va continuer à augmenter jusqu'en 2020 [3]. Aujourd'hui, on dénombre deux receveurs pour un donneur (*Figure 1*). L'écart entre le nombre de patients candidats et le nombre de patients transplantés risque de se creuser. En effet, le nombre de donneurs décédés de mort encéphalique et prélevés est stable depuis quatre à cinq ans et ne devrait pas augmenter, sauf en cas de modification majeure de la stratégie du prélèvement d'organes en France.

Une possibilité pour augmenter le nombre de transplantations hépatiques serait de développer à nouveau le don à partir de donneurs vivants qui a fortement diminué en France, en raison des difficultés techniques et de la morbidité chez le donneur (2 décès de donneurs vivants pour transplantation hépatique ont été observés en 2000 et 2007). Le développement du prélèvement du foie gauche pourrait diminuer cette morbidité et permettre une relance de ce type de transplantation. Les transplantations hépatiques à donneur vivant sont peu développées en Europe de l'Ouest et aux États-Unis mais très majoritaires dans de nombreux pays d'Asie comme le Japon, la Corée du Sud, Hong

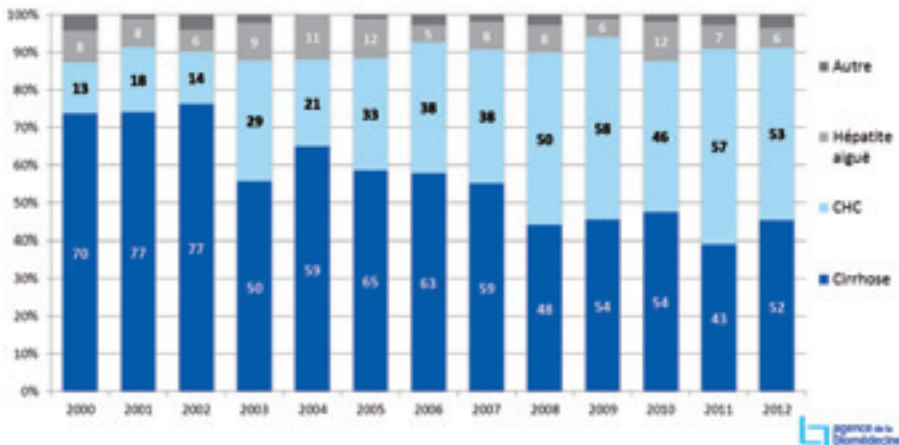
Kong et l'Inde), seule possibilité de transplantation dans des pays qui, pour des raisons culturelles, ne reconnaissent pas le concept de mort encéphalique.

Les autres options pour augmenter le nombre de greffons sont le développement de la technique du foie partagé pour deux adultes qui reste encore limitée pour des raisons techniques. Le développement du prélèvement chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire pourrait aussi permettre d'accroître le nombre de greffons. Ce programme est autorisé en France depuis août 2006 pour les donneurs dits non contrôlés (arrêt cardiaque réfractaire). L'extension de ce programme vers les donneurs de type III selon la classification de Maastricht (arrêt circulatoire après limitation ou arrêt des thérapeutiques) est en cours d'élaboration, avec un potentiel d'augmentation du *pool* de greffons supérieur à 10 %.

## La transplantation hépatique pour hépatite B

La proportion de candidats à la transplantation pour une hépatopathie liée au VHB a régulièrement diminué au cours des douze dernières années. Elle est passée, en France, de 12 % en 2000 à moins de 8 % des candidats en 2012. Une tendance forte en France, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest est une diminution des indications de transplantation pour cirrhose décompensée liée au VHB et une augmentation des indications pour CHC en rapport avec le VHB [4, 5] (Figure 2). Ainsi, entre 2000 et 2012, la proportion de candidats AgHBs-positif transplantés pour cirrhose décompensée est passée de 74 à 45 % et pour CHC de 14 à 46 %. Environ 10 % des patients infectés par le VHB sont transplantés pour une hépatite fulminante. En 2012, la cirrhose décompensée liée au VHB ne représentait plus que 1,7 % des indications totales de transplantation hépatique.

La survie à long terme est conditionnée par la prévention de la récurrence virale B sur le greffon et par l'efficacité des traitements en cas de récurrence. Durant les vingt dernières



**Figure 2.** Évolution des indications de transplantation chez les patients ayant une infection virale B inscrits en liste d'attente. Exclusion des enfants de moins de 18 ans et des retransplantations (© Agence de la biomédecine).

années, les résultats de la transplantation hépatique pour hépatopathie virale B se sont améliorés de façon spectaculaire [5], avec des survies de 90 % à un an et de > 80 % à cinq ans. La première avancée a été l'utilisation des immunoglobulines spécifiques anti-HBs (HBIG) à fortes doses et au long cours [6]. La seconde avancée a été l'emploi d'agents antiviraux dans le traitement des cirrhoses B décompensées avant la transplantation et dans la prophylaxie et le traitement des récurrences B post-transplantation. La dernière avancée significative a été la mise en place de protocoles de prophylaxie combinée, associant les HBIG et les antiviraux de nouvelle génération dont l'efficacité et la barrière génétique exposant à un faible risque de résistance sont élevées. Cependant, cette prophylaxie a des limites : l'utilisation des HBIG est coûteuse et contraignante et l'emploi au long cours des antiviraux peut exposer au risque d'émergence de mutants résistants. Les nouvelles stratégies de prévention de la récurrence virale B doivent viser à une réduction des coûts par l'association de doses plus faibles d'HBIG aux antiviraux et/ou à l'arrêt des HBIG à distance de la transplantation sous couvert d'antiviraux.

### **Physiopathologie de la récurrence B après transplantation**

Chez les patients recevant des HBIG, la réinfection se fait soit à partir d'une production de VHB provenant de sites extra-hépatiques, soit parce que le titre des anticorps anti-HBs est insuffisant (du fait d'une mauvaise compliance aux HBIG ou d'une insuffisance de surveillance), soit en raison de l'apparition de mutations du gène *S/préS* codant les protéines de l'enveloppe, responsable d'une inefficacité des anticorps anti-HBs [7-9]. Quelle que soit la prophylaxie utilisée, la majorité des études montrent que le risque de récurrence est plus élevé en cas de forte charge virale au moment de la transplantation [8, 10-12] avec un seuil d'ADN du VHB > 2 000 UI/ml. Le risque de récurrence virale B semble également lié à l'existence d'un CHC et à sa récurrence au décours de la transplantation [12-14], peut-être en relation avec la persistance de particules virales dans le CHC.

### **Prévention de la réinfection par le VHB**

#### ***Antiviraux avant la transplantation***

La réplication virale B avant la transplantation est un facteur de risque majeur de récurrence. Il est donc logique de contrôler la réplication virale avant la transplantation afin de réduire ce risque. L'objectif est d'obtenir un ADN du VHB < 2 000 UI/ml avant la transplantation. Cet objectif ne peut cependant pas être respecté chez des patients pour qui la transplantation est une urgence vitale. L'arrêt de la réplication virale B peut, par ailleurs, entraîner une amélioration clinique significative, faisant retarder ou suspendre l'indication de la transplantation hépatique [15]. L'utilisation de l'interféron est contre-indiquée chez les patients cirrhotiques. Les traitements actuels reposent sur les analogues nucléos(t)idiques (NUC), en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Les antiviraux disponibles sont la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir. La lamivudine permet une disparition de l'ADN du VHB chez 60 % à 100 % des patients après deux à trois mois de traitement, et surtout une amélioration significative de la fonction hépatique [16]. Son inconvénient majeur est un risque d'échappement viral, évalué, en dehors de la transplantation hépatique, à 70 % à 5 ans. Les antiviraux de dernière génération, entécavir et ténofovir, sont actuellement utilisés [17-22].

#### ***Immunoglobulines anti-HBs en monoprophyllaxie post-transplantation***

Les HBIG, habituellement administrées par voie intraveineuse, empêcheraient la réinfection immédiate du greffon, en bloquant un récepteur du VHB à la surface des hépatocytes ou en neutralisant les particules circulantes. Il existe un effet-dose des HBIG dans

la prévention de la récurrence [23]. Un travail multicentrique européen réalisé chez 372 patients a montré que l'administration d'HBIG pendant une période minimum de six mois après la transplantation réduisait de façon significative le taux de récurrence par rapport aux patients ne recevant pas d'HBIG ou n'en recevant que pendant la phase péri-opératoire (33 % *versus* 75 %,  $p < 0,001$ ). Le risque de récurrence sous HBIG était de 67 % en cas de cirrhose B et de 32 % en cas de cirrhose B-D [6]. Chez les patients ayant une cirrhose virale B avec réplication virale avant la transplantation, le risque de récurrence restait élevé. Ces travaux ont été confirmés par plusieurs études qui ont montré, en utilisant une prophylaxie au long cours maintenant des titres d'anticorps anti-HBs  $> 100$  UI/l, que les taux de récurrence B variaient de 70 % à 96 % en cas de cirrhose associée à une réplication et de 29 % à 38 % en cas de cirrhose non associée à une réplication [8]. Chez les candidats à la transplantation ayant une réplication virale B, certains ont proposé l'utilisation de très fortes doses d'HBIG au long cours afin de maintenir des titres d'anticorps anti-HBs  $> 500$  UI/l [23]. Ces protocoles utilisant de fortes doses d'HBIG ont permis de réduire le risque de récurrence entre 16 et 35 % en cas de cirrhose B « répliquante ». Les inconvénients des HBIG sont : (a) un coût important, (b) une utilisation contraignante en raison de la nécessité d'une surveillance régulière des titres d'anticorps anti-HBs et d'injections fréquentes pour une durée indéfinie, (c) le risque de réactions d'hypersensibilité, (d) la possibilité de sélection de mutants résistants, (e) une efficacité moindre en cas de réplication virale B pré-transplantation.

### ***Antiviraux en pré et/ou post-transplantation sans immunoglobulines anti-HBs***

La lamivudine est l'agent antiviral qui a été le plus étudié. Plusieurs études ont montré des taux de récurrence en monoprofylaxie pré et/ou post-transplantation variant de 22 % à 50 %. Le risque de récurrence B post-transplantation était lié de manière significative à la charge virale avant le début du traitement par lamivudine et avec la durée de suivi post-transplantation [24, 25]. La récurrence était toujours due à l'émergence d'un variant YMDD. La lamivudine en monothérapie pré et post-transplantation est un traitement insuffisant [8].

Récemment, l'équipe de Hong Kong a rapporté l'expérience de 80 patients transplantés ayant reçu en post-transplantation une monoprofylaxie par l'entécavir. Les résultats ont montré qu'un seul patient a positivé l'ADN du VHB dans le sérum, mais que la persistance et/ou la réapparition de l'AgHBs sérique étaient observées dans 22 % des cas [26]. Avec les antiviraux de dernière génération en monoprofylaxie, les résultats sont donc bons en terme de prévention de la récurrence ou de la réactivation virale B, mais insuffisants si l'on se fonde sur la présence de l'AgHBs sérique. Comme en pré-transplantation, l'association de deux antiviraux n'a pas démontré de supériorité en post-transplantation par rapport à l'utilisation d'un seul.

### ***Combinaison d'antiviraux en pré et post-transplantation et d'immunoglobulines anti-HBs***

C'est actuellement le traitement standard permettant la prophylaxie la plus efficace. Les bases virologiques de ce traitement reposent sur le fait que les HBIG exercent une pression de sélection sur la région préS/S et les NUC sur la région de l'ADN polymérase. Dans la série de l'hôpital Paul Brousse, la supériorité de ce protocole combiné HBIG + NUC sur la monoprofylaxie HBIG a été démontrée, avec des taux de réinfection de 5 % *versus* 25 % [12]. Il a été également montré par un groupe australo-néozélandais que, dans ces protocoles combinés, il était possible d'utiliser des doses plus faibles d'HBIG. Ainsi une combinaison de lamivudine et d'HBIG intramusculaires à des doses de 400 à

800 UI était associée à un taux de récurrence B de 4 % à 5 ans chez 147 patients [27]. Dans une revue récente, une combinaison HBIG et de NUC de dernière génération permettait de diminuer significativement le nombre de rechutes par comparaison avec une combinaison d'HBIG et de lamivudine (1,0 % *versus* 6,1 %,  $p < 0,001$ ) [28]. Dans cette même étude, il n'y avait pas d'argument en faveur de l'utilisation préférentielle de l'entécavir ou du ténofovir.

Les protocoles idéaux de prophylaxie par HBIG et antiviraux restent à déterminer, mais la combinaison d'HBIG et de NUC de dernière génération est la stratégie la plus efficace et permet d'obtenir des taux de récurrence inférieurs à 5 % [28].

### ***Arrêt des immunoglobulines anti-HBs et/ou des antiviraux***

Les résultats à long terme de la prophylaxie par les HBIG montrent que le risque de réinfection est maximal dans les premières années, mais très faible après trois ans post-transplantation [29]. Cela pose la question de la possibilité de l'arrêt des HBIG et celle de la nécessité d'une prophylaxie par des antiviraux B sur le long terme. Des études virologiques menées en France et aux États-Unis ont cependant montré que l'ADN du VHB pouvait être détecté dans le foie chez plus de 50 % des patients transplantés pour une hépatopathie B et chez lesquels l'AgHBs et l'ADN du VHB étaient absents dans le sérum plus de 10 ans après la transplantation, suggérant la persistance d'ADN du VHB résiduel chez une proportion importante de patients [29, 30]. Les arguments évoqués pour l'arrêt des HBIG sont leur coût élevé et leur tolérance. Plusieurs études ont évalué la possibilité d'arrêt des HBIG à distance de la transplantation et leur remplacement par la lamivudine. Ces stratégies aboutissent à des taux de réinfection variant entre 10 et 20 % après l'arrêt des HBIG [11, 31]. Plus récemment, de meilleurs résultats ont été rapportés avec des stratégies de remplacement des HBIG par une association adéfovir/lamivudine [32, 33], par l'entécavir, par le ténofovir et par une association ténofovir-emricitabine [34]. Globalement le taux de réapparition de l'AgHBs est de 5 à 10 %, avec une réapparition de l'ADN du VHB à des taux faibles [11].

Enfin, un groupe italien a étudié la possibilité de l'arrêt complet de la prophylaxie (HBIG puis NUC) chez 30 patients plus de 5 ans après la transplantation [35]. L'ADN du VHB devait être négatif dans le sérum ainsi que dans le foie, de même que l'ADNccc dans le foie, à partir de biopsies hépatiques. Il s'agissait donc d'un groupe très sélectionné de patients, sans ADN résiduel détectable, en apparence. À 2 ans, l'AgHBs et l'ADN du VHB, sont réapparus chez 5 patients sur 30, tandis qu'ils sont restés négatifs chez les 25 autres. Ces résultats montrent qu'il existe probablement des patients chez lesquels l'immunoprophylaxie pourrait être arrêtée mais qu'il est impossible de les identifier avec les technologies actuelles. L'arrêt total de la prophylaxie expose donc à un risque.

En résumé, l'arrêt des HBIG peut être envisagé si les conditions suivantes sont réunies : (a) patients ayant un ADN du VHB et un AgHBs négatifs avant la transplantation, (b) patients ayant une faible immunosuppression, (c) patients ayant au moment de la décision de l'arrêt des HBIG une recherche d'ADN du VHB négative, (d) un délai d'au moins un an après la transplantation, (e) un relais pris par des antiviraux [11]. L'efficacité d'une prophylaxie exclusive par NUC pose cependant la question de l'observance sur le long terme qui doit être attentivement surveillée pour garantir une efficacité optimale.

Les perspectives sont donc : (a) d'élaborer de nouveaux protocoles de prophylaxie utilisant de faibles doses d'HBIG et d'évaluer la meilleure voie d'administration, (b) d'élaborer de nouveaux protocoles de prophylaxie utilisant les antiviraux, (c) d'identifier les patients pour lesquels les HBIG pourraient être arrêtées.

## La transplantation hépatique pour hépatite B-D

Le pourcentage de patients atteints d'hépatite B-D est en nette diminution en Europe. La transplantation hépatique pour hépatite B-D représente moins de 3 % des transplantations hépatiques en France. Il a été montré dans de nombreuses études que, chez les patients transplantés pour cirrhose B-D, le risque de récurrence virale B sur le greffon était faible et que la survie après transplantation était très élevée et supérieure à celle des patients transplantés pour cirrhose liée au seul VHB. Selon l'*European liver transplant registry* (ELTR), la survie est de 89 % et 86 % à 5 ans et 10 ans, respectivement [5].

Le risque de réinfection par le virus de l'hépatite D (VHD) est lié au VHB. En effet, le VHD est un virus défectif qui en théorie a besoin du VHB pour se répliquer. Dans le contexte particulier de la transplantation hépatique, il a été montré par plusieurs équipes que l'AgHD et l'ARN du VHD pouvaient être détectés dans le foie et le sérum à des titres faibles chez des patients n'ayant pas d'AgHBs détectable dans le sérum. Lorsque l'AgHBs est indétectable, il n'y a pas d'hépatite sur le greffon. Au contraire, lorsque l'AgHBs est présent, une répllication du VHD survient et se traduit par une hépatite B-D sur le greffon.

Le seul traitement efficace en cas de lésions hépatiques liées au VHD repose sur l'interféron. Bien que possible avant et après transplantation hépatique, l'utilisation de l'interféron est très contraignante et son efficacité limitée [36]. En cas de cirrhose décompensée, l'interféron est contre-indiqué en raison d'une augmentation du risque infectieux, potentiellement mortel. Après transplantation, l'interféron est responsable de nombreux effets indésirables, parfois graves comme la survenue de rejet, qui aboutissent à un taux élevé d'arrêt prématuré du traitement.

Il est donc primordial de prévenir la récurrence virale B pour empêcher la récurrence de l'infection à VHD. L'AgHBs doit rester négatif dans le sérum, et, pour cette raison, les patients co-infectés VHB-VHD doivent recevoir un protocole de prophylaxie identique aux patients mono-infectés par le VHB, fondé sur la combinaison des HBIG et d'un NUC de dernière génération [37, 38].

## La transplantation hépatique pour hépatite C

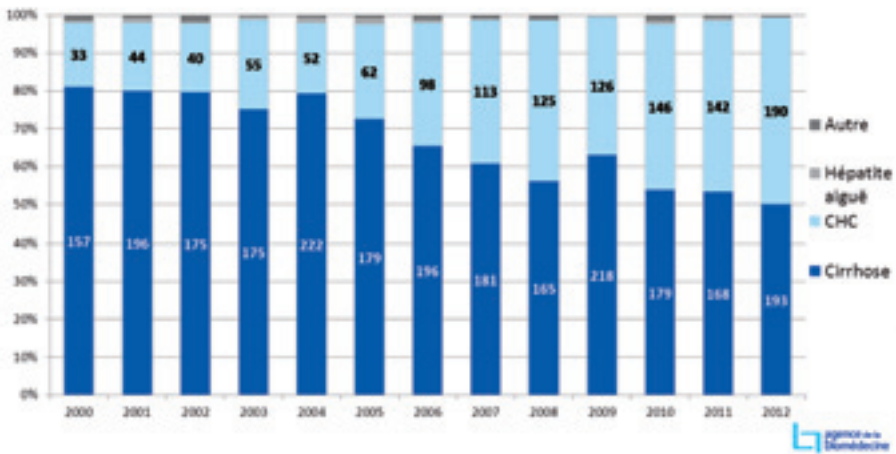
### Aspects généraux

#### *Indications de la transplantation hépatique*

La cirrhose virale C, associée ou non à un CHC, est une des principales indications de transplantation hépatique en Europe.

En France, 26 % des nouveaux inscrits sur la liste nationale de transplantation hépatique l'ont été pour une hépatopathie liée au VHC. Le taux de nouveaux inscrits infectés par le VHC en France a progressé de 3,8 à 6,3 par million d'habitants entre 2000 et 2012. Même si la tendance est un peu différente de celle observée dans l'infection virale B, on observe depuis 2006 un nombre constant des indications de transplantation hépatique pour cirrhose décompensée et une augmentation importante des indications pour CHC (*Figure 3*). En effet, le nombre de patients transplantés pour CHC a progressé de 17 % en 2000 à 49 % en 2012, parmi les patients ayant une infection à VHC.





**Figure 3.** Évolution des indications de transplantation chez les patients ayant une infection virale C inscrits en liste d'attente (© Agence de la biomédecine).

### **Résultats de la transplantation hépatique pour hépatopathie C**

Les résultats de survie après transplantation des patients ayant une hépatopathie à VHC sont à 1 mois de 94,8 %, à 1 an de 82,1 %, et à 5 ans de 65,0 %, pour la période de greffe 2002-2007, toutes indications de transplantation confondues. Le taux de survie baisse significativement si l'indication de transplantation est en rapport avec la présence d'un CHC : à 1 an 85,0 % et à 5 ans 63,9 %, mais les receveurs sont en moyenne plus âgés.

### **Histoire naturelle de la récurrence virale C après transplantation**

Le principal problème de la transplantation pour cirrhose virale C est la réinfection du greffon hépatique par le VHC qui est quasi constante (90 % des cas), chez les patients ayant une répllication virale C avant la transplantation. La réinfection du greffon peut avoir des conséquences variées et parfois sévères. Une hépatite aiguë survient entre le premier et le quatrième mois après la transplantation et évolue vers une hépatite chronique chez 70 à 90 % des patients. Des cas d'hépatite fibrosante cholestatique sont rapportés avec une fréquence de 2 à 10 % [39, 40] et leur pronostic est sévère.

L'évolution de l'infection virale C sur le greffon est accélérée par rapport aux patients immunocompétents, avec une vitesse de progression de la fibrose plus rapide, ce qui souligne l'importance d'un suivi systématique, histologique ou par des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose [41]. La fréquence de survenue de cirrhose varie selon les séries de 10 à 30 % à 5 ans [40]. En cas de cirrhose sur le greffon, le risque de décompensation est élevé à court terme, avec un taux de décès de 60 % dans l'année suivant le premier épisode de décompensation. Cette évolution conduit à l'indication d'une retransplantation chez environ 10 % des patients.

La réinfection du greffon par le VHC est donc à l'origine d'une réduction significative de la survie des greffons et des patients transplantés pour hépatopathie virale C, par rapport aux patients non infectés par le VHC. En France, les données récentes de l'ABM

montrent que les survies à 5 ans des patients transplantés entre 2002 et 2007 avec ou sans infection virale C sont respectivement de 65 % et 75 %, avec des taux de survie des greffons de respectivement 60 % et 71 % dans les mêmes groupes.

L'arrêt de la réplication virale C en post-transplantation permet d'améliorer significativement les résultats de la transplantation pour hépatopathie à VHC. L'amélioration de l'efficacité des agents antiviraux dirigés contre le VHC est donc déterminante dans l'amélioration des résultats de la transplantation dans cette indication.

L'intervention de facteurs multiples, liés au donneur, à l'hôte et au virus, est probable dans la survenue de fibrose sévère post-transplantation [42, 43]. L'âge du donneur est un facteur de risque reconnu d'aggravation de la récurrence C post-transplantation, intervenant sur la vitesse de progression de la fibrose et la survie du greffon [42-44]. Sa prise en considération est cependant difficile à maîtriser en période de pénurie d'organes. Les rôles de la charge virale C pré-transplantation, de la charge virale post-transplantation et du génotype viral sur la sévérité de la récurrence ont été suggérés. Le traitement type et l'intensité du traitement immunosuppresseur utilisé après la transplantation hépatique est également un facteur de récurrence grave. L'immunosuppression actuelle repose sur les anticalcineurines (tacrolimus ou ciclosporine). Plusieurs études ont suggéré un avantage à la ciclosporine (qui a un effet antiviral C *in vitro*) pour lutter contre la récurrence. Cependant, aucune étude robuste ou méta-analyse n'a permis de démontrer clairement une supériorité de son utilisation par rapport au tacrolimus. Une méta-analyse récente a en revanche montré un bénéfice à l'utilisation de la ciclosporine durant le traitement de la récurrence virale C pour augmenter les chances de réponse virologique soutenue [45]. Le traitement des épisodes de rejet aigu par des bolus de corticoïdes ou par l'OKT3 et l'arrêt précoce des corticoïdes sont des facteurs favorisant la gravité de la récurrence C [42, 43]. De nombreuses questions restent débattues concernant l'utilisation d'autres molécules immunosuppressives comme le mycophénolate mofétil, des thérapies d'induction comme les antagonistes du récepteur de l'IL2 et les inhibiteurs de mTOR, en particulier l'évérolimus.

### Stratégies thérapeutiques de la récurrence virale C

En raison du risque évolutif de la récurrence virale C, un traitement doit être discuté. Le traitement est le plus souvent proposé au stade d'hépatite chronique sur le greffon. D'autres stratégies peuvent être envisagées : traitement pré-transplantation ou traitement post-transplantation précoce (préemptif). Les traitements antiviraux utilisés jusqu'ici dans le cadre de la transplantation hépatique ont eu une efficacité et une tolérance limitées. Les données préliminaires sur l'utilisation des nouveaux agents antiviraux directs sont extrêmement encourageantes et ces nouveaux médicaments devraient bouleverser dans un avenir proche la prise en charge et les résultats de la transplantation hépatique pour cirrhose virale C.

#### Traitement pré-transplantation

L'intérêt d'un traitement antiviral avant la transplantation 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-transplantation. Il a été montré qu'avec l'interféron et la ribavirine, les patients qui ont une réponse virologique sous traitement (ARN du VHC indétectable dans le sérum) au moment de la transplantation ont un risque de récurrence abaissé à 30 à 40 % et que les patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) 24 semaines après la fin du traitement antiviral avant transplantation n'ont pas de récurrence virale.

Il y a cependant deux populations distinctes de patients en attente de transplantation : ceux ayant une cirrhose décompensée et ceux ayant un CHC sur cirrhose compensée et les possibilités thérapeutiques sont très différentes dans ces deux groupes. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, l'interféron est le plus souvent contre-indiqué en raison de la tolérance. Les différents essais ont montré en cas de traitement avec l'interféron et la ribavirine chez les patients cirrhotiques Child-Pugh B, un taux de réponse virologique de 15 % en cas de génotype 1 et de 50 % en cas de génotype 3, un taux de complications infectieuses sous traitement élevé et un risque de décès sous traitement, nécessitant un suivi expert et rapproché [46-48]. Chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée, l'efficacité et la tolérance du traitement sont meilleurs et identiques à celles des patients ayant une cirrhose compensée sans CHC.

Des résultats prometteurs ont été récemment rapportés avec l'association de sofosbuvir et de ribavirine, administrée jusqu'à la transplantation [49]. Ils indiquent une tolérance acceptable, un taux très élevé (93 %) de patients ayant un ARN du VHC indétectable sous traitement au moment de la transplantation et un taux de réponse virologique 12 semaines après la transplantation de 64 % [49]. Le taux de réponse virologique après transplantation atteignait même 95 % dans le sous-groupe de patients ayant eu une virosuppression complète pendant plus d'un mois avant transplantation.

Ces données suggèrent qu'une virosuppression d'une durée supérieure à un mois devrait permettre de prévenir efficacement la réinfection du greffon en post-transplantation. La date de début du traitement, sa durée par rapport à la date de transplantation, le type d'associations antivirales et la tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée seront des éléments à préciser dans le futur.

## **Traitement post-transplantation**

### *Traitement prophylactique post-transplantation*

Les résultats du traitement par une combinaison d'interféron standard ou pégylé et de ribavirine montrent des taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 30 % maximum. Le traitement par l'interféron et la ribavirine est limité par une tolérance hématologique médiocre, avec un risque infectieux [50]. La place des agents antiviraux directs en tant que traitement préemptif devra être étudiée, ainsi que le rapport coût-efficacité de cette approche, comparée à celle d'un traitement par antiviraux directs chez les patients ayant une réinfection chronique avérée du greffon.

### *Traitement antiviral au stade d'hépatite chronique*

Le traitement antiviral est le plus souvent débuté au stade d'hépatite chronique sur le greffon à un moment où l'état général du patient est suffisamment amélioré. Les indications de traitement prennent en compte la tolérance supposée du traitement, le génotype viral, la sévérité de l'hépatite, notamment en cas d'hépatite fibrosante cholestatique ou de progression rapide de la fibrose. Les traitements par interféron ou ribavirine en monothérapie sont peu efficaces avec des taux de RVS < 10 % [51]. Les traitements par association d'interféron non pégylé et ribavirine permettent d'obtenir des taux de RVS de 20 % [52]. De nombreuses études ont été menées avec l'association interféron pégylé-ribavirine. Globalement, les taux de RVS se situent entre 30 à 35 %. Ils sont plus élevés chez les patients de génotype 2 et 3 (RVS > 50 %) que de génotype 1 (RVS : 30 %) [53]. La réponse au traitement est plus faible et la tolérance moins bonne chez les patients ayant une fibrose sévère, justifiant d'initier le traitement le plus précocement possible [54].

Dans un essai multicentrique français récent testant cette combinaison, la RVS était de 34,6 % en intention de traiter et de 47,9 % en analyse per-protocole [55]. La tolérance

est un facteur limitant de la combinaison interféron-ribavirine, puisqu'une réduction de dose est nécessaire chez plus de 50 % des patients et un arrêt de traitement chez plus de 20 % [53, 54]. Le risque de rejet aigu ou chronique induit par ce traitement comportant de l'interféron est évalué à 5-10 % [51, 53]. Des formes d'hépatites allo-immunes en cours de traitement ou à la fin du traitement ont été décrites (parfois associée à une clairance du VHC) et peuvent représenter des formes atypiques de rejet.

Une autre limite de ce traitement est la toxicité hématologique, notamment celle de la ribavirine, responsable d'anémie hémolytique. Des études récentes ont montré un taux d'utilisation de l'érythropoïétine de 40 % lors de traitement par bithérapie interféron pégylé-ribavirine [55].

L'expérience des trithérapies interféron pégylé-ribavirine-télaprévir ou bocéprévir en transplantation hépatique est limitée. Sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, ces trithérapies ont été effectuées pour une durée programmée de 48 semaines. Ces traitements posent des problèmes d'interactions médicamenteuses entre les antiprotéases et les inhibiteurs de calcineurine utilisés pour le traitement du rejet. Ainsi, en cas d'utilisation de télaprévir ou bocéprévir, la dose de tacrolimus doit être réduite de 20 à 50 fois et la dose de ciclosporine de 2 à 5 fois [56, 57]. Les résultats de RVS sont autour de 40-50 % (patients de génotype 1). La tolérance est médiocre : 90 % des patients ont reçu de l'érythropoïétine pour une anémie et le traitement a dû être interrompu dans 25 % des cas [57].

Des résultats très prometteurs ont été rapportés avec les nouveaux agents antiviraux directs. Le métabolisme du sofosbuvir étant rénal, il ne semble pas y avoir d'interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs. Dans une étude de phase II présentée récemment et menée chez 40 patients transplantés, l'association sofosbuvir-ribavirine, administrée pendant 24 semaines, a été associée à une réponse virologique en fin de traitement chez 100 % des patients. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, une réponse virologique persistait chez 77 % des patients. La RVS n'est pas encore connue. La tolérance en cours de traitement semble excellente, les seuls effets indésirables rapportés étant principalement liés à la ribavirine [58]. Des essais par l'association sofosbuvir-daclatasvir ou sofosbuvir-lédipasvir sont en cours (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C »). L'utilisation avec succès de thérapies antivirales dans deux cas d'hépatite fibrosante cholestatique suggère que ces nouveaux traitements vont révolutionner la prise en charge de l'hépatite C post-transplantation [59, 60].

Dans ce contexte, il est probable que le dogme actuel de traiter les patients au stade de récurrence virale C sur le greffon sera obsolète, les traitements pouvant être administrés plus précocement, car mieux tolérés [61].

## La retransplantation

La retransplantation est le seul traitement des patients ayant développé une cirrhose décompensée sur le greffon. Les résultats de la retransplantation chez les patients ayant une infection virale C semblent proches de ceux des patients qui en sont indemnes. Les facteurs liés à une diminution de survie après retransplantation sont une mauvaise fonction hépatique, une insuffisance rénale, une hospitalisation en unité de soins intensifs et un âge élevé, incitant à proposer la retransplantation précocement. Cependant, l'indication de retransplantation est difficile à poser du fait d'un nombre de candidats en augmentation,

de la pénurie d'organes et de la vitesse à laquelle se fait la décompensation de la cirrhose sur le greffon. Enfin, il faut noter que l'évolution de la récurrence C sur le second greffon est plus souvent rapide que celle observée sur le premier greffon [62, 63].

## Transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH

### Rationnel de la transplantation hépatique chez le patient infecté par le VIH

Le pronostic de l'infection à VIH s'est considérablement amélioré durant ces dernières années avec l'arrivée des multithérapies antirétrovirales. Environ 20 % des patients infectés par VIH sont co-infectés par le VHC et 7 % par le VHB. L'histoire naturelle des hépatites B et C chez les patients infectés par le VIH diffère de celle des patients mono-infectés, l'évolution vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC étant plus rapides [64, 65]. Ainsi, dans certaines cohortes, les maladies hépatiques représentent la principale cause de décès, devant les complications infectieuses, tumorales et/ou vasculaires.

Dans ce contexte, la transplantation hépatique est le seul traitement des patients ayant une maladie hépatique mettant en jeu leur pronostic vital. La transplantation hépatique est devenue possible chez ces patients dans les années 2000, lorsque les traitements antirétroviraux ont permis un contrôle immunologique compatible avec l'administration de traitements immunosuppresseurs au long cours [64-66].

Ainsi, le nombre de patients infectés par le VIH nouvellement inscrits sur liste de transplantation hépatique en France varie de 30 à 48 par an depuis 2003 (2 à 4 % des nouveaux inscrits). La majorité d'entre eux sont inscrits en Île-de-France. Sur la période 2002-2012, 65,5 % étaient inscrits pour cirrhose secondaire à une infection par le VHB, le VHC ou le VHD, 4,1 % pour une défaillance hépatique aiguë, 6,4 % pour une retransplantation élective ou non et 15,6 % pour CHC. Une tendance à la hausse du taux d'inscription pour CHC (de 5 à 12 % en 10 ans) et une baisse de l'indication pour cirrhose de l'ordre de 80 à 60 % ont été notées durant cette période.

En moyenne 78,3 % [64,5-92,7 %] sont co-infectés par le VHC, 21,2 % [9,8 % à 33,3 %] sont co-infectés par le VHB et 11 % [3 à 19 %] sont co-infectés par le VHC et le VHB.

### Indications

La transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients ayant une cirrhose menaçant le pronostic vital dans les deux à trois ans et une infection à VIH contrôlée. L'infection à VIH est considérée contrôlée si la charge virale est indétectable sous antirétroviraux. Les patients ayant un taux de CD4 < 150/μl et/ou ayant eu un événement classant Sida sont habituellement contre-indiqués pour la transplantation hépatique. Quelques exceptions sont cependant possibles. Certains patients ayant une infection à VIH contrôlée avec des taux de CD4 < 150/μl (ce qui est fréquemment le cas chez les patients cirrhotiques ou sous interféron) ou ayant eu un événement classant Sida avant les antirétroviraux et réversible sous antirétroviraux, avec une immunité reconstituée, peuvent ainsi être considérés pour une transplantation hépatique.

Comme en cas de mono-infection, les patients doivent avoir une bonne compliance. Les patients ayant une toxicomanie active ou un alcoolisme actif ne sont pas considérés pour la transplantation. Un traitement substitutif aux opiacés ne constitue pas une

contre-indication. Il est particulièrement important que les patients candidats à la transplantation adhèrent au projet, notamment les patients infectés par le VHC pour lesquels des biopsies hépatiques et un traitement antiviral seront nécessaires après la transplantation [66].

### **Interactions entre les antirétroviraux et les inhibiteurs de la calcineurine**

Il existe une interaction forte entre les antiprotéases anti-VIH et les anticalcineurines (tacrolimus et ciclosporine), en raison d'un blocage du cytochrome P450 par les antiprotéases anti-VHC, qui est responsable d'un risque de surdosage de tacrolimus ou de ciclosporine. Cela nécessite un suivi rigoureux des concentrations sériques des anticalcineurines pour éviter des accidents de néphrotoxicité ou de neurotoxicité. L'emploi de faibles doses d'anticalcineurines, prescrites à des intervalles élargis pour éviter cette toxicité, fait courir un risque de sous-exposition aux anticalcineurines et de rejet de greffe.

L'interaction avec les anticalcineurines et les agents antiviraux directs anti-VHC récemment développés existe, mais est nettement moindre.

### **Toxicité mitochondriale des antirétroviraux**

Les analogues nucléosidiques anti-VIH peuvent altérer l'ADN polymérase mitochondriale et diminuer ainsi le contenu en ADN des mitochondries. Ils affectent la chaîne respiratoire mitochondriale et peuvent être responsable de stéatose microvésiculaire, de pancréatite et d'acidose lactique. L'hépatotoxicité pourrait être augmentée en présence du VHC, par des mécanismes inconnus. En effet, chez les patients transplantés pour une infection à VIH et recevant des antirétroviraux, il a été noté que la survenue de stéatose microvésiculaire, témoignant souvent d'une atteinte mitochondriale, était plus fréquente chez les patients ayant une réinfection du greffon par le VHC que chez ceux n'ayant pas d'infection par le VHC (par exemple ceux transplantés pour une co-infection VIH-VHB) [67].

### **Risque de progression de l'infection à VIH après la transplantation**

La transplantation hépatique ne semble pas entraîner d'accélération de l'infection à VIH. Le taux des CD4 reste stable, la charge virale VIH reste indétectable ou faible sous traitement par les antirétroviraux et il ne semble pas y avoir davantage d'infections opportunistes. Le risque de lymphome ne semble pas augmenté. L'état général des patients peut s'améliorer de façon spectaculaire [68].

### **Transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHB**

Avant la transplantation, il existe un risque de persistance de la réplication virale B chez les patients ayant reçu de la lamivudine, par émergence d'une mutation. Il est essentiel que la réplication virale B soit contrôlée avant la transplantation. Dans ce but, il faut éviter l'emploi de la lamivudine sans autre agent anti-VHB chez les patients infectés VIH-VHB, car le risque d'échappement au VHB est de quasi constant à 4 ans. En cas d'échappement à la lamivudine, il faudra adjoindre le ténofovir qui est efficace sur le VHB mutant résistant à la lamivudine.

Actuellement, la recommandation est de traiter les patients VIH-VHB par l'association emtricitabine-ténofovir (en un comprimé) ou lamivudine-ténofovir. Ces molécules sont efficaces à la fois sur le VIH et le VHB et leur combinaison pourrait diminuer le risque de résistance au VHB. Après la transplantation, il est possible de contrôler la réinfection virale B du greffon par l'administration combinée d'HBIG et d'antiviraux actifs sur le VIH et le VHB. L'association ténofovir-emtricitabine est de ce fait privilégiée.

Cette prophylaxie combinée post-transplantation permet de diminuer le risque de récurrence virale B à moins de 10 % et d'obtenir des survies similaires à celles des populations mono-infectées par le VHB, c'est-à-dire 80 à 90 % à 5 ans avec une excellente qualité de vie [66, 69, 70].

### **Transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC**

Elle représente actuellement un problème majeur, en raison de la fréquence de la co-infection VIH/VHC et beaucoup de ces patients co-infectés ont une cirrhose à un stade avancé. Avant la transplantation, le risque de progression de la cirrhose est particulièrement élevé [64, 65]. Le problème principal est celui de la réinfection virale C après la transplantation, car il est admis que la récurrence virale C est plus sévère chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC. Vingt pour cent des patients font une hépatite fibrosante cholestatique et la plupart ont un stade F2 de fibrose dès la deuxième année suivant la transplantation. À 5 ans, le risque d'évolution vers la cirrhose est élevé et la survie varie entre 40 et 60 % selon les équipes [68, 71, 72].

Des facteurs de mauvais pronostic après transplantation ont été identifiés : un taux de CD4 bas avant transplantation, un score de MELD élevé, une dénutrition, la survenue d'une hépatite fibrosante cholestatique [73], une charge virale post-transplantation élevée, la survenue d'infections après transplantation, l'utilisation de greffons provenant de donneurs infectés par le VHC et la double transplantation foie-rein.

En cas de réinfection du greffon par le VHC, les essais de traitements par interféron pégylé-ribavirine sont majoritairement des échecs. L'équipe de l'hôpital Paul Brousse a rapporté des taux de réponse virologique soutenue de seulement 16 % et un taux très élevé d'arrêt de traitement par intolérance [74]. Récemment, un cas de RVS sous trithérapie incluant le télaprévir a été rapporté [75]. L'avenir est aux nouveaux traitements antiviraux. Pour que l'activité de transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH/VHC se développe, il est important que les résultats s'améliorent. Il est donc essentiel de mettre en place des stratégies de traitement utilisant les nouveaux agents antiviraux directs. Le contrôle de l'infection virale C permettra de faire que les résultats soient proches de ceux observés chez les patients co-infectés VIH/VHB.

## **La transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire**

### **Données épidémiologiques**

La transplantation hépatique est considérée comme le meilleur traitement du CHC car très satisfaisant sur le plan carcinologique, éliminant à la fois la tumeur et l'état pré-neoplasique que constitue la cirrhose. Au cours de la dernière décennie, la transplantation hépatique pour CHC est passée du stade d'indication presque marginale au stade d'indication majeure, cela à l'échelon français et mondial. La transplantation hépatique pour CHC représentait 13 % des indications en 2002. Elle concerne depuis 2008 25 % à 27 % des patients inscrits en liste d'attente [2] et 34 % des nouveaux inscrits en 2012. Parmi les nouveaux inscrits en 2012, 60 % avaient un diagnostic principal ou associé de cirrhose alcoolique, 35 % un diagnostic principal ou associé de cirrhose virale C et 11 % avaient un diagnostic principal et associé de cirrhose virale C et alcoolique.

Cette évolution épidémiologique sans précédent est en relation avec plusieurs facteurs :

- l'épidémiologie de l'infection virale C et ses conséquences directes sur l'incidence du CHC et sur la mortalité par CHC [76, 77]. Le nombre de patients infectés par le VHC décédant annuellement par CHC a doublé entre 2004 et 2011, passant de 335 à 639 [77] et le nombre de patients transplantés pour un CHC lié à une infection virale C a été multiplié par 14 entre 2000 et 2012 (*Figure 3*). Quarante pour cent des candidats à la transplantation pour CHC sont actuellement porteurs chroniques du VHC ;
- la politique systématique de dépistage du CHC chez les patients atteints de cirrhose, qui permet de diagnostiquer les tumeurs à un stade encore accessible à la transplantation ;
- la meilleure définition, à la fin des années 1990, des candidats à la transplantation pour CHC à faible risque de récurrence [78].

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que la cirrhose virale C sans CHC, qui représentait 16 % des indications de transplantation au début des années 2000 et concernait plus de 80 % des patients porteurs chroniques du VHC, ne représente plus actuellement que 9,5 % des indications de transplantation [2] et 50 % des indications chez les porteurs chroniques du VHC [2] (*Figure 3*) (les 50 autres pour cent correspondant à des patients transplantés pour CHC). En 10 ans, il est donc apparu, chez les sujets infectés par le VHC, une bascule des indications de transplantation de la cirrhose décompensée vers le CHC. Ce phénomène est également observé aux États-Unis [4] et en Europe [79]. Les patients co-infectés VIH-VHC et ayant un CHC semblent avoir un pronostic voisin de celui des patients mono-infectés après transplantation, mais un plus grand risque de sortie de liste d'attente pour progression du CHC [80].

### **Critères de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire**

L'indication de transplantation hépatique pour CHC sur cirrhose virale ne présente pas de spécificité particulière. Comme pour tout CHC, les candidats à la transplantation pour CHC lié à une hépatopathie C sont sélectionnés sur un risque attendu de récurrence tumorale post-transplantation faible, voisin de 10-15 %. Le programme français de transplantation hépatique n'a cependant jamais complètement adopté les critères de Milan pour la sélection des patients avec CHC, critères qui tiennent compte de la taille et du nombre de nodules, largement validés à l'échelle mondiale [78]. Sur la période 2008-2009, 38 % des patients inscrits sur liste d'attente pour CHC en France étaient en dehors des critères de Milan.

En revanche, deux particularités doivent être prises en compte dans la gestion de cette indication : la possibilité d'un traitement antiviral C efficace avant la transplantation (*cf. supra*) et l'impact des données épidémiologiques. Les données épidémiologiques ont eu un impact majeur sur l'activité de transplantation hépatique en France. L'augmentation rapide des indications de transplantation pour CHC, satellite de l'épidémie virale C, a induit une compétition directe et croissante pour l'accès à la transplantation entre les patients inscrits sur liste pour CHC et ceux inscrits pour cirrhose décompensée. Des règles spécifiques d'attribution des greffons ont donc été définies pour les patients inscrits pour CHC dans le cadre du score national d'attribution des greffons hépatiques adopté en 2007 par l'ABM. L'objectif de ces règles est de tendre vers une équité d'accès à la transplantation entre les patients inscrits pour cirrhose décompensée et ceux inscrits pour CHC (qui sont desservis par le score MELD). Ces règles sont prévues pour permettre l'accès à



la transplantation des patients inscrits pour CHC dans un délai de 9 à 15 mois, avec une probabilité de sortie de liste pour décès ou progression tumorale de 10-12 %. Des règles restrictives d'indications de transplantation pour CHC ont été également adoptées en janvier 2013 à la demande des professionnels par l'Agence de la biomédecine pour limiter la transplantation chez les malades à haut risque de récurrence. La sélection des patients inscrits pour CHC repose donc depuis 2013 en France sur le score « alpha-fœtoprotéine (AFP) » qui prend en compte la taille, le nombre des lésions, mais aussi la valeur de l'alpha-fœtoprotéine à l'inscription et durant la phase d'attente [81]. Seuls les patients ayant un CHC de plus de 2 cm et un score AFP  $\leq 2$  sont candidats à la transplantation.

## Résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire

La survie après transplantation pour CHC en France est de 67 % à 5 ans [2] toutes indications confondues, de 66 % après transplantation pour CHC sur cirrhose virale C, paradoxalement supérieure à la survie de 63 % après transplantation pour cirrhose virale C sans CHC (source : ABM).

## Qualité de vie et transplantation

### Avant la transplantation

Beaucoup de candidats à la transplantation sont orientés tardivement vers les centres de transplantation. Une prise en charge tardive rend souvent plus difficile un accompagnement et une éducation thérapeutique du patient lors la période qui précède la transplantation et cela pourra avoir un impact négatif dans la période péri-opératoire et les suites de la transplantation. La préparation du patient est indispensable et il est nécessaire d'accompagner le patient tout au long du processus, de l'annonce de la transplantation à son acceptation, des examens pré-transplantation à l'inscription sur la liste d'attente, de la préparation sociale, familiale et psychologique à l'intervention et de l'appel au bloc opératoire. Malgré les efforts et la disponibilité des coordinations de transplantation, cette prise en charge n'a pas toujours les moyens pour optimiser les chances de réussite de la transplantation, de rendre le patient acteur de sa vie, de lui permettre de d'avoir une hygiène de vie optimale, de l'engager, le cas échéant, à un sevrage du tabac, de l'alcool ou d'autres produits addictifs et de préparer sa vie après la transplantation.

### Avant, pendant et après la transplantation

Un soutien psychologique est une nécessité avant, pendant et après la transplantation. Il doit pouvoir être proposé systématiquement et requiert les moyens en personnel soignant dédié et en adéquation avec la file active du centre de transplantation. Il en est de même pour l'éducation thérapeutique du patient qui, faute de moyens, est loin d'exister dans tous les centres. Les équipes doivent pouvoir bénéficier d'outils tels que brochures, didacticiels et autres supports, afin de faciliter l'accompagnement tout au long de la filière de soin. Un observatoire des transplantés est une aide évidente pour chaque centre de transplantation, outil partagé par chacun d'eux. Il devrait distinctement concerner les trois temps (pré, per et post- transplantation).

Les spécialistes ont recours à plusieurs modèles d'évaluation de la qualité de vie ou ont créé leur propre modèle. La définition d'un modèle national partagé et partageable serait souhaitable. Les travaux de Karam [82] pourraient servir de première base. Selon ces travaux, le concept de qualité de vie lié à l'état de santé doit être amélioré et d'autres

instruments de mesure de la qualité de vie des transplantés doivent être développés et évalués. La mise à disposition et le recours à des questionnaires génériques, associés à des questionnaires spécifiques aux transplantés, permettraient des comparaisons avec d'autres types de transplantation (cœur, rein), et ce en regard des normes de la population générale. Les indicateurs se recoupent le plus souvent, mais ne sont pas toujours de même nature. La sexualité reste souvent absente des grilles existantes. Les travaux de Burra et Germani présentés à la réunion de l'AASLD de 2013 en ont souligné l'importance [83].

Des adaptations en fonction des profils de patients (cirrhose virale, cirrhose alcoolique, co-infection...) restent à définir. Chaque centre a plus couramment recours à une grille d'adhésion thérapeutique, couvrant trois dimensions : l'adhésion aux traitements, l'adhésion au suivi médical et au rendez-vous et les comportements face à l'alcool et autres addictions licites ou illicites. Les instruments de mesure de la qualité de vie et les grilles d'adhésion thérapeutique doivent être associés pour pouvoir être recoupés. L'accès à ces outils ne doit pas être réservé au seul corps médical. Les transplantés doivent pouvoir y accéder.

### Après la transplantation

La survie après transplantation hépatique n'a fait qu'augmenter au fil des années. Cependant, la qualité de la survie des patients à long terme est essentielle. Les transplantés sont souvent démunis face aux difficultés qu'ils rencontrent, aux aléas post-transplantation et aux conséquences de leur traitement. Il conviendrait de donner aux patients les moyens de mieux appréhender les difficultés qu'ils pourraient rencontrer. L'éducation thérapeutique du patient au cours de la période qui suit la transplantation pourrait remplir ce rôle. Les attentes précédant les rendez-vous et les examens pourraient être mises à profit, en mettant en place des mini-groupes de paroles permettant partages, soutien, échanges d'expériences et informations.

Enfin, une stimulation pourrait s'appuyer sur des instruments sportifs comme le rameur ou le vélo en salle, des pratiques somatiques, telle que le Feldenkrais, ou encore le Qi Gong et la sophrologie ou la méditation [84], en fonction des opportunités et de l'environnement des centres. Une expérimentation pilote permettrait d'en évaluer la pertinence et l'efficacité. Les services médico-sociaux doivent être à même de pouvoir pallier les contraintes de l'isolement social ou familial des transplantés.

### Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C

#### Points-clés

1. Les infections à VHB et à VHC compliquées de cirrhose et/ou de carcinome hépatocellulaire représentent un tiers des indications de transplantation hépatique en France.
2. L'accès à la transplantation est conditionné par le score MELD chez les patients ayant une cirrhose et par le score alpha-fœtoprotéine (AFP) chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire. La priorité est donnée aux patients les plus graves, ceux qui ont un risque de mortalité à court terme.
3. Chez les patients transplantés, en l'absence de prophylaxie efficace (possible pour le VHB et en évaluation avec les nouveaux agents antiviraux pour le VHC), la

récidive virale est constante et responsable d'une diminution de survie des patients et des greffons.

4. Chez les patients transplantés pour une maladie du foie liée au VHB, afin d'éviter la récurrence de l'infection sur le greffon, il faut : (a) avant la transplantation, obtenir une négativation de la charge virale en utilisant les analogues nucléos(t)idiques de dernière génération (entécavir ou ténofovir) et (b) après la transplantation, proposer l'association d'immunoglobulines anti-HBs et d'un analogue nucléos(t)idique, cette combinaison coûteuse devant être, en l'état actuel des connaissances, maintenue à vie.
5. Chez les patients transplantés pour une maladie du foie liée au VHC, il faut essayer d'éradiquer le virus avant la transplantation. Les modalités du traitement dépendent de la gravité de la cirrhose. Les résultats des associations des nouveaux agents antiviraux directs sont prometteurs.
6. Après transplantation pour une maladie du foie liée au VHC, le traitement préventif de la récurrence devrait bénéficier de l'arrivée des nouveaux agents antiviraux directs. Leurs modalités d'emploi sont toutefois à préciser.
7. Après transplantation pour une maladie du foie liée au VHC, un traitement curatif doit être proposé, à partir du sixième mois post-transplantation, chez les patients ayant une hépatite fibrosante cholestatique ou une hépatite chronique associée à un score de fibrose  $\geq$  F2, la vitesse de progression de la fibrose étant augmentée chez ces patients immunodéprimés. La bithérapie interféron pégylé-ribavirine a donné des résultats décevants. Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, la trithérapie incluant le bocéprévir ou le télaprévir a donné des résultats sensiblement meilleurs, mais ses effets indésirables et les interactions avec les médicaments immunosuppresseurs en limitent l'utilisation. Les résultats des associations des nouveaux agents antiviraux directs semblent très prometteurs.
8. La transplantation hépatique peut être proposée aux patients co-infectés VIH-VHB ou VIH-VHC. La transplantation ne peut être réalisée que si l'infection à VIH est contrôlée. Les interactions entre médicaments antirétroviraux et immunosuppresseurs doivent être anticipées. Les résultats de la transplantation hépatique pour une co-infection VIH-VHB sont identiques à ceux de la transplantation pour une mono-infection à VHB. Les résultats de la transplantation hépatique pour une co-infection VIH-VHC sont moins bons que ceux de la transplantation pour une mono-infection à VHC, en raison de la plus grande gravité des patients au moment de la transplantation et de la sévérité accrue de la récurrence de l'infection à VHC.

### *Recommandations*

1. **Réévaluer les modalités de la prévention de la récurrence de l'infection par le VHB.** Des études sont nécessaires pour identifier les patients chez lesquels les immunoglobulines anti-HBs pourraient être arrêtées, avec le maintien des analogues nucléos(t)idiques, et les patients chez lesquels tous les traitements à visée prophylactique pourraient être interrompus.
2. **Proposer une évaluation annuelle de la fibrose hépatique après transplantation hépatique pour infection par le VHC.** La place des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose après la transplantation doit être mieux étudiée.

3. **Préciser l'impact des comorbidités**, notamment du syndrome métabolique, sur la sévérité de la récurrence de l'infection par le VHC.
4. **Évaluer l'efficacité et la tolérance des nouveaux agents antiviraux directs** chez les patients infectés par le VHC, avant et après la transplantation. Ces patients sont concernés en priorité par les études thérapeutiques, en raison de la sévérité de l'atteinte hépatique. L'inclusion de ces patients dans des cohortes multicentriques doit être encouragée.
5. **Réévaluer les critères d'attribution des greffons chez les patients co-infectés VIH-VHC**, en tenant compte de la singularité de l'évolution de l'infection par le VHC chez ces patients, à la fois plus rapide et plus sévère.

### Liver transplantation and HBV and HCV infections

#### *Key points*

1. HBV and HCV infections complicated by cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma represent one third of all indications for liver transplantation in France.
2. Access to liver transplantation is dependent upon the MELD score in patients with cirrhosis and the alpha-fetoprotein (AFP) score in patients with hepatocellular carcinoma. The most severely ill patients are given the priority, those with a short-term risk of death.
3. In the absence of effective prophylaxis in transplanted patients (possible for HBV and being evaluated with new antiviral agents for HCV), viral recurrence occurs in all cases and reduces survival in transplant patients.
4. To prevent recurrence in patients who are transplanted for HBV related liver disease: (a) a negative viral load must be obtained before transplantation using the most recent nucleos(t)ide analogues (entecavir or tenofovir), and (b) after transplantation, a combination of anti-HBs immunoglobulins and a nucleos(t)ide analogue should be proposed.
5. In patients transplanted for HCV-related liver diseases, if possible the virus should be eradicated before transplantation. Results on a combination of new direct acting antivirals are promising.
6. After transplantation for HCV-related liver disease, treatment to prevent recurrence should benefit from new direct acting antivirals. Their use must be defined in this setting.
7. After transplantation for HCV-related liver disease, curative treatment should be proposed six months after transplantation, in patients with fibrosing cholestatic hepatitis or chronic hepatitis associated with a fibrosis score of  $\geq$  F2 as the progression of fibrosis is more rapid in immunodeficient patients. The results of association pegylated interferon-ribavirin were disappointing. Although results with triple therapy with boceprevir or telaprevir seem to be better in patients with HCV genotype 1 the adverse effects and interactions with immune suppressant drugs limit the use of this combination. The results of combinations of new direct acting antivirals are very promising.

8. Liver transplantation can be proposed to patients with HIV-HBV or HIV-HCV co-infection. Transplantation cannot be performed unless the HIV infection is controlled. Interactions between antivirals and immunosuppressants should be expected. The results of liver transplantation for HIV-HBV co-infection are identical to that for HBV infection alone. The results of liver transplantation in HIV-HCV co-infection are not as good as in HCV infection alone because the former patients are in more severe condition when they undergo transplantation and because of the increased severity of recurrent HCV.

### **Recommendations**

1. **Reevaluate the prevention of recurrent HBV infection.** Studies are needed to identify patients who can stop anti-HBs immunoglobulins, while maintaining nucleos(t)ide analogues and patients who can stop all prophylaxis treatments.
2. **Propose a yearly evaluation of fibrosis after liver transplantation for HCV-related liver disease.** Non-invasive tests to evaluate fibrosis after transplantation should be further studied.
3. **Define the influence of comorbidities**, in particular the metabolic syndrome, on the severity of recurrent HCV infection.
4. **Evaluate the efficacy of new direct acting antivirals** in patients infected with HCV before and after transplantation. These patients should have priority in therapeutic studies because of the severity of liver disease. Inclusion of these patients in multicenter cohorts should be encouraged.
5. **Re-evaluate the distribution of liver grafts in patients with HIV-HCV coinfection** taking into account the specific progression of HCV in these patients, which is both rapid and severe.

### **Références**

1. Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG, Rolles K, Otte JB, Ringe B, *et al.* Hepatic transplantation in Europe: first report of the European liver transplantation registry. *Lancet* 1987 ; 2 : 674-6.
2. Agence de la biomédecine. Rapport annuel, 2012.
3. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment of hepatitis C infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-85.
4. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, Therneau TM, Edwards E, Hindman AA, *et al.* Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1680-6.
5. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, *et al.* Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 287-96.
6. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, *et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1842-1847.
7. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, *et al.* Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998 ; 27 : 213-22.
8. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 716-32.

9. Brind A, Jiang J, Samuel D, Gigou M, Féray C, Bréchet C, *et al.* Evidence for selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 228-35.
10. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, *et al.* Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 402-9.
11. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1189-97.
12. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebah M, Roche B, Fallot G, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1890-9.
13. Chun J, Kim W, Kim BG, Lee KL, Suh KS, Yi NJ, *et al.* High viremia, prolonged lamivudine therapy and recurrent hepatocellular carcinoma predict posttransplant hepatitis B recurrence. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1649-59.
14. Saab S, Yeganeh M, Nguyen K, Durazo F, Han S, Yersiz H, *et al.* Recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B reinfection in hepatitis B surface antigen-positive patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009 ; 15 : 1525-34.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
16. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001 ; 34 : 411-6.
17. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, *et al.* Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011 ; 54 : 91-100.
18. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011 ; 53 : 62-72.
19. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, *et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 176-82.
20. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, *et al.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 719-27.
21. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011 ; 31 : 104-10.
22. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, *et al.* Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 349-60.
23. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000 ; 32 : 1189-95.
24. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, *et al.* A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001 ; 33 : 424-32.
25. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O'Donnell K, *et al.* High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 715-21.

26. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, *et al.* Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1212-9.
27. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, *et al.* Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 931-7.
28. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 353-62.
29. Roche B, Féray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, *et al.* HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003 ; 38 : 86-95.
30. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 1137-44.
31. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, *et al.* Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007 ; 84 : 650-4.
32. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1460-6.
33. Gane E, Patterson S, Strasser S, McCaughan G, Angus P. Combination lamivudine plus adefovir without HBIG is safe and effective prophylaxis against HBV recurrence in HBsAg+ liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 268-74.
34. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, *et al.* Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 594-601.
35. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tariciotti L, Ciotti M, *et al.* Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 587-93.
36. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in Delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 245-55.
37. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, *et al.* Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995 ; 21 : 333-9.
38. Smedile A, Casey JL, Cote PJ, Durazzo M, Lavezzo B, Purcell RH, *et al.* Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1723-9.
39. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, *et al.* Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 32 : 852-8.
40. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : S36-44.
41. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, *et al.* Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 ; 37 : 347-52.
42. Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat* 2007 ; 14 : 89-96.

43. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 1028-41.
44. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, *et al.* Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002 ; 36 : 202-10.
45. Rabie R, Mumtaz K, Renner EL. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 36-48.
46. 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 : 255-62.
47. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo DR, Brown RS, Saab S, *et al.* A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation *Hepatology* 2013 ; 57 : 1752-62.
48. Carrion JA, Martínez-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 : 719-28.
49. Curry MP, Forns X, Chong RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, *et al.* Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 213A.
50. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, *et al.* Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 118-24.
51. Féray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, *et al.* An open trial of interferon alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1084-9.
52. Samuel D, Bizollon T, Féray 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 : 642-50.
53. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 274-87.
54. Roche B, Sebah 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 : 1766-77.
55. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C, *et al.* Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFN alpha-2a plus ribavirin. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 564-71.
56. Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noel C Bonhomme-Faivre L, *et al.* Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 5728-34.
57. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radennes S, *et al.* Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 78-86.
58. Charlton MA, Gane E, Manns M, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo P, *et al.* *Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study.* Washington, USA : 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases (AASLD), November 1-5, 2013, abstract LB2.



59. Fontana R J, Hughes E A, Appelman H, Hindes R, Dimitrova D, Bifano M. Case report of successful peginterferon, ribavirin, and daclatasvir therapy for recurrent cholestatic hepatitis C after liver retransplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 1053-9.
60. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, *et al.* Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 1601-5.
61. McCaughan GW. New therapies against HCV: expected risks and challenges associated with their use in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1361-7.
62. Andres A, Gerstel E, Combescore C, Asthana S, Merani S, Majno P, *et al.* A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation* 2012 ; 93 : 717-22.
63. Carrion JA, Navasa M, Forns X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 962-70.
64. Joshi S, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011 ; 17 : 65-76.
65. Pineda JA, Romero-Gomez M, Dfaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005 ; 41 : 779-89.
66. Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallée JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008 ; 48 : 697-707.
67. Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Féray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, *et al.* Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 341-9.
68. Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebahg M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, *et al.* Liver transplantation in HIV-HCV and HIV-HBV coinfecting patients: a large experience in a single centre. *Hepatology* 2008 ; 47 : 407-17.
69. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombès A, Jardel C, *et al.* Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009 ; 23 : 1069-76.
70. Terrault N, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. *Liver Transplant* 2006 ; 12 : 801-7.
71. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, *et al.* Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1866-76.
72. Terrault N, Roland M, Schiano T, Dove L, Wong M, Poordad F, *et al.* Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 716-26.
73. Antonini TM, Sebahg M, Roque-Afonso AM, Teicher E, Roche B, Sobesky R, *et al.* Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV coinfecting transplant patients-usefulness of early markers after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 1686-95.
74. Duclos-Vallée JC, Tateo MG, Teicher E, Roque-Afonso AM, Sebahg M, Antonini TM, *et al.* Results of liver transplantation in a large cohort of more than 100 HIV infected patients. A monocentric experience. *Hepatology* 2011 ; 54 : 66A.
75. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukoba S, Sebahg M, Coilly A, *et al.* Successful anti-hepatitis C therapy with telaprevir in an HIV/hepatitis C virus coinfecting patient with a severe recurrence of hepatitis C virus infection on the liver graft. *AIDS* 2013 ; 27 : 2655-7.

76. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, *et al.* Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-83.
77. Septfonds A. *Prévalence hospitalière des hépatites B et C chroniques et mortalité associée en France entre 2004-2011. Données du PMSI.* Saint-Maurice : InVS, 2012.
78. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 693-9.
79. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady JO, Mirza D, Klempnauer J, *et al.* Evolutions of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European liver transplant registry (ELTR). *J Hepatol* 2012 ; 57 : 675-88.
80. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2011 ; 53 : 475-82.
81. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation French study group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 986-94.
82. Karam V. La qualité de vie du transplanté. *Le Courrier de la Transplantation* 2012.
83. Burra P, Germani G. Long-term quality of life for transplant recipients. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : S40-3.
84. Kabat Zinn J. *L'éveil des sens : vivre l'instant présent grâce à la pleine conscience.* Paris, Éditions Les Arènes, 2009.