

Quelles recommandations de prise en charge en cas d'échec ? La transplantation hépatique est-elle possible chez les patients co-infectés par le VIH et VHC

Daniel Vittecoq, Hôpital Paul Brousse (Villejuif)

« La transplantation hépatique est-elle possible chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC ? » Le choix de ce titre est volontairement provocateur. Il entend souligner le peu de recul dont nous disposons concernant les transplantations hépatiques des personnes co-infectées par le VIH et les virus des hépatites C ou B.

Situation de besoin

Les besoins en foies, et plus largement en viscères, pour transplantation sont en constante augmentation. En revanche, la mortalité par accident sur la voie publique – grande pourvoyeuse de viscères – est en constante diminution et les campagnes d'information sur le don ne semblent guère avoir d'impact positif.

Compte tenu des limites actuelles de la thérapeutique anti-VHC, l'inadéquation entre les besoins et la disponibilité des organes est une problématique croissante dans le cadre de l'hépatite C.

La transplantation hépatique chez les patients VIH +

La question de la transplantation hépatique chez les patients VIH+ n'est pas nouvelle. A l'hôpital Paul Brousse, de 1985 à 1987, des transplantations ont été effectuées chez des patients VIH + présentant, non pas une hépatite C puisque le VHC n'était pas connu à l'époque, mais des cirrhoses alcooliques ou différentes maladies hépatiques. La proportion de décès en post-transplantation était importante. De cette expérience et de quelques autres, la conférence de consensus de 1993 devait déduire que :

- l'existence d'un sida est une contre-indication absolue à la transplantation hépatique ;
- la présence d'une sérologie VIH en l'absence de sida est une contre-indication relative à la transplantation hépatique à étudier au cas par cas.

Puis il y eût, de 1995 à 2000, l'expérience du King's College⁽¹⁾ : 5 transplantations de patients VIH+ furent réalisées, 3 décès furent observés. Le pronostic après transplantation demeurait sombre.

C'est à partir de 1998 que le Centre Hépato Biliaire et l'Unité des Maladies infectieuses de l'Hôpital Paul Brousse, sous l'impulsion du Pr Henri Bismuth, ont décidé de reprendre la réflexion générale sur la transplantation des personnes infectées par le VIH. Tous les points posant difficulté dans ce contexte ont été réévalués avec méthode et obstination :

impact du déficit immunitaire du candidat transplanté, de la réplication VIH, des interactions médicamenteuses, de la toxicité des antirétroviraux sur le greffon ou encore risque de rechute de l'hépatite C...

Entre décembre 1999 et novembre 2002, neuf patients ont été transplantés à Paul Brousse. Ces 9 transplantations ont permis une évaluation pragmatique, qui a abouti à l'élaboration du protocole THEVIC, soutenu par l'ANRS.

Les indications de la transplantation

Aujourd'hui, les indications de la transplantation sont :

- une cirrhose clinique décompensée : ascite décompensée, ou surtout infectée, encéphalopathie, hémorragies par rupture de varices oesophagiennes, hépatocarcinome. On ne transpose pas un patient présentant « seulement » une cirrhose histologique (A4/F4), car nous savons que ces patients peuvent être stabilisés pendant de nombreuses années, voire de façon définitive, grâce à une bonne hygiène de vie (arrêt de l'alcoolisation) et grâce, particulièrement, à un contrôle durable de la réplication du VIH ;
- une insuffisance hépatique se manifestant par une fonction hépatique très perturbée. Rappelons que celle-ci est surtout appréciée par le taux de prothrombine et de facteur V ou le dosage de l'albumine et non par le seul dosage des transaminases qui n'est pas un reflet de la fonction hépatique.

Entrent dans le protocole THEVIC, les patients :

- n'ayant pas d'antécédents d'infections opportunistes majeures ;
- dont la charge virale est indétectable (inférieure à 400 copies/mL) ;
- dont le taux de CD 4 est supérieur à 150/mm³. Auparavant, le seuil était fixé à 200.

Pour chaque patient candidat à la transplantation, il est effectué une évaluation très rigoureuse des ressources potentielles en antirétroviraux, afin de ne pas se retrouver, après la transplantation, dans une situation de sauvetage thérapeutique.

Les différents types de transplantations

Trois types de transplantations sont possibles :

- la transplantation à donneur cadavérique (essentiellement issu des accidents de la voie publique) ;
- la transplantation domino : on transplante le foie d'une personne souffrant d'amylose. L'amylose est une pathologie qui se caractérise par l'hyperproduction hépatique d'une substance amyloïde entraînant des complications viscérales, rénales et neurologiques. Quand le patient est à un stade très grave de la maladie, il faut effectuer une transplantation pour retirer le foie malade et en greffer un nouveau. Ce foie malade peut être utilisé pour une transplantation dans le cadre d'un programme approuvé par l'Établissement Français des Greffes ;
- enfin, l'avenir de la transplantation hépatique – je précise bien hépatique car ce n'est pas possible pour la greffe cardiaque –, c'est la greffe à partir d'un donneur vivant. Une personne, le conjoint [depuis le récent vote de la Loi de Bioéthique, ndlr] ou un membre de la famille, peut donner la moitié de son foie, si les examens préalables confirment cette possibilité (absence de maladie sous-jacente, taille, anatomie et fonction du foie acceptables). En effet, le foie est un organe qui se régénère très facilement et en l'espace de 2 ou 3 semaines, la fonction hépatique du donneur est complètement restituée. Attention toutefois, ce type de transplantation n'est pas dénué de risque de mortalité pour le donneur.

Le conditionnement de la transplantation correspond à un traitement par immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, en association avec des corticoïdes). Dans THEVIC, tous les patients reçoivent la même prévention des infections opportunistes (Bactrim, Triflucan, anti-CMV).

Le délai d'attente après l'inscription sur la liste nationale est très long – de 6 mois à 1 an en général – et fonction des groupes sanguins des patients. Cette période d'attente est particulièrement difficile à vivre.

A ce jour, nous avons pratiqué un total de 24 transplantations: 3 pour des hépatites B, les 21 autres pour des hépatites C, 1 intervention était une transplantation foie-rein. Sur ces 24 transplantations, 3 décès sont à déplorer.

Réflexion sur la transplantation hépatique des patients VIH+

Depuis que nous avons repris cette réflexion en 1998, nous avons acquis des éléments de réponse aux nombreuses questions que nous nous posons.

1) Existe-t-il un risque d'accélération de la maladie VIH sous immunosuppresseurs ?

Aucun de nos patients transplantés – qui prenaient certes des prophylaxies – n'a développé d'infection opportuniste majeure. Une diminution du taux de CD4 est observée juste après l'intervention, mais la récupération est rapide. Avec le recul dont nous disposons actuellement, et qui demeure insuffisant je vous le concède, il n'y a pas d'aggravation du déficit immunitaire lié à la transplantation.

2) Existe-t-il un risque de récurrence virale grave sur le greffon ?

Cette question, qui me paraissait la plus simple initialement, est peut-être celle qui me semble aujourd'hui la plus compliquée. Tout d'abord, rappelons qu'il existe une différence radicale entre l'hépatite B et l'hépatite C, car les traitements sont beaucoup plus actifs sur l'hépatite B, et que l'utilisation des immunoglobulines anti-hépatite B permet d'effectuer une immunothérapie passive en post-transplantation. Pour les 3 patients atteints d'hépatite B que nous avons transplantés – dont une transplantation foie/rein –, la situation était presque strictement identique à celle de sujets VIH négatifs. Pour l'hépatite C, le problème est différent : tous les patients que nous avons transplantés étaient infectés par des virus de mauvais génotypes et en échec de traitement antérieur par peg-interféron (PEG-IFN)/ribavirine (RBV).

Deux exemples

- Chez la première patiente que nous avons transplantée (décembre 99), la charge virale VHC (génotype 1) n'a subi aucune modification et est restée élevée après l'intervention. Au bout d'un an, un traitement PEG-IFN/RBV est introduit et entraîne une baisse de l'ARN VHC plasmatique. Les transaminases retrouvent un niveau satisfaisant. Aujourd'hui, cette patiente se porte bien.
- L'histoire d'un patient transplanté en 2001 est moins réjouissante : en post-transplantation, la baisse des transaminases est immédiate, mais la charge virale VHC (génotype 1) ne bouge pas. Une remontée des transaminases nous amène à reprendre tardivement une bithérapie anti-VHC. Ce patient décède 2 ans après la transplantation.

3) Les interactions entre immunosuppresseurs et antiprotéases

La prise concomitante d'antiprotéases et d'immunosuppresseurs augmente significativement la durée d'élimination des immunosuppresseurs (métabolisme par le même cytochrome hépatique). Chez les personnes traitées par antiprotéases, des adaptations de la posologie des immunosuppresseurs sont donc nécessaires.

Deux exemples

- Un patient sous Rétrovir (zidovudine), Videx (didanosine), Epivir (lamivudine) : il est équilibré avec 0,5 mg de tacrolimus par jour, ce qui correspond à la dose habituelle pour un sujet transplanté. Nous décidons d'introduire une antiprotéase, le Viracept (nelfinavir) : la posologie de tacrolimus sera ramenée à 0,5 mg par semaine.
- Un patient sous Zerit (stavudine), Epivir (lamivudine), Sustiva (efavirenz) : il est équilibré avec 4 mg par jour de tacrolimus. A la suite d'un échappement virologique, il change de traitement pour Zerit, Epivir, Kaletra (lopinavir/r). La posologie de tacrolimus devient 0,5 mg tous les 10 jours. Il connaît une aggravation de sa situation hépatique et décide de faire une pause thérapeutique ; la posologie de tacrolimus

revient à 3 mg/j. Lorsqu'on réintroduit le Kaletra, la posologie de tacrolimus repasse à 0,5 mg tous les 10 jours.

Cet exercice d'adaptation de la posologie d'immunosuppresseur en fonction du traitement antirétroviral est un exercice qui demande de la discipline de la part du patient et une grande cohérence entre les équipes médicales.

En cas de mauvais ajustement, et de surdosage en tacrolimus, le risque est lié à la toxicité rénale du produit (insuffisance rénale). En cas de sous dosage, le risque majeur est d'observer un rejet de la greffe. La marge thérapeutique des immunosuppresseurs est donc très étroite. La compliance et l'éducation du patient sont absolument nécessaires. Il convient également d'éviter l'association de médicaments qui vont accentuer la confusion.

4) L'accumulation des médicaments et leur toxicité

Les traitements par analogues nucléosidiques (antirétroviraux et RBV) conduisent à terme à une déplétion en ADN mitochondrial, qui peut se traduire au niveau hépatique par une stéatose microvésiculaire, une cholestase diffuse ou focale. Les combinaisons d'antirétroviraux vont donc jouer un rôle dans l'hépatotoxicité post-greffe.

La Viramune (névirapine) étant connue pour entraîner des réactions immuno-allergiques, son utilisation chez les transplantés suscite toujours un peu d'inquiétude. Mais la patiente la plus anciennement transplantée est sous Viramune, et supporte bien son traitement.

Les antiprotéases montrent une hépatotoxicité qui augmente avec la durée du traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'interféron (IFN) spécifie que ce traitement est contre-indiqué chez les patients transplantés. Mais nous savons qu'il peut quand même être utilisé chez ces patients ; des études ont récemment montré le bénéfice de l'IFN en post-transplantation. Toutefois, des complications importantes peuvent survenir, notamment des ductopénies qui vont assombrir le pronostic du patient et mettre en jeu la survie du greffon.

5) Comment prévenir et prendre en compte les risques potentiels pour l'équipe soignante ?

La transplantation est un acte chirurgical qui dure de 12 à 16 heures et génère beaucoup de fatigue pour les soignants. Des risques d'accident existent.

Pour l'anecdote, les deux premières transplantations chez des patients VIH+ ont été réalisées par des chirurgiens ayant pris un traitement préventif, ce qui ne se fait plus aujourd'hui.

Les personnels, dûment informés, acceptent de prendre un risque ; en cas de besoin, un traitement préventif adapté au profil de résistances du patient est disponible au bloc opératoire.

6) Quel est le moment optimal pour un geste qui n'est pas encore optimal ?

Traiter « tôt » les patients dans un contexte de pénurie de greffons n'est pas chose facile ; traiter tard n'est clairement pas satisfaisant.

Le vrai problème réside peut-être dans les ressources thérapeutiques dont dispose le patient transplanté, souvent de génotype 1. En post-transplantation, il faudrait que celui-ci puisse encore avoir recours à des armes thérapeutiques efficaces contre le VHC.

Donc, les transplantations hépatiques sont-elles possibles chez les personnes co-infectées VIH/VHC? Oui, mais cela demeure un geste excessivement lourd, qui ne peut être banalisé. Enfin, la sélection des meilleurs « candidats », face au manque de greffons, est à ce jour particulièrement difficile. □

Note

(1) A. Prachalias, Transplantation, 2001 ; 72 : 1684.

Les questions de l'auditoire

Maxime Journiac (Sida Info Service, TRT-5, CHV) : *On dit souvent que les co-infectés arrivent à la greffe à un stade trop tardif. Je sais que vous avez une consultation de bilan préimplantatoire... Quel message peut-on donner par rapport à cette consultation ? Peut-on y aller « en prévision » ?*

Daniel Vittecoq : *Je le recommanderais effectivement, si le patient présente une maladie hépatique avancée histologiquement mais surtout si la cirrhose est déjà diagnostiquée. Pour se faire, dans un premier temps, le patient doit prendre rendez-vous avec le Centre Hépatobiliaire. Ainsi, un dossier sera ouvert qui pourra servir de référence s'il s'avère qu'il n'y a pas d'indication à la transplantation. Cela permet de prendre ses repères, et d'être moins pris au dépourvu, d'avoir avancé dans la démarche quand une indication de greffe sera posée. Cette démarche n'est pas originale. Elle est celle de tout candidat à la transplantation.*