



## La foi en la greffe

### LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

#### Paru dans...

Cet article est paru dans le Journal du sida n°193 (février 2007), rubrique Hépatites actualité

#### **La greffe de foie est maintenant le traitement reconnu des maladies du foie en stade terminal. Plus de 900 greffes de foie sont effectuées chaque année en France, 5 000 en Europe.**

L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (CHC) (1). La cirrhose décompensée ou le CHC liés au VHC constituent la 1<sup>re</sup> cause de transplantation hépatique (TH) aux Etats-Unis et en Europe. Le nombre actuel des TH en France est voisin de 900 par an (5 000 TH par an en Europe). Fin 2003, 57 655 greffes chez 51 580 malades ont été rapportées dans le registre européen. Parmi les indications de 1<sup>re</sup> greffe, les maladies chroniques du foie sont majoritaires (69 % des indications) : 58 % de cirrhoses et 11 % de cholestases chroniques. Les cirrhoses liées à l'alcool, au virus C et au virus B représentent 18 %, 14 % et 3 % des indications de TH. Les cancers 12 % (90 % de CHC). Les retransplantations environ 9 % (2).

#### **Donneur en mort encéphalique**

Habituellement, le prélèvement d'organe se fait sur des personnes en état de mort encéphalique, mais dont le cœur bat et chez lesquels une oxygénation pulmonaire est maintenue artificiellement. Lorsque le cœur de la personne décédée continue de battre de façon « réflexe » pour un temps, les organes restent irrigués avec du sang oxygéné et ne se détériorent pas, ce qui permet une transplantation efficace.

Les proches du défunt sont consultés avant le prélèvement : on leur explique le décès, ce qu'est la mort encéphalique, et on leur demande si la personne n'avait pas manifesté d'opposition de son vivant. Un délai « long » avant l'acte chirurgical de prélèvement est rendu possible par le fait que, si la personne est décédée, les organes (sauf le cerveau) restent physiologiquement fonctionnels quelques heures.

La loi exige dans ce contexte où le cœur continue de battre que le diagnostic de mort soit étayé par la preuve que le cerveau est détruit.

#### **Donneur « cœur arrêté »**

La technique dite « cœur arrêté » consiste à mettre en œuvre des moyens visant à éviter la détérioration des organes juste après le décès d'une personne dont le cœur ne bat plus. Trois étapes doivent se succéder rapidement.

1<sup>re</sup> étape : constater et affirmer le décès, les battements cardiaques ne reprennent pas malgré les manœuvres de réanimation. Cinq minutes d'absence d'activité cardiaque après une réanimation intensive dont la durée varie selon les circonstances (30 minutes environ) conduisent au diagnostic de mort de la personne.

2<sup>e</sup> étape : il faut immédiatement effectuer des gestes identiques à ceux de la réanimation, massage cardiaque et ventilation artificielle, non plus dans l'espoir d'une reprise de la vie, mais dans le but d'irriguer les organes avec du sang oxygéné en vue de leur conservation physiologique en cas de prélèvement. Le corps sur lequel on ne cesse de pratiquer ces manœuvres, est transporté rapidement à l'hôpital.

3<sup>e</sup> étape : on remplace le sang de la personne par un liquide glacé pour permettre un refroidissement aux vertus conservatrices, ou on met en place un système d'assistance circulatoire (circulation extracorporelle) qui permet de maintenir une circulation de sang oxygéné dans les organes. Il ne doit pas s'écouler plus d'1h30 entre la mise en place de la troisième étape et le prélèvement.

Depuis quelques années, plusieurs pays (Espagne, Royaume-Uni) ont réalisé les prélèvements sur des personnes décédées par arrêt cardiaque. Sous certaines conditions techniques, les résultats sont équivalents. La réglementation française est donc, à la demande de l'Agence de la biomédecine, en train d'être modifiée pour autoriser ce type de prélèvements. Cette nouvelle technique est actuellement évaluée à titre expérimental pour garantir la qualité des greffons.

## Épidémiologie des TH pour hépatites B et C

La TH est envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de CHC. Les hépatites virales représentent 20 % des indications en France, soit environ 200 à 250 par an sans compter les TH pour CHC. Le nombre d'indications pour l'hépatite B pourrait augmenter à moyen ou long terme du fait du relâchement de la promotion de la vaccination contre l'hépatite B en France. Si le nombre de TH réalisées ne varie pas, le nombre de TH pour VHC pourrait passer à environ 300 en 2010 en raison du profil épidémiologique français avec un risque d'augmentation des décès (4 500 par an.) Les progrès et limites de la TH dépendent surtout de ceux des traitements antiviraux dans le contrôle de la virémie.

## Transplantation pour VHB

L'indication de TH pour VHB est légitime, la survie à moyen et long terme est des meilleures (75 % à 5 ans et 63 % à 10 ans dans le registre européen). Le problème est la prévention de la récurrence sur le greffon, dont le risque (de l'ordre de 80 % avant des mesures préventives) croît avec la charge virale prétransplantation.

Avant la transplantation, on tente de réduire la virémie au moins au-dessous de 105 copies/ml, avec de la Lamivudine (LAM) ou de l'Adéfovir (ADV) (l'interféron [IFN] est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée) chez tous les malades ayant une virémie détectable. Si la virémie est = 105 copies/ml, la TH est à discuter. La LAM a une efficacité rapide, une bonne tolérance et bénéficie d'un recul important, mais elle induit des résistances fréquentes, augmentant avec le temps (10 % à 1 an, 30 % à 2 ans, 50 % à 4 ans).

L'Adéfovir a une efficacité comparable, une bonne tolérance et induit moins de résistances (environ 1-5 % à 3 ans, 10-15 % à 4 ans), mais le recul d'utilisation est faible. Un traitement antiviral efficace peut améliorer la fonction hépatique et faire revenir certains malades dans la classe B, voire A, de Child-Pugh (voir tableau ci-dessus). L'attitude est alors discutée : soit maintenir la décision de TH par crainte d'un échappement viral avec le risque de chute brutale de la fonction hépatique, ou sortir le malade de la liste d'attente. La seconde option semble consensuelle depuis l'apparition de l'ADV.

Les modalités du traitement antiviral doivent être discutées, avant son instauration, avec une équipe de TH chez tout malade cirrhotique potentiellement transplantable. Elles doivent également provoquer une réflexion sur l'utilisation précoce d'antiviraux au long cours, et notamment de l'ADV chez les malades ayant des lésions hépatiques peu sévères, au risque d'induire une résistance au moment de la TH.

Pendant les 2 années suivantes

L'administration prolongée systématique de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs (Ig anti-HBs) par voie IV réduit le risque de récurrence (réapparition de l'Ag HBs) de 80 % à 25 % à 2 ans. L'efficacité des Ig anti-HBs pour prévenir la récurrence est meilleure chez les malades à virémie faible (< 105 copies/ml) avant la TH. Le taux de rechute reste élevé chez les malades ayant une virémie > 105/ml avant la TH. On associe souvent un antiviral aux Ig anti-HBs ; l'association LAM/Ig anti-HBs réduit fortement le risque de récurrence (5-20 % à 1-2 ans) chez ces malades. Il est probable que l'association Ig anti-HBs/ADV ait une efficacité proche et un moindre risque de mutation. Après ces 2 premières années, la thérapeutique ne sera interrompue que lorsqu'une séroconversion spontanée anti-HBs est suspectée.

## Transplantation pour VHC

La TH pour VHC est possible malgré la dégradation certaine des résultats à moyen et long terme, par rapport à un passé plus favorable à la TH. Ces résultats sont liés à :

- > la réinfection + ou - précoce du greffon par le VHC ;
- > l'évolution accélérée vers la cirrhose (10 à 40 % à 5 ans), avec un risque de décompensation très important (40 % à 1 an après le diagnostic), une augmentation de la mortalité de 10 à 20 % après 5-10 ans de suivi par rapport aux autres indications. La survie à 5 ans dans le registre européen est de 62 % en cas de cirrhose et de 89 % en l'absence de cirrhose ;
- > l'âge croissant des patients et des donneurs.

## Avant transplantation hépatique

La TH est faite même chez les sujets qui restent virémiques après antiviraux. Il n'y a pas de limite au nombre de copies accepté pour faire une TH. Mais les malades qui ont une charge virale > 106 copies/ml ont une survie du

greffon et une survie propre inférieures comparativement à ceux qui ont une charge virale basse. Il n'y a pas de limitation des indications en fonction du génotype.

L'éradication du VHC est difficile, mais pas impossible chez les malades Child-Pugh A ou B.

L'éradication se discute chez les Child-Pugh C, compte tenu des contre-indications relatives à utiliser l'IFN.

Cependant, cette absence d'éradication n'est pas une contre-indication à la TH. L'association d'interféron pégylé (IFNp) et de Ribavirine permet d'obtenir environ 20 % de réponse virologique (virémie nulle par PCR) durable :

> surtout chez les malades ayant un virus de génotype 2 ou 3 ;

> à condition de ne pas trop réduire les doses grâce aux facteurs de croissance.

## **Après transplantation hépatique**

Le risque d'évolution vers la cirrhose est majoré en cas de virémie très élevée, de récurrence précoce avant 1 an, de donneurs âgés de plus de 50 ans, de mauvais greffon (foie marginal), de retransplantation, et peut-être en cas de donneur vivant. La période optimale du traitement de la récurrence C semble se situer après 1 an, lorsqu'apparaissent des lésions au moins égales à A1F1, prédictives d'un risque élevé de cirrhose. Avec l'association d'IFNp et de ribavirine (à posologie optimale avec des facteurs de croissance), on peut espérer une réponse virologique durable chez environ 1/3 des malades. Les effets indésirables, les réductions de doses et les arrêts prématurés de traitement sont plus fréquents que chez les non-transplantés. S'il n'y a pas de négativation, le traitement est arrêté. Une dégradation progressive des résultats de la TH pour hépatite virale C a été observée au cours des trois dernières décennies, sans que la cause en soit connue avec certitude. Il est possible qu'elle soit liée à l'âge plus élevé des donneurs et au renforcement des traitements immunosuppresseurs. La réduction des cofacteurs aggravant l'évolution cirrhogène (alcool, syndrome métabolique, tabac) est nécessaire.

## **Malades co-infectés par le VIH**

Lors de la conférence de consensus de 1993, le sida était considéré comme une contre-indication formelle à la TH, l'infection par le VIH (avant le stade sida) comme une contre-indication relative en raison du pronostic défavorable de l'infection par le VIH et de la crainte de l'effet du traitement immunosuppresseur sur la progression de la maladie due au VIH.

L'introduction de la trithérapie antirétrovirale (HAART) en 1996 a considérablement modifié le pronostic de la maladie VIH, en augmentant l'espérance de vie des malades. En 2004, les hépatites virales sont devenues une préoccupation centrale dans la prise en charge des malades du VIH dont 30 % (90 % de ceux infectés par l'utilisation de drogues IV) sont VHC positifs, et 10 % sont porteurs chroniques de l'antigène HBs. Les maladies virales du foie sont devenues la première cause de décès chez les malades infectés par le VIH. La prévention, le dépistage et le traitement des hépatites virales sont aujourd'hui la priorité chez ces malades. On ne doit pas attendre la dernière limite pour figurer sur la liste des demandeurs, une évaluation particulière doit être envisagée le plus rapidement possible.

En France, des greffes du foie chez les co-infectés ont été réalisées dans le cadre d'un essai pilote de l'ANRS (THEVIC), où environ 38 co-infectés ont déjà été greffés depuis 2001, notamment dans le centre hépato-biliaire de Villejuif.

### **• CO-INFECTION VIH-VHB**

L'évolution des lésions dues au VHB peut être ralentie par des antiviraux (IFN, Lamivudine, Adéfovir, Ténofovir), avec des chances d'obtenir une réponse virale durable plus faibles que chez les malades non co-infectés. L'utilisation des antiviraux doit être discutée entre infectiologues et hépatologues. Le traitement du VHB ne doit pas être trop précoce et nécessite l'appréciation des lésions hépatiques et peut-être l'association de 2 antiviraux pour réduire le risque de résistance.

## **CO-INFECTION VIH-VHC**

La guérison de l'hépatite C peut être obtenue avec une bithérapie associant IFNp et Ribavirine chez environ 1/3 des malades traités. L'épidémiologie actuelle comme l'évolution cirrhogène des hépatites virales, nettement plus rapide chez les malades infectés par le VIH, font du recours à la TH une question majeure chez les co-infectés.

## **TH chez les co-infectés**

On ne dispose que de courtes séries de TH totalisant environ 200 malades. Elles ont été essentiellement réalisées pour cirrhose décompensée, chez des malades sélectionnés, dont l'infection VIH était contrôlée par la HAART. Le recul par rapport à ces études est faible, 3-4 ans. La TH ne semble pas aggraver l'infection à VIH. Le contrôle de la virémie et le taux de CD4 sont inchangés. Il n'y a pas plus d'infections opportunistes, à condition de mettre en œuvre des traitements prophylactiques lourds, antibactériens, antiviraux et antiparasitaires. Une précaution

supplémentaire recommandée dans le bilan prétransplantation est de vérifier le profil génotypique de résistance du VIH chez le patient. Le taux de rejet aigu et de cancers ne paraît pas être augmenté à court terme.

## **EN CAS D'HEPATITE B**

L'évolution à court terme ne semble pas être plus mauvaise qu'en l'absence d'infection VIH. La prévention de la récurrence est faite par l'association d'Ig anti-HBs à fortes doses avec un antiviral anti-VHB choisi en fonction des traitements antérieurs.

## **EN CAS D'HEPATITE C**

La survie globale à court terme est comparable à celle d'une population sans infection VIH. Une stéatose microvésiculaire (traduisant une cytopathie mitochondriale) a été observée chez 4 malades sur 10 à la biopsie faite à 6 mois dans la série de Paul-Brousse. Plusieurs cas d'acidose lactique et de pancréatite aiguë parfois mortelles ont été observés, avant et après traitement antiviral C ; les inhibiteurs nucléosidiques DDI et D4T sont à éviter après la greffe. En cas de co-infection VIH-VHC, la charge virale C et surtout la vitesse de progression de la fibrose sont très supérieures à celles observées chez les non co-infectés (4 malades sur 13 avaient une fibrose = F3, 6 mois après la TH dans la série de Paul-Brousse). Le traitement du VHC est donc nécessaire et possible. Avec l'IFN $\alpha$  et la Ribavirine, l'équipe de l'hôpital Paul-Brousse n'a obtenu de réponse virologique durable que chez 2 des 14 malades traités, avec 1 cas d'acidose lactique.

Le traitement immunosuppresseur utilisé (anticalcineurine et corticothérapie) doit être rigoureusement adapté au moment de la réintroduction de la HAART en raison du risque de surdosage en cas d'utilisation d'antiprotéases ; de même en cas d'arrêt des antiprotéases, la posologie du tacrolimus (3) (Prograf®) doit être augmentée.

## **Conclusion**

La TH chez les malades VIH paraît faisable, mais le rapport bénéfice-risque à moyen terme est inconnu. Elle est donc proposée qu'aux conditions suivantes :

- > contrôle stable de l'infection VIH (charge virale indétectable, sans valeur nettement définie du taux de CD4) ;
- > absence d'antécédent de maladie opportuniste classante en sida (sauf si survenue avant l'instauration de la HAART) ;
- > sans contre-indication générale, ce qui suppose notamment un dépistage renforcé des tumeurs ;
- > dans les mêmes indications que les malades sans infection VIH (même si on doit, en raison d'une évolution plus rapide, envisager la possibilité de la TH avant la première décompensation de la cirrhose) ;
- > sous réserve d'une évaluation prospective spécifique.

La lourdeur du traitement (impliquant une observance plus difficile) et du suivi, justifie un accompagnement renforcé et laisse présager une réinsertion sociale encore plus difficile que chez les non co-infectés. Dans le prochain Jds, la greffe par donneurs vivants, la retransplantation et les greffons marginaux seront traités.

### **Michel Bonjour**

(1) Conférence de Consensus. Traitement de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 :B303-11.(2)

Conférence de consensus : Indications de la transplantation hépatique 19 et 20 janvier 2005 Lyon.(3)

Immunosuppresseur utilisé pour éviter les rejets de greffes (rein, foie) et pour traiter les rejets résistants à la corticothérapie.