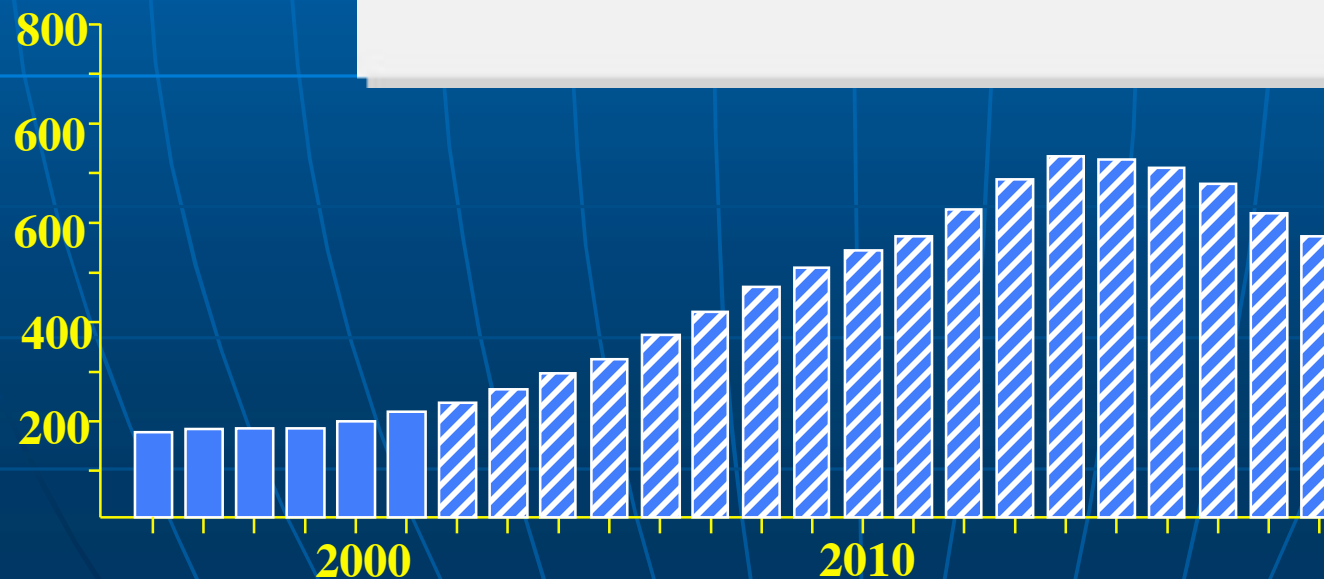
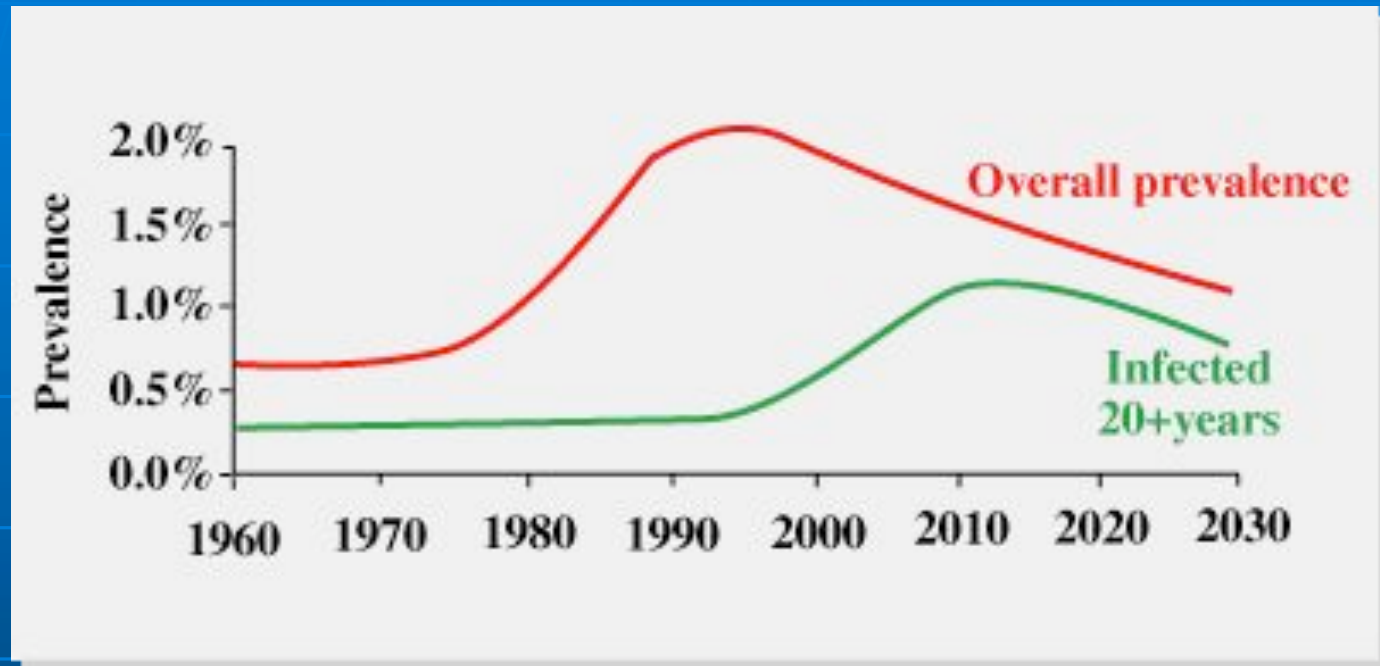


Hépatite C après Transplantation hépatique



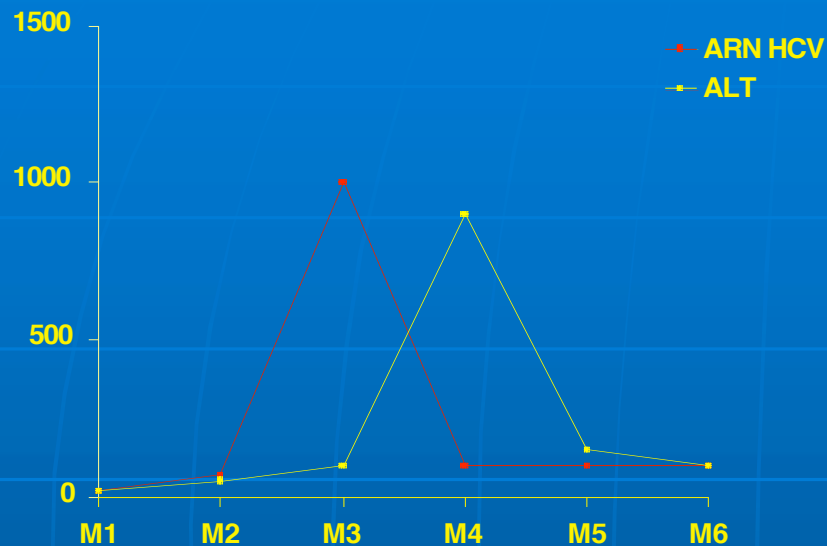
Filomena Conti et Yvon Calmus

Prévision de l'activité de TH pour hépatite C : 2010-2020



Alter 2002

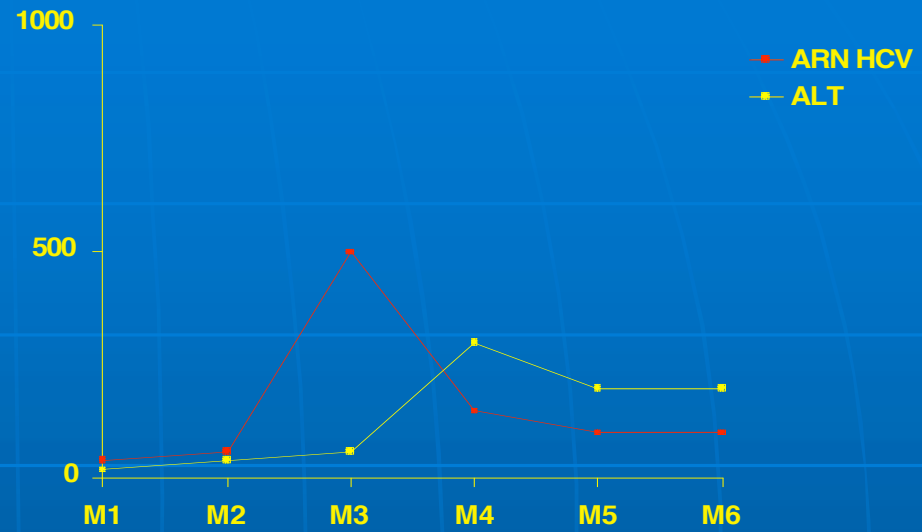
Réinfection du greffon : événements initiaux



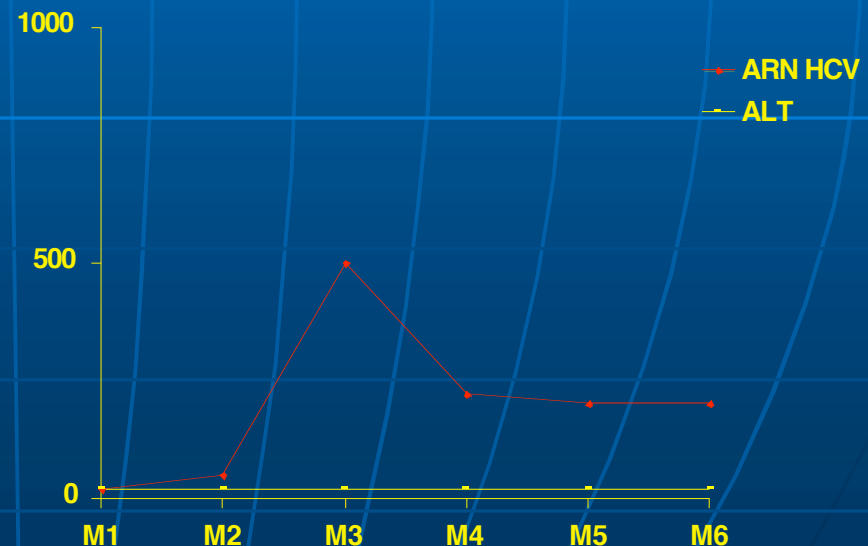
Hépatite aiguë lobulaire : 40%



perte du greffon
5 % (monoinfectés)

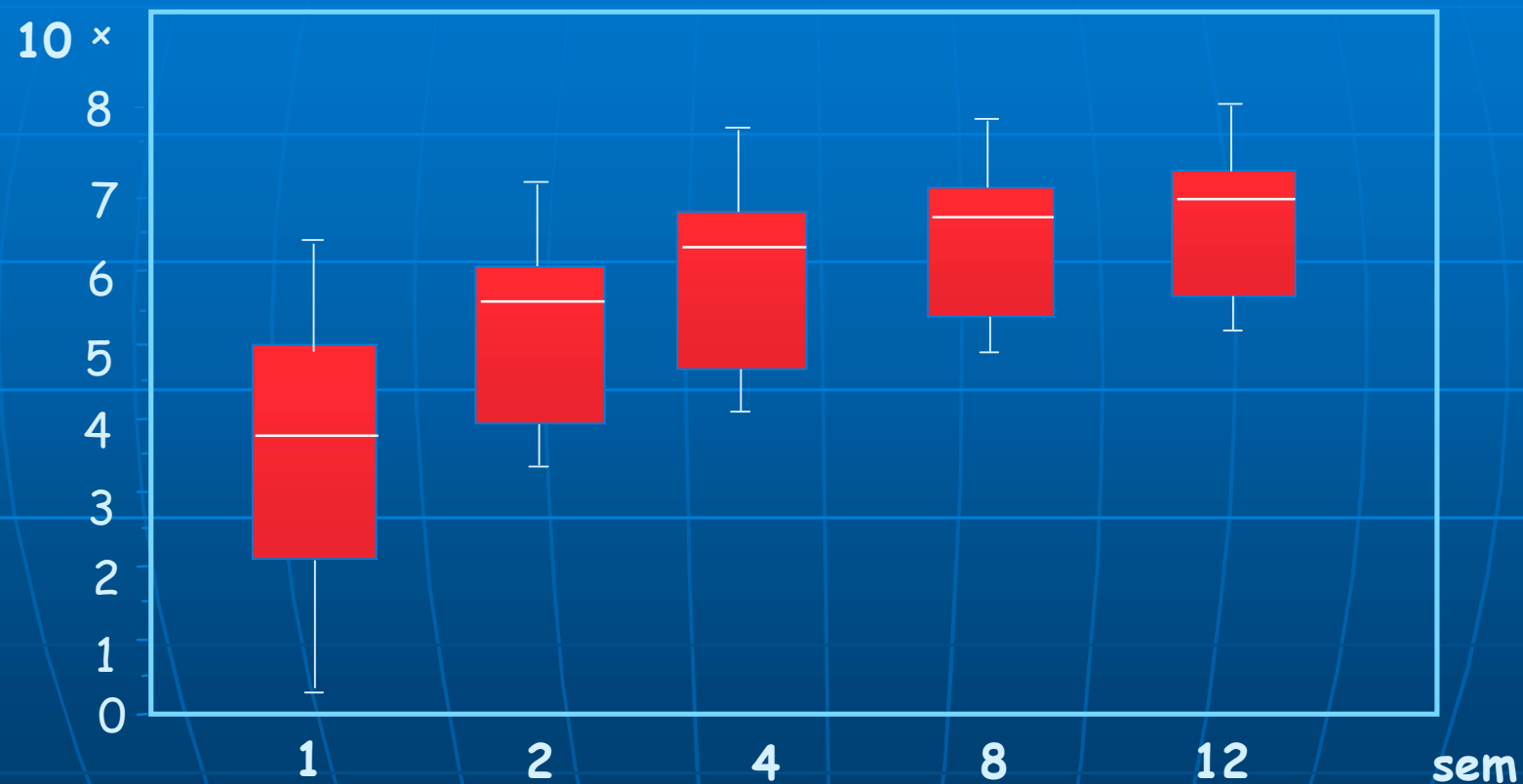


Hépatite chronique active : 50%

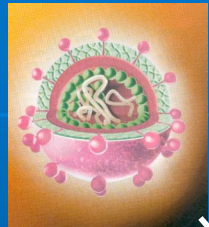


Réinfection asymptomatique : 10%

Réinfection du greffon : charge virale précoce

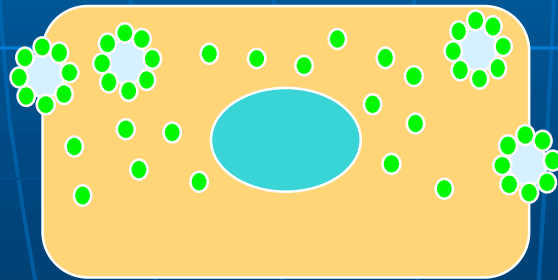


Infection du greffon hépatique



1. Infection constante
prévention ?

3. Possibilités thérapeutiques
quand ?
modalités ?



2. Histoire naturelle de l'hépatite accélérée
possibilités de la ralentir ?

Traitement pré-TH

n = 124 éligibles

56 % Child A, 20 % Child B et 23 % Child C
1,5Mu x 3
Peg2b 0,5ug/kg/sem
Peg2a 90 ug/sem
+ 600 mg/j ribavirine
Puis augmentation selon tolérance

Arrêt de Trt
N = 16

NR
N = 67

Rechute
N = 30

TH : n = 19
récidive : n = 19

RVP

N = 27 (24 %)

- Génotype (50 % non-1
vs 13 % génotype 1)
- Child
- Durée/dose de Trt

TH : n = 15
récidives : n = 3

Traitement pré-TH

n = 30 éligibles

50 % Child A, 50 % Child B et C
Alpha 2b 3Mu/j
800 mg ribavirine
Puis augmentation selon tolérance

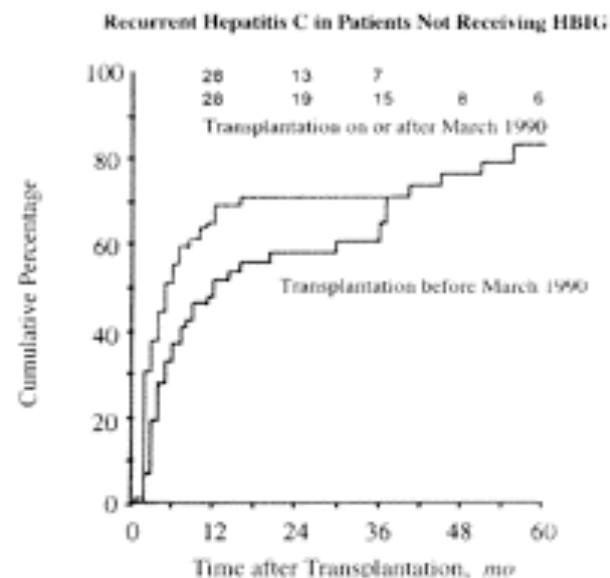
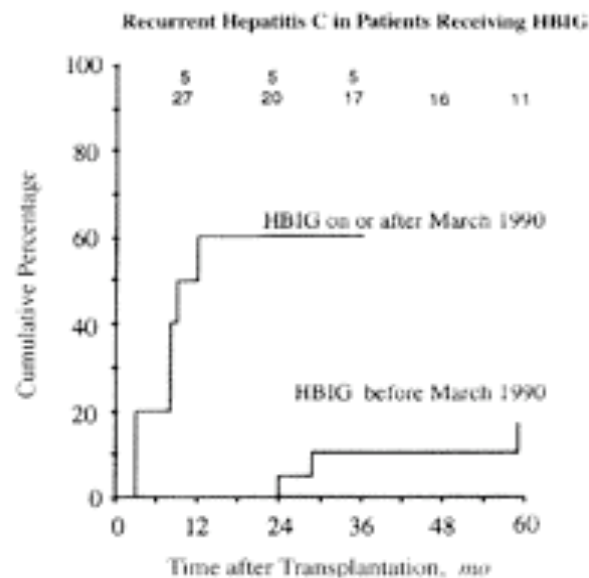
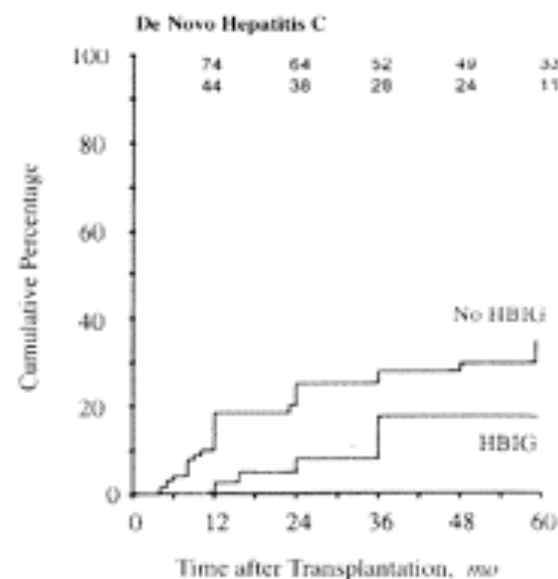
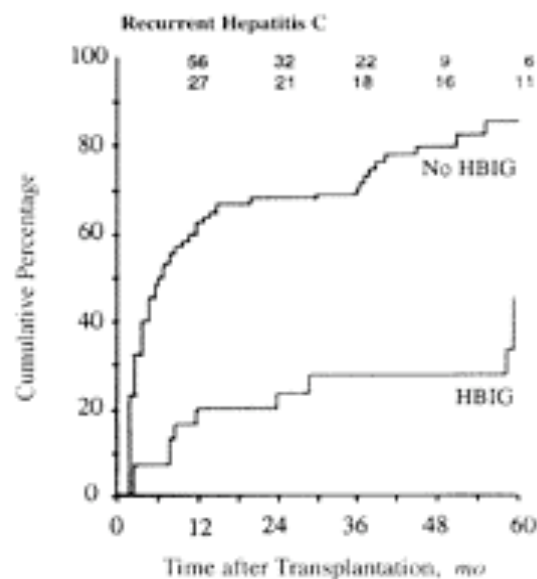
NR
N = 21

Réduction de dose : 63%

RV
N = 9

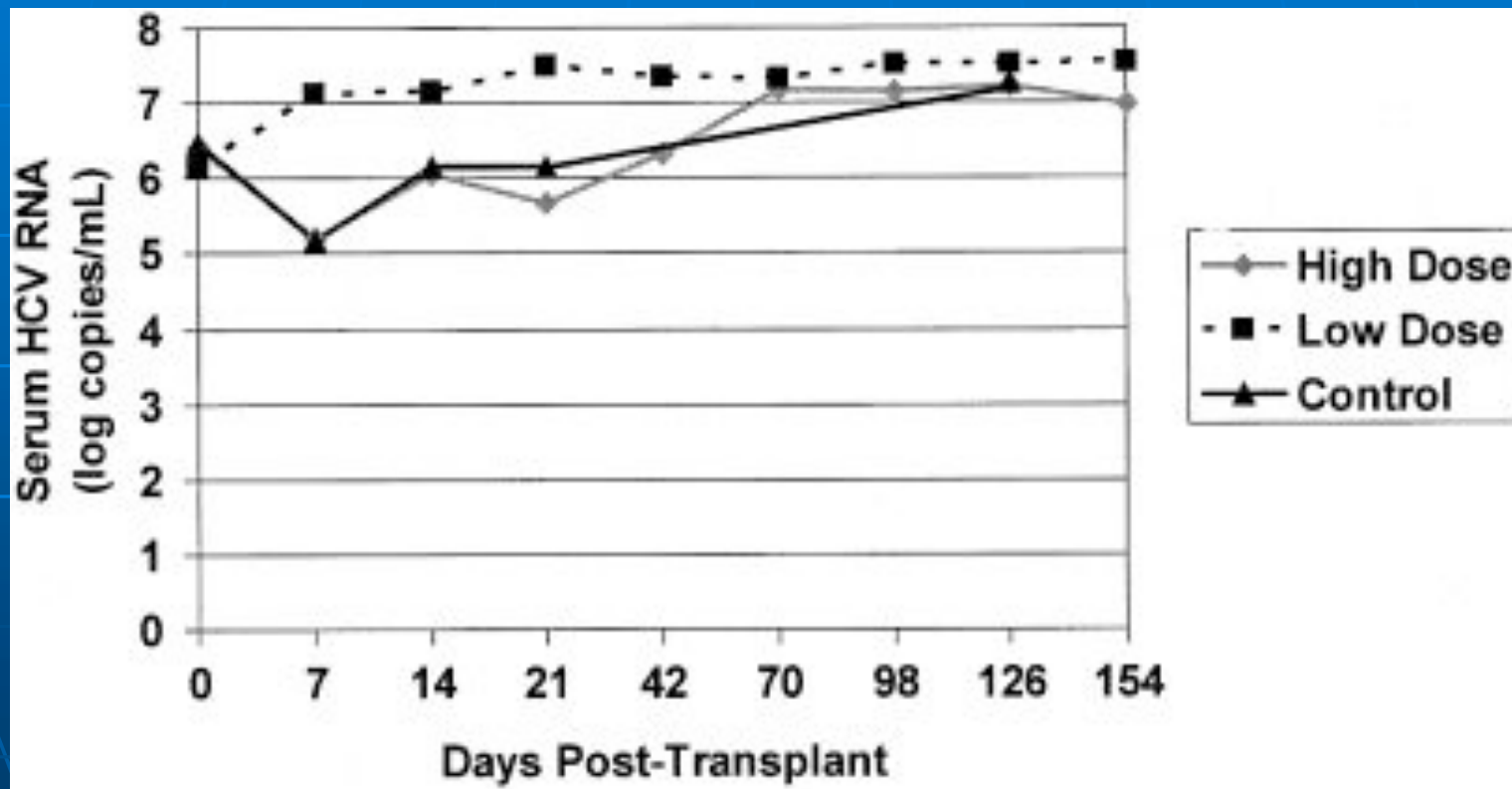
TH : n = 9
récidives : n = 3
VHC+ in situ

Effet de l'injection d'IgHBs sur la récurrence C

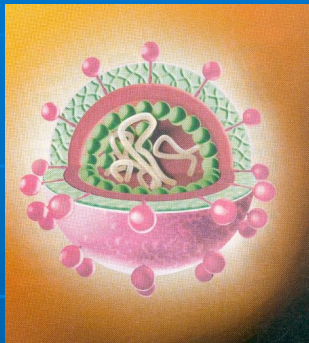


Feray C, 1998

Essai d'Ig anti-VHC (Cicavir)

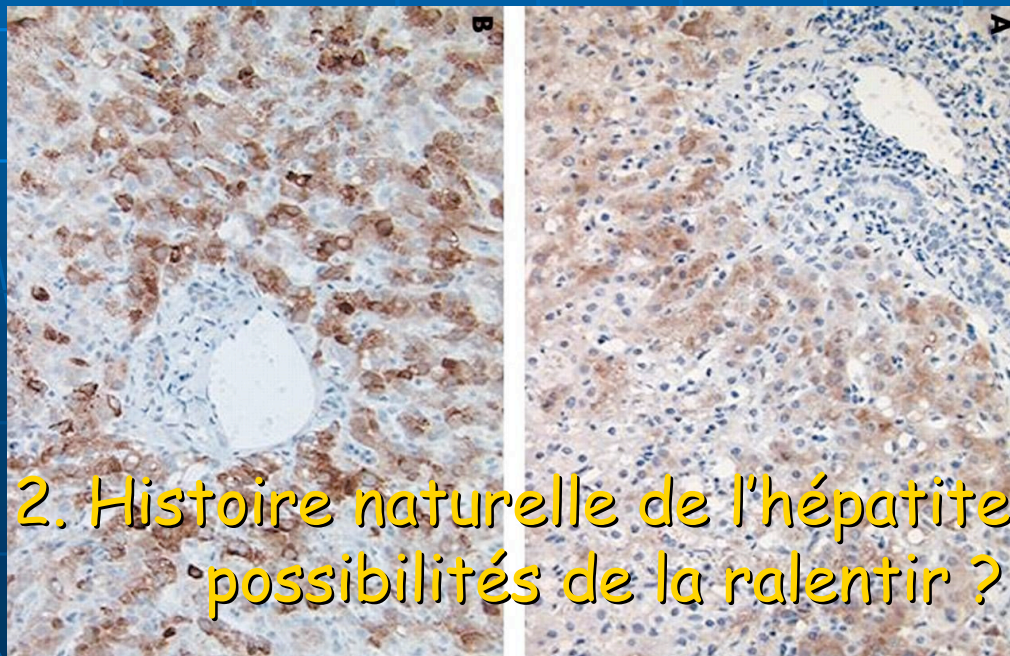


Infection du greffon hépatique



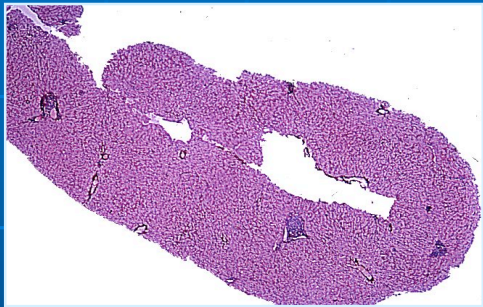
1. Infection constante
prévention ?

3. Possibilités thérapeutiques
quand ?
modalités ?

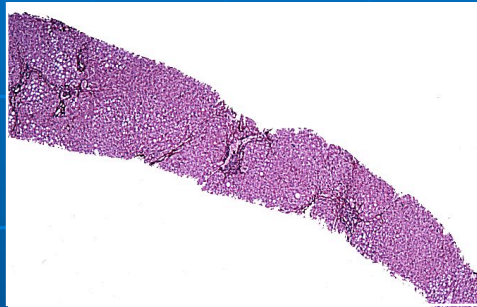


2. Histoire naturelle de l'hépatite
possibilités de la ralentir ?

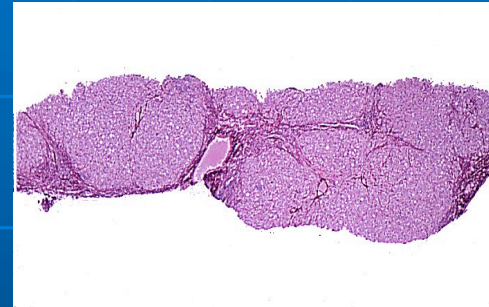
Histoire naturelle de la réinfection du greffon par le VHC : aspects histologiques à moyen terme



Lésions mineures
non spécifiques
10-30%

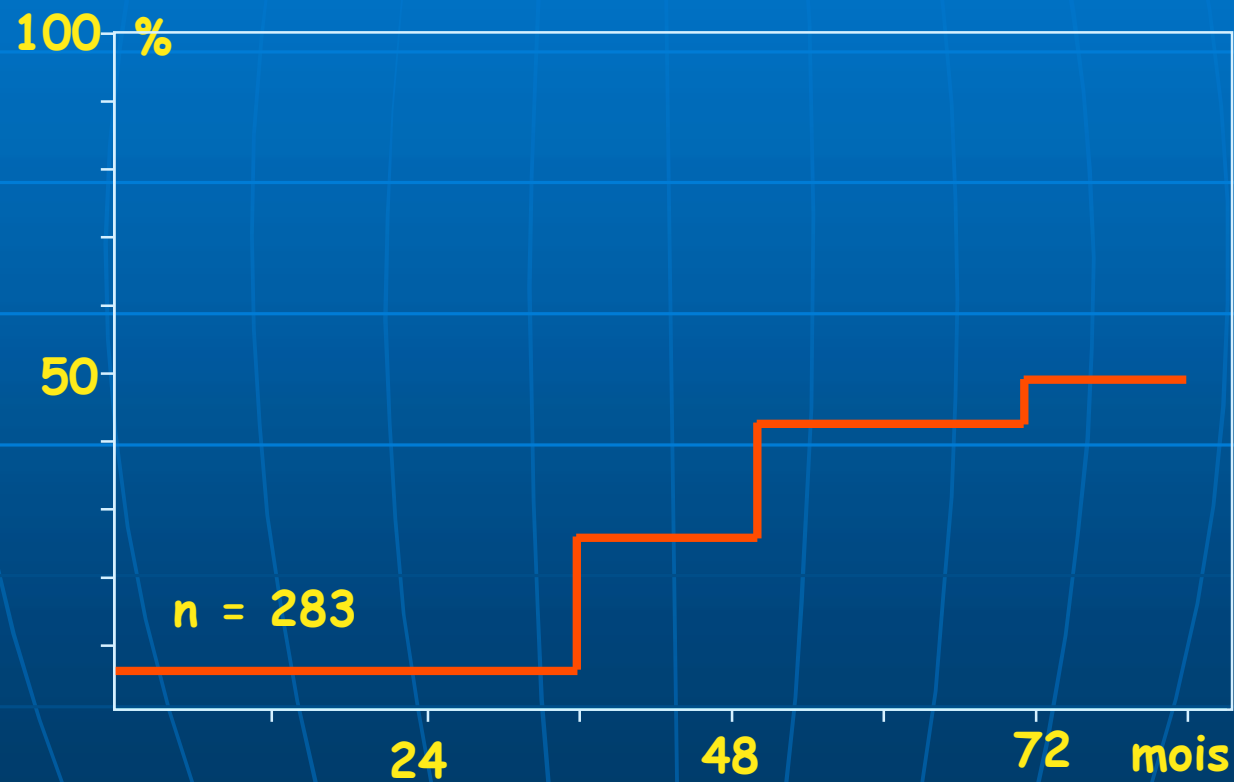


Hépatite chronique
- modérée : 60-80%
- agressive : 10-20%

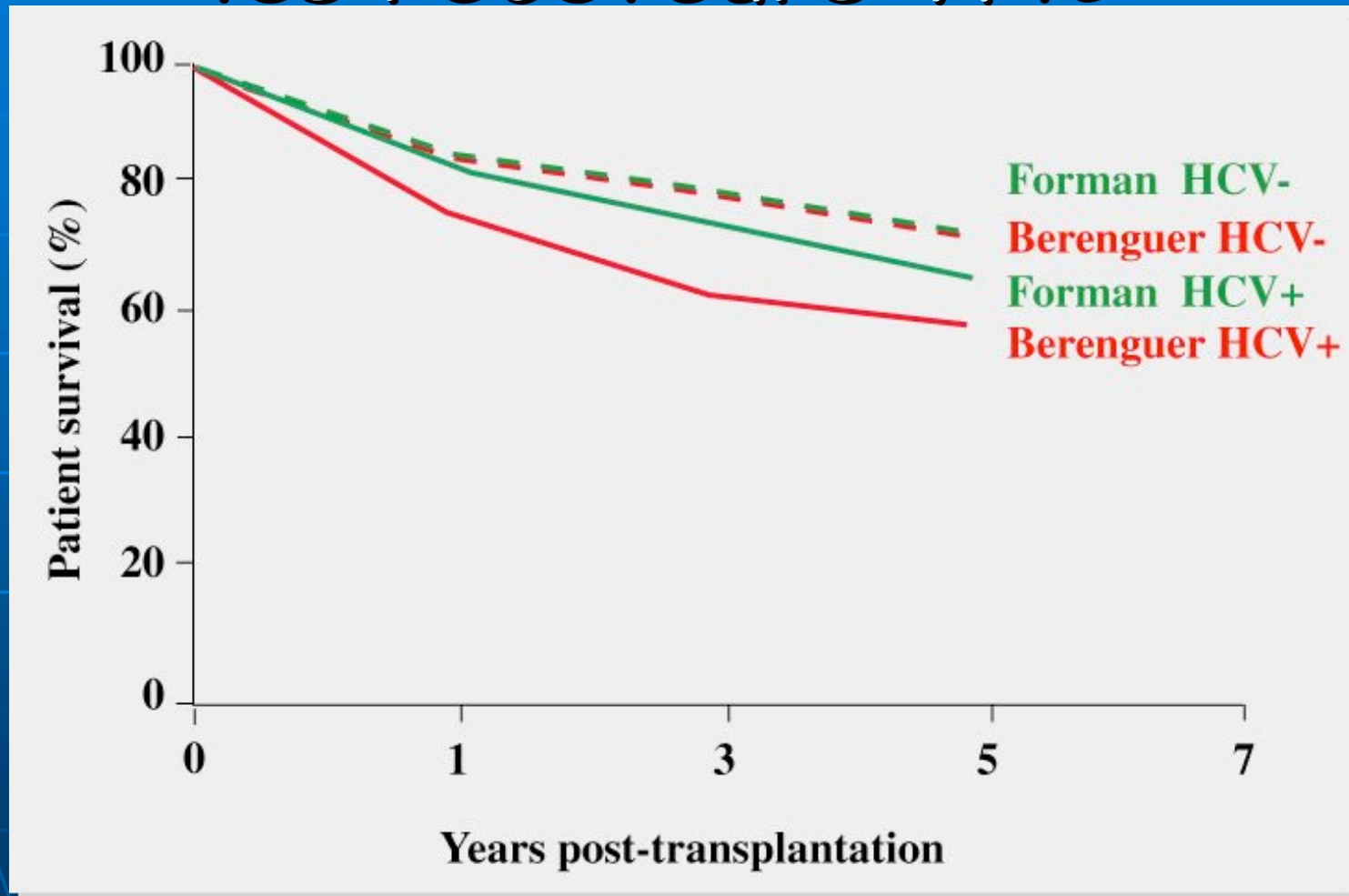


Cirrhose
20 à 30% à 5 ans
Médiane : 10 ans

Récidive virale C : risque d'évolution vers la cirrhose



La survie est réduite chez les receveurs VHC+



Forman, 2002
Berenguer, 2002

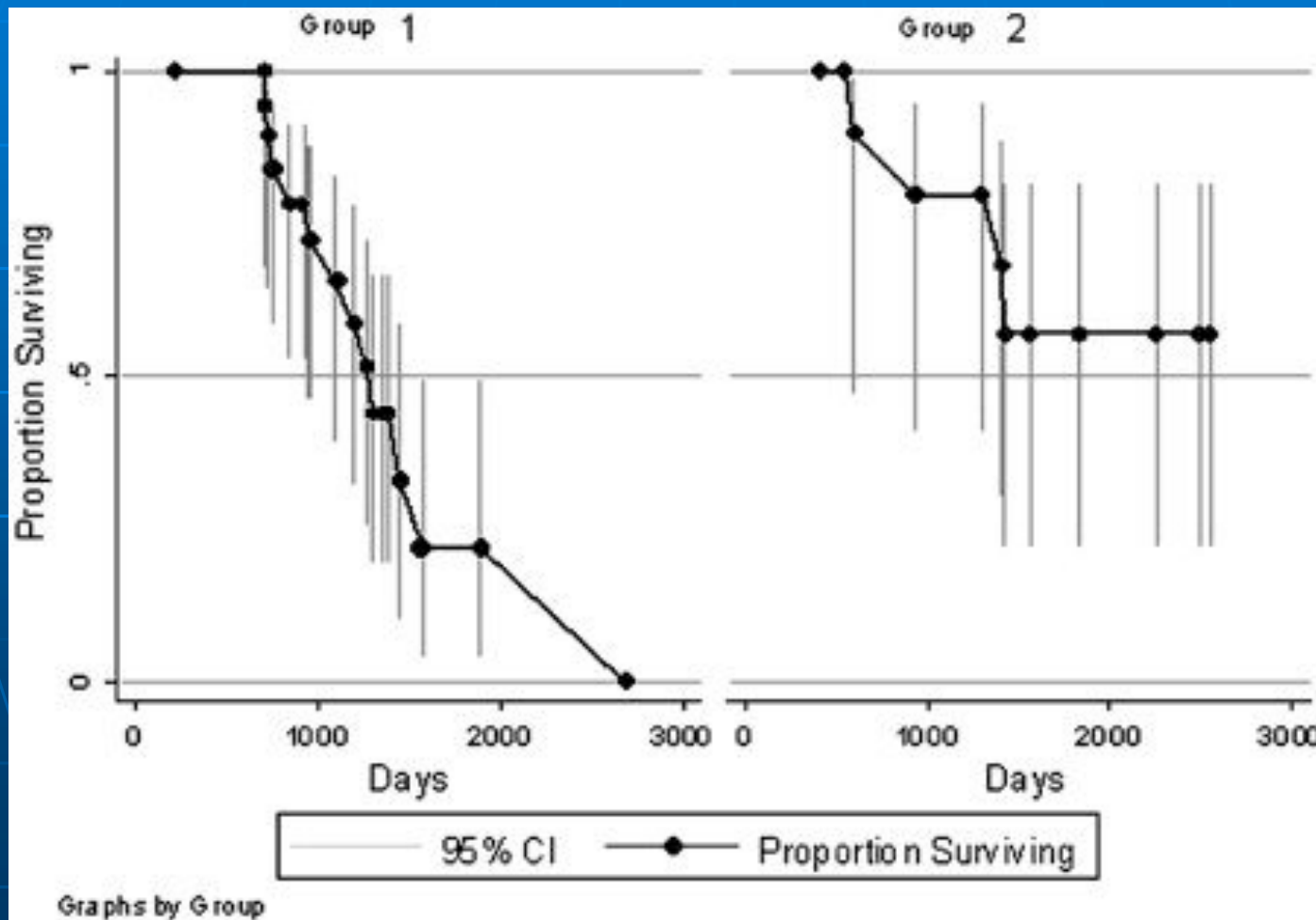
Transplantation chez les coinfectés VHC/VIH

	Metavir	HAART	évolution
1	F4 (M12)		
2	F1 (M12)	stéatose	
3	HA (M12)	stéatose	
4	HA grave (M4)	stéatose, stop	décès
5	F4 (M18)		
6	F3 (M22)	stéatose, ac lactique	décès
7	F3 (M6)		

- CD4 > 200, CV < 400, pas d'infection opportuniste
- 2 décès : récurrence virale C ± tox des antiretroviraux (stéatose microvésiculaire, déficit complexe IV)
- prophylaxie antivirale C ?

Duclos-Vallée JC, 2005

Survie des patients VHC+ vs VHC- Après retransplantation

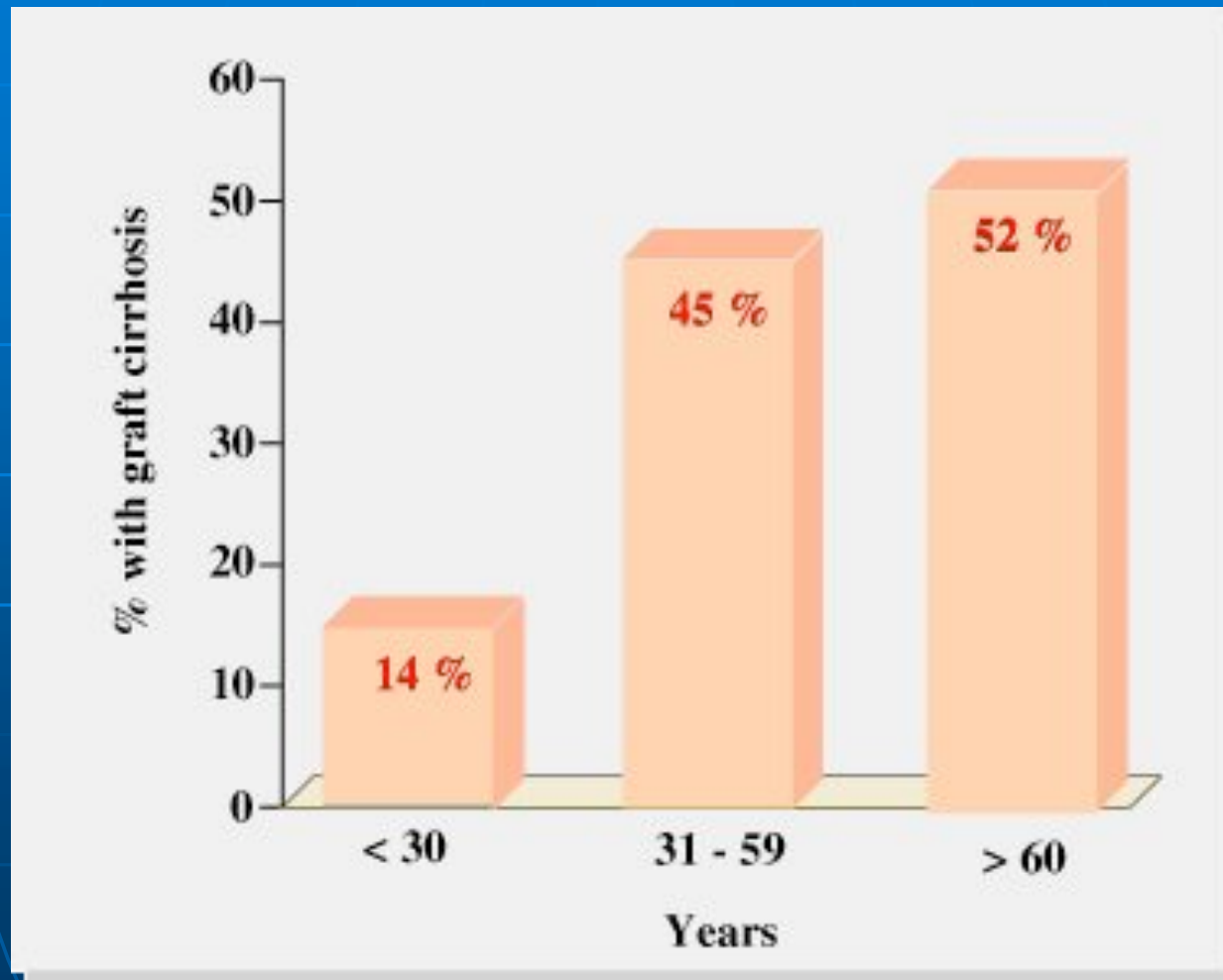


Facteurs associés à la gravité de la récurrence virale C

	Associé à la gravité de la maladie	Associé à la mortalité	
Receveur			
Sexe féminin		X	
Age du receveur		X	
Transplantation			
Age du donneur	X	X	Age > 40 ans
Traitement du rejet	X	X	Bolus de corticoïdes / OKT3
Infection CMV	X		
Facteurs viraux			
Charge virale pré-TH	X	X	Pas de Cutoff précis
Génotype 1	X		

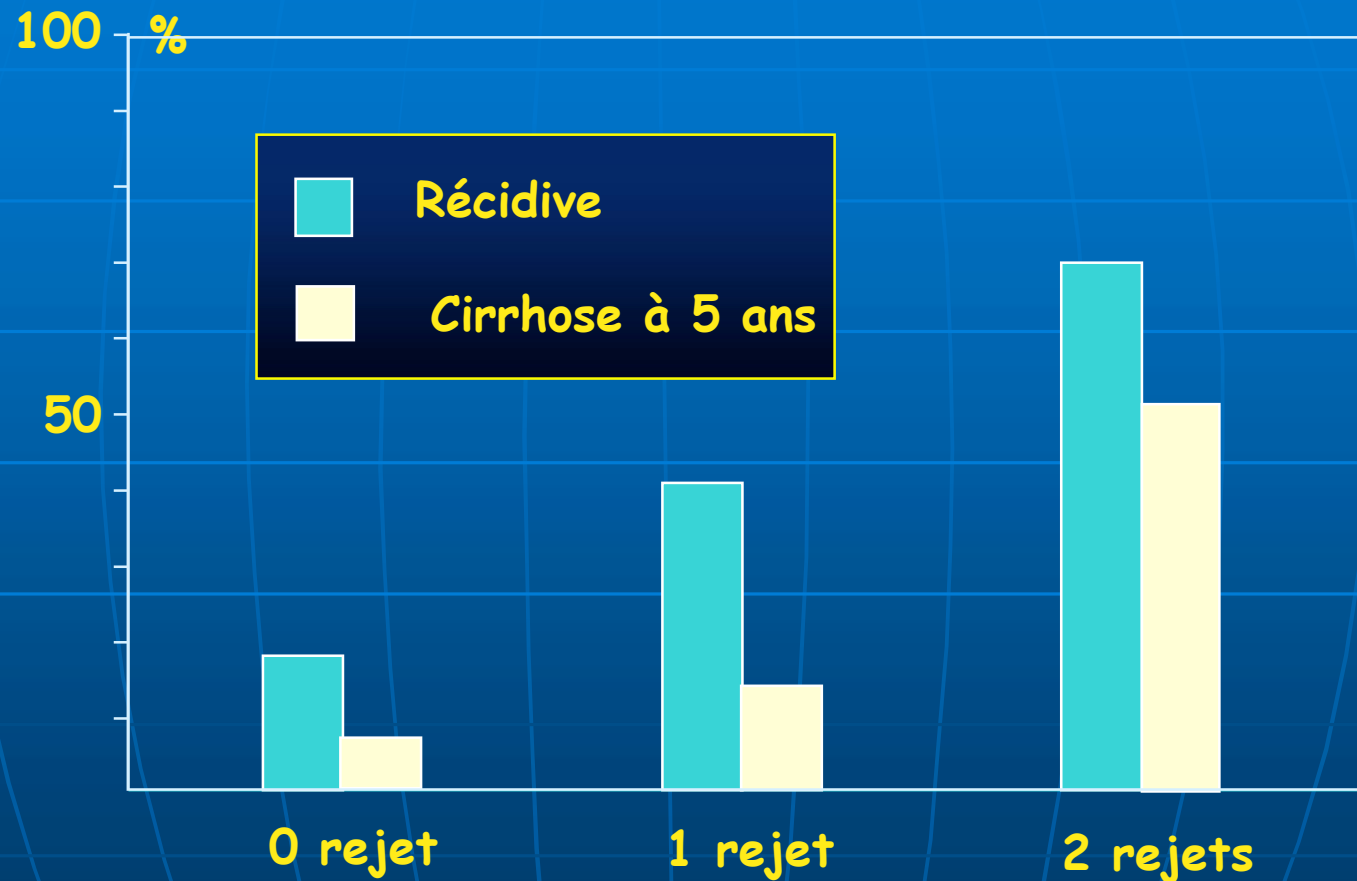
Adapté de l'ILTS Expert Panel on Liver Transplantation and Hepatitis C, Liver Transplant 2003

Effet de l'âge du donneur sur la fibrogénèse



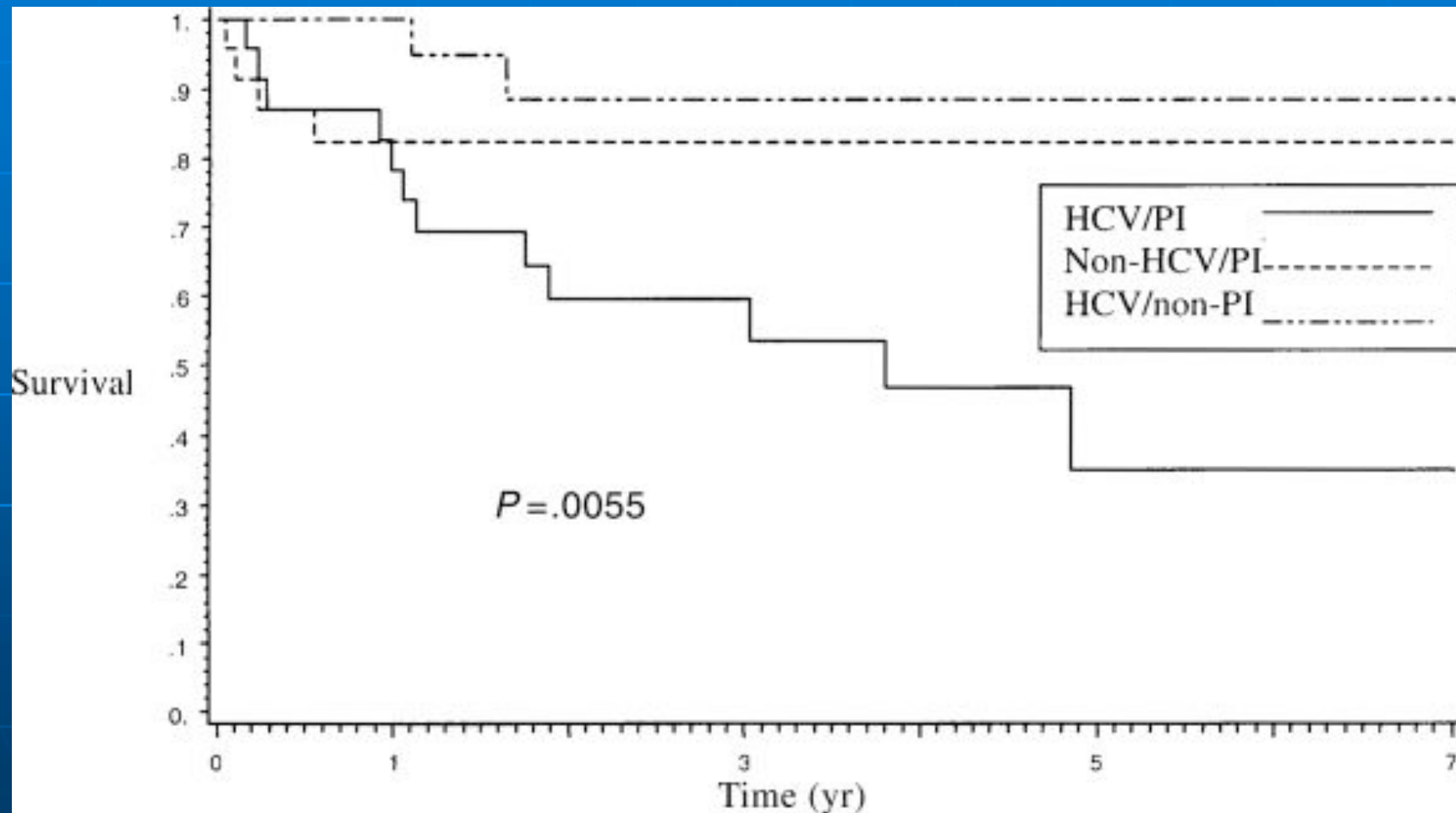
Berenguer M, 2002

Récidive virale C : Effet du rejet

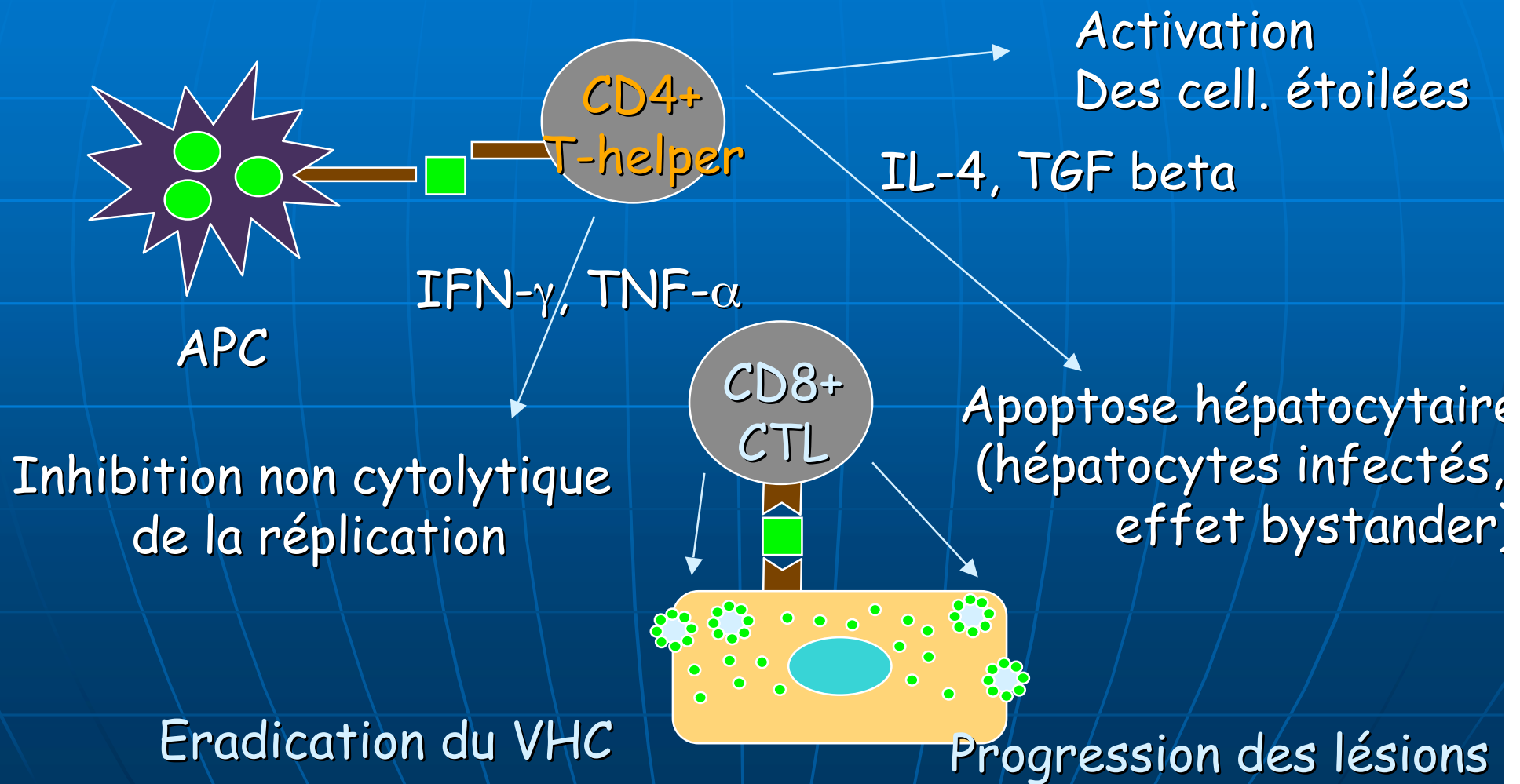


Scheiner, 2001
Prieto, 2001

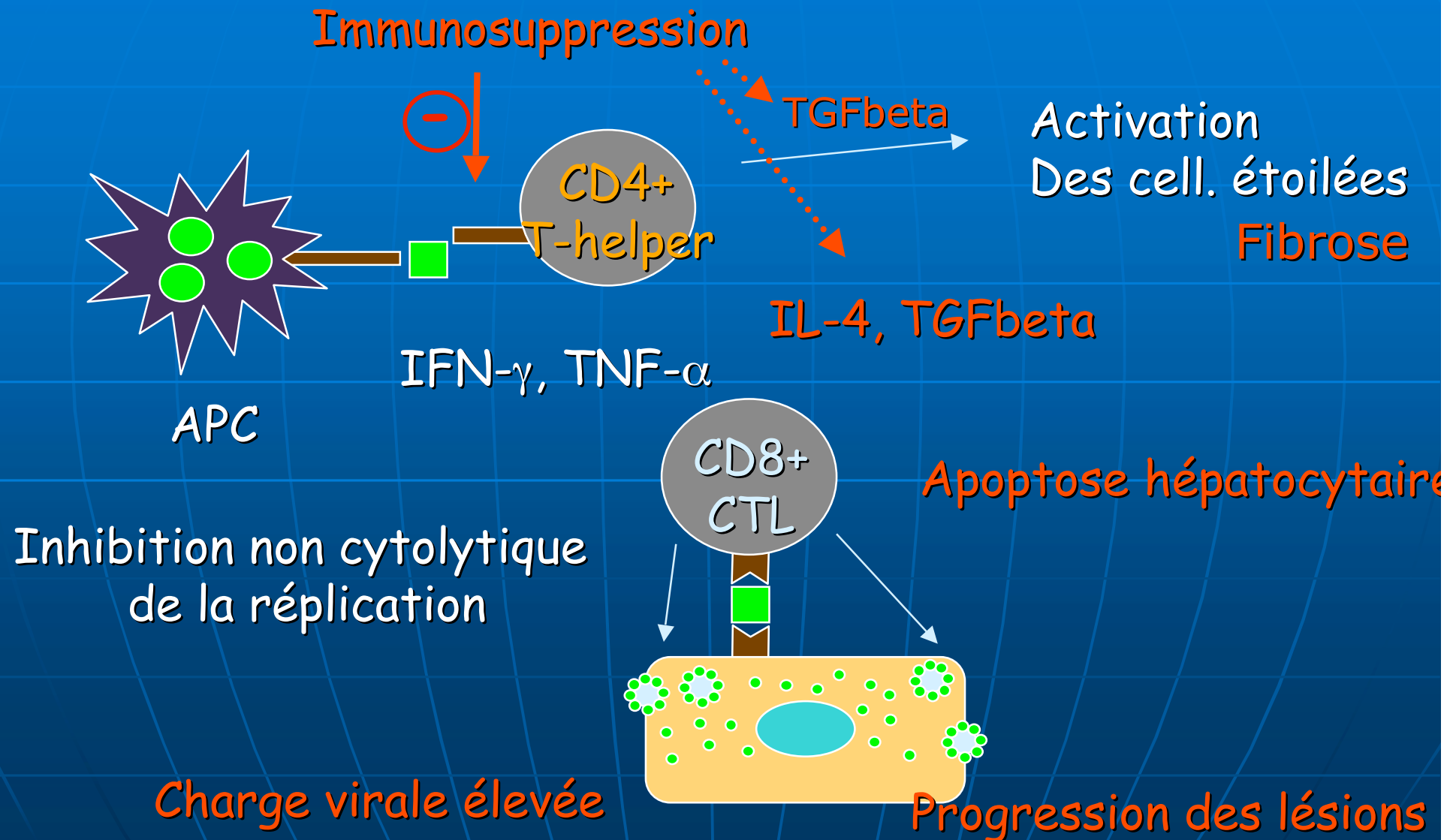
Effet des lésions d'ischémie-reperfusion



Physiopathologie de la récurrence virale C



Physiopathologie de la récurrence virale C



VHC & immunosupresseurs

1 - Corticoïdes

↑ la réplication virale et la progression de la fibrose (*Charlton 1998*)

2 - Ciclo/tacrolimus

↑ réplication virale et progression des lésions ; pas de différence entre les deux in vivo

3 - Ac anti-CD25

↑ progression des lésions d'hépatite (*Nelson 2001*) ; pas d'effet (*Garcia Retortillo 2002*)

4 - Ac anti-CD3

effet défavorable sur la récurrence virale C (*Rosen 1997, Testa 2000*).

5 - MMF

réduit la réplication virale C, effet bénéfique sur la fibrogénèse (*Wiesner 2001, Bahra 2005*). Pas d'effet (*Jain 2002*)

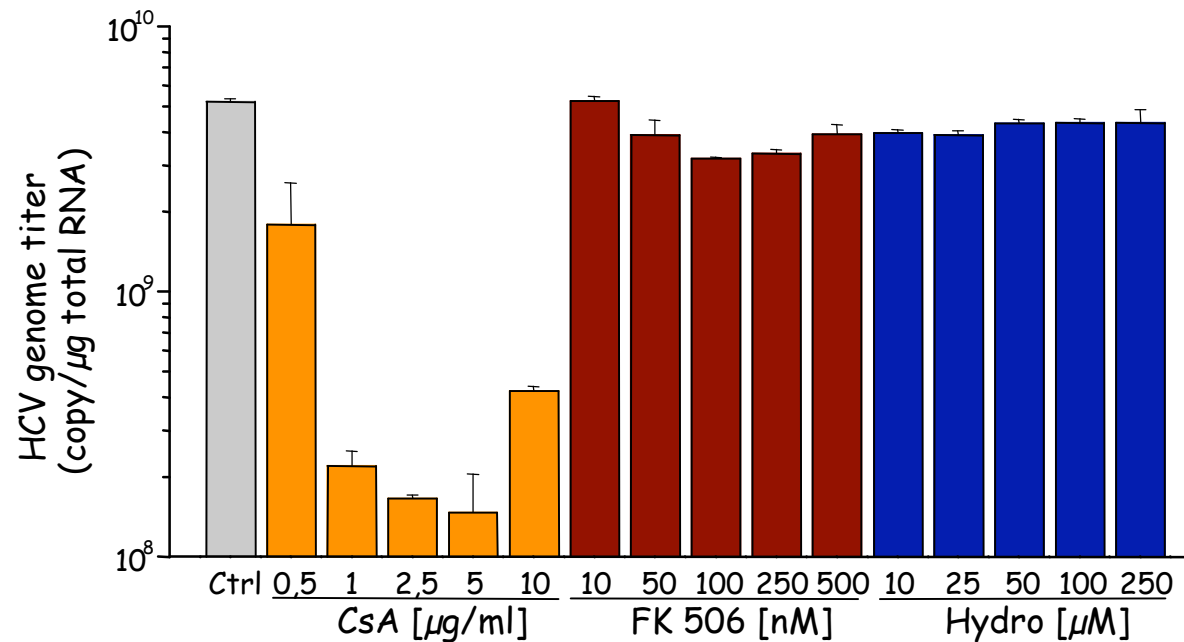
6 - Ac polyclonaux

Pas d'effet délétère (*Kamar 2005, Eason 2002*)

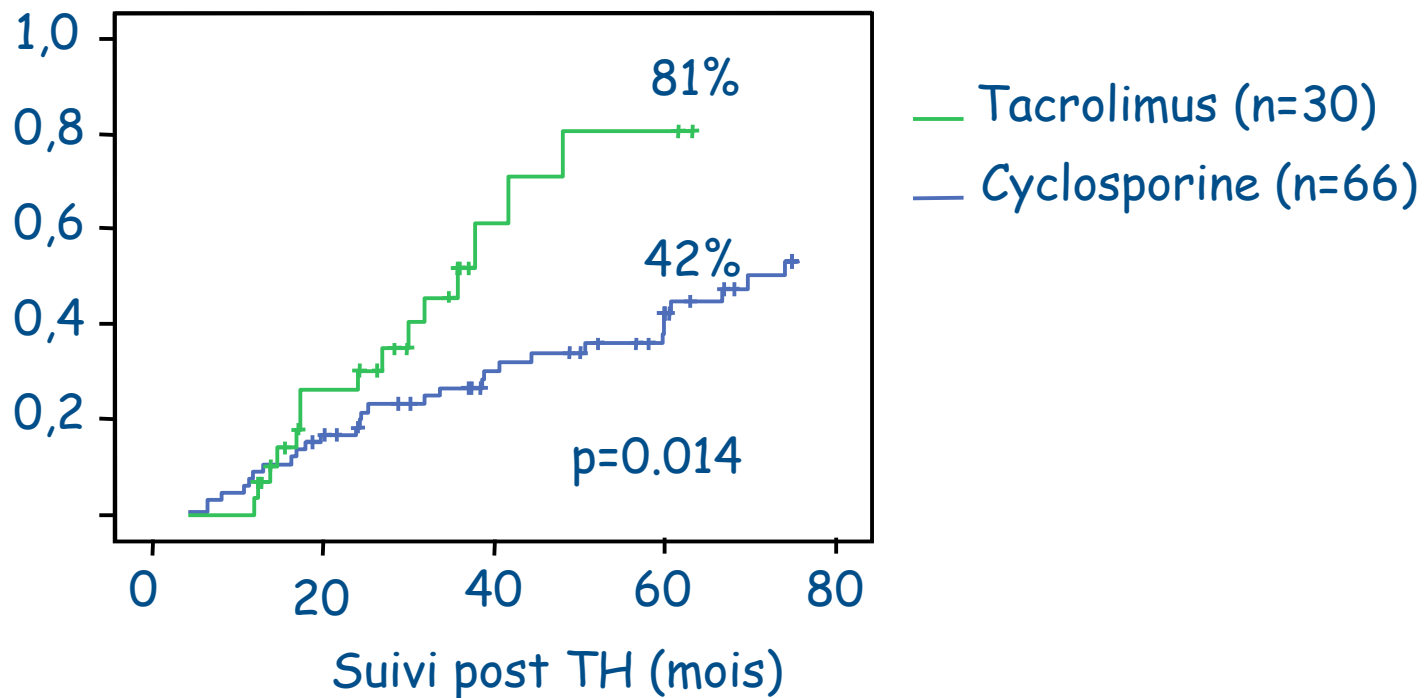
7 - Sirolimus

Effet antifibrosant ?

Effets des anticalcineurines sur la réplication du VHC (modèle réplicon)

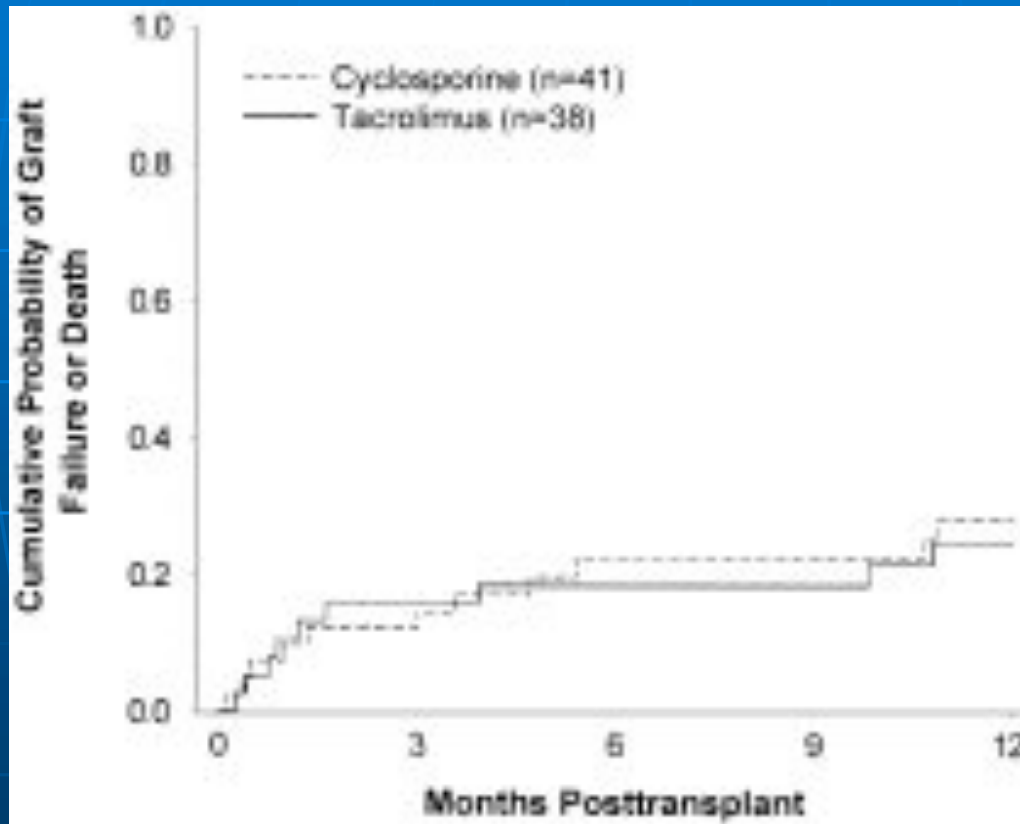


Développement d'une fibrose (F2-F4)



Tacrolimus vs Cyclosporine et récursive C

Kaplan-Meier plot for time to graft failure or death



VHC & immunosupresseurs

1 - Corticoïdes

↑ la réplication virale et la progression de la fibrose (*Charlton 1998*)

2 - Ciclo/tacrolimus

↑ réplication virale et progression des lésions ; pas de différence entre les deux in vivo

3 - Ac anti-CD25

↑ progression des lésions d'hépatite (*Nelson 2001*) ; pas d'effet (*Garcia Retortillo 2002*)

4 - Ac anti-CD3

effet défavorable sur la récurrence virale C (*Rosen 1997, Testa 2000*).

5 - MMF

réduit la réplication virale C, effet bénéfique sur la fibrogénèse (*Wiesner 2001, Bahra 2005*). Pas d'effet (*Jain 2002*)

6 - Ac polyclonaux

Pas d'effet délétère (*Kamar 2005, Eason 2002*)

7 - Sirolimus

Effet antifibrosant ?

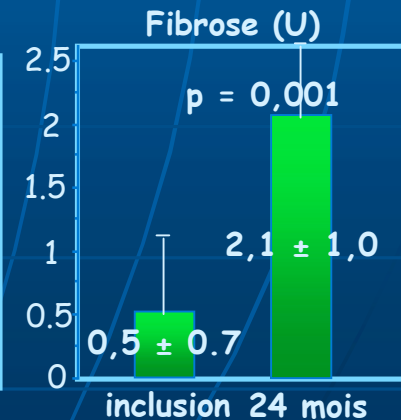
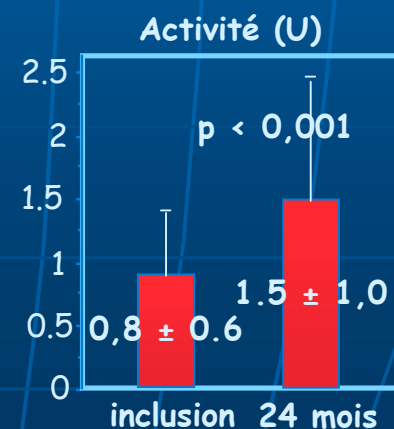
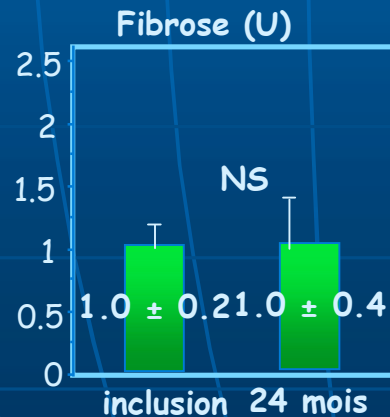
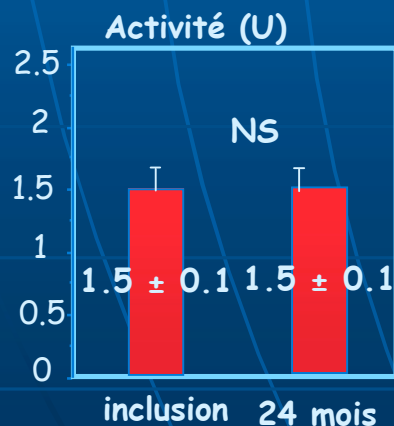
Introduction du MMF et réduction de l'anticalcineurine

Récidive virale C : n = 80
Randomisation

MMF
Réduction de l'ACN
n = 40
Dosage : 8,8 ng/ml 5,4 ng/ml

Poursuite de l'ACN
n = 40
Dosage : 8,7 ng/ml 8,2 ng/ml

Evaluation à 24 mois



Bahra M, 2005

VHC & immunosupresseurs

1 - Corticoïdes

↑ la réplication virale et la progression de la fibrose (*Charlton 1998*)

2 - Ciclo/tacrolimus

↑ réplication virale et progression des lésions ; pas de différence entre les deux in vivo

3 - Ac anti-CD25

↑ progression des lésions d'hépatite (*Nelson 2001*) ; pas d'effet (*Garcia Retortillo 2002*)

4 - Ac anti-CD3

effet défavorable sur la récurrence virale C (*Rosen 1997, Testa 2000*).

5 - MMF

réduit la réplication virale C, effet bénéfique sur la fibrogénèse (*Wiesner 2001, Bahra 2005*). Pas d'effet (*Jain 2002*)

6 - Ac polyclonaux

Pas d'effet délétère (*Kamar 2005, Eason 2002*)

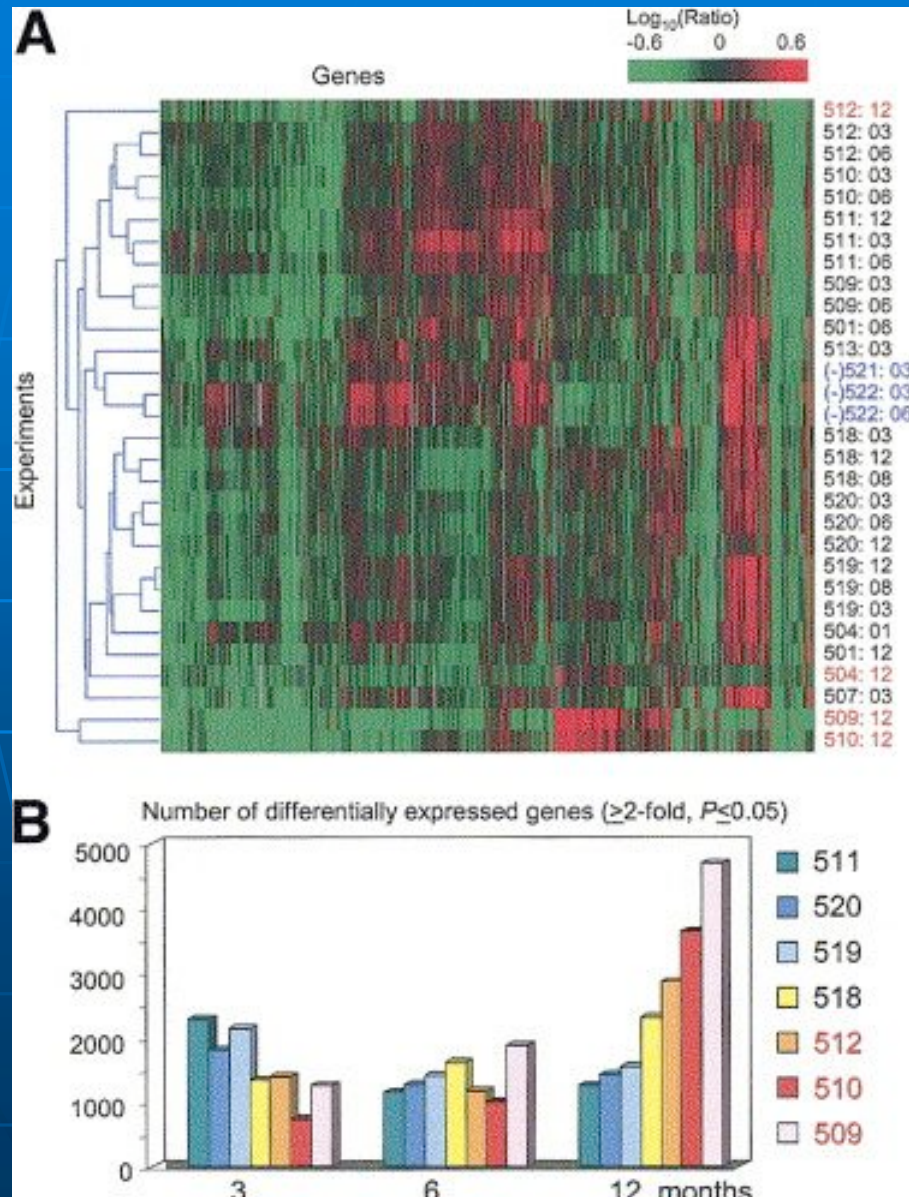
7 - Sirolimus

Effet antifibrosant ?

Gènes favorisant la fibrose

- Protéomique :
 - Apo E : epsilon-4
 - Ratio TG/cholestérol réduit
 - = fibrogénèse réduite
- Génomique :
 - Fibrogénèse accélérée : surexpression de gènes
 - Réponse interféron
 - Présentation antigénique
 - Réponse cytotoxique

Differential gene expression in transplant biopsy specimens



(A) profiles of 7586 genes (n = 13 patients). Early progression to fibrosis = *red labels*. Uninfected patients = *blue labels*.

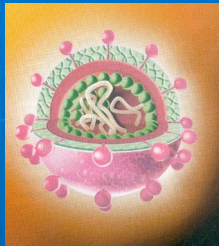
(B) Accumulation of gene expression changes in the liver grafts during the first year posttransplantation. Bars show numbers of genes differentially expressed (≥ 2 -fold, $P \leq .05$) vs baseline. Early progression to fibrosis = *red labels*.

Smith MW, 2006

Gènes favorisant la fibrose

- Protéomique :
 - Apo E : epsilon-4
 - Ratio TG/cholestérol réduit
 - = fibrogénèse réduite
- Génomique :
 - Fibrogénèse accélérée : surexpression de gènes
 - Réponse interféron
 - Présentation antigénique
 - Réponse cytotoxique

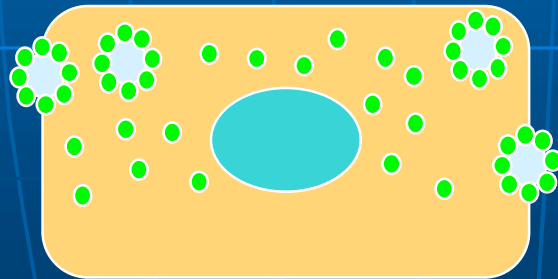
Infection du greffon hépatique



Infection constante
prévention ?



3. Possibilités thérapeutiques
quand ?
modalités ?



2. Histoire naturelle de l'hépatite
possibilités de la ralentir ?

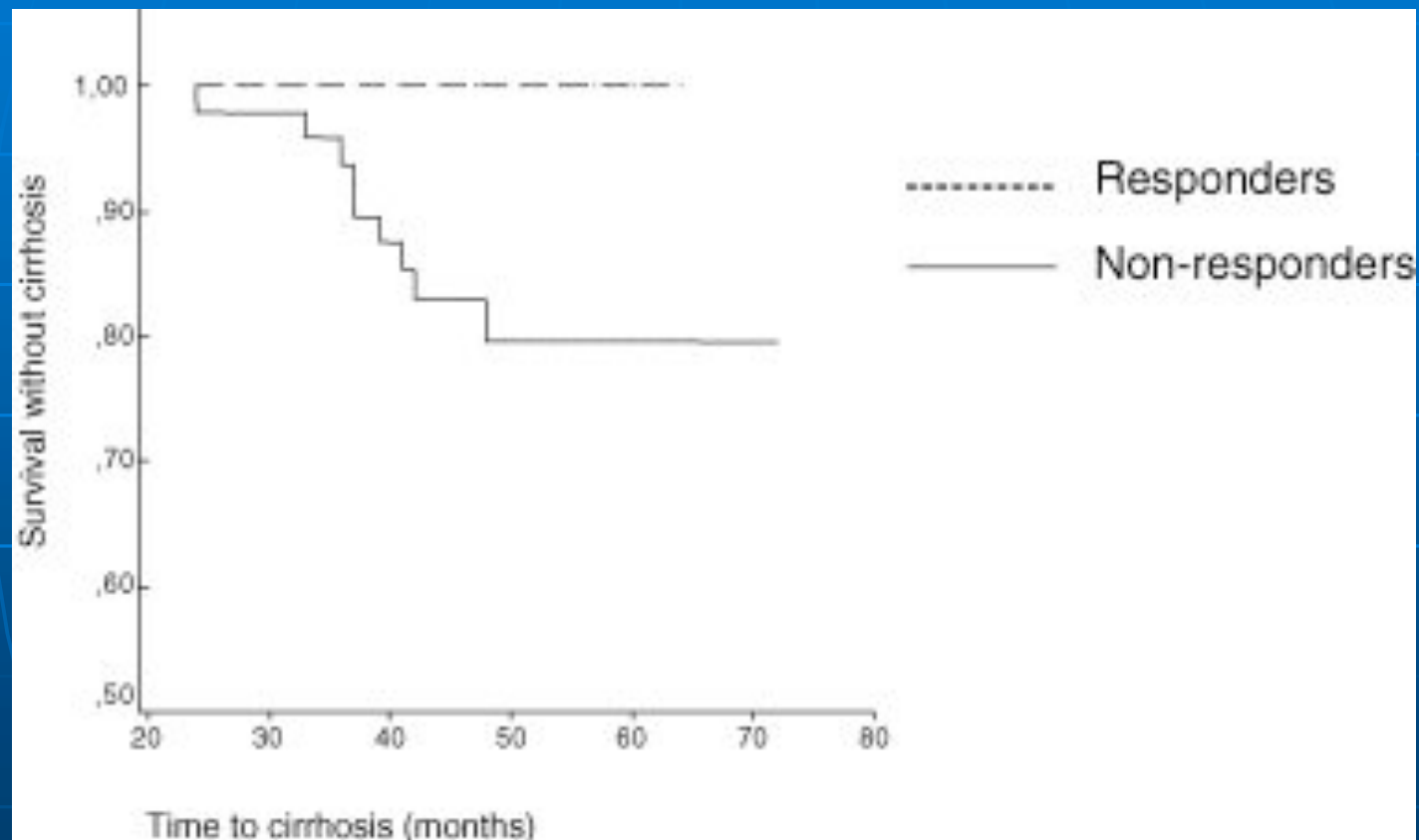
Traitement préventif de la récurrence virale C : études randomisées

	n		RVP	arrêt	Rejet
Singh 1998	24		NR	NR	50%/42%
Sheiner 1998	71		NR	14%	24%/32%
Manzarbeitia 2001	22		NR	10%	9%/4,5%
Chalasani 2005	54		8%	31%	12%/21%
Nair 2002	35		NR	NR	NR
Reddy 2002	32	IFN/riba	16%	31%	NR
		T	0		
Terrault 2003	49	IFN/riba	15%	38%	NR
		T	7%		
Mazzaferro 2003	63	IFN/riba	33%	40%	6%/NR
		IFN	13%		
		T	13%		

Traitement de la récurrence virale C avérée : études randomisées

	n	RVP	arrêt	Rejet
Gane 1998	30	NR	25%	0/NR
Cotler 2001	12	12,5%/0	25%	12,5%/NR
Vogel 2002	65	NR	30	12%/NR
Chalasani 2005	67	12%	31%	12%/0
Kizilisik 1997	6	NR	16,6%	33%/33%
Ghalib 2000	10	NA	10%	NR
Samuel 2003	52	21,4%/0	43%	3,5%/0

Effet de la RVP sur la survie



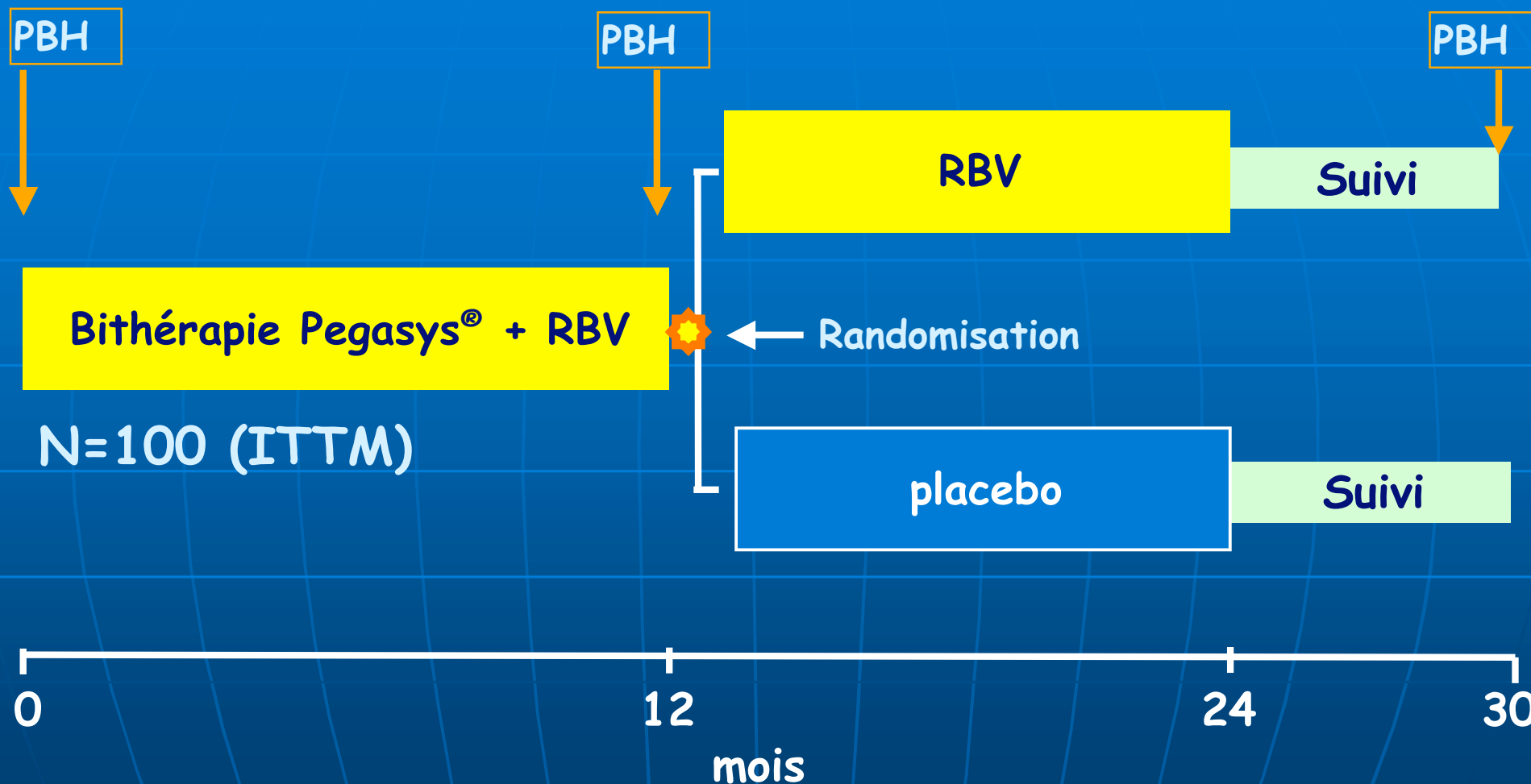
Etude multicentrique randomisée de traitement de la récurrence virale C après TH par peginterféron-alfa2A (Pegasys®)/ribavirine(Copegatus®):

Yvon Calmus,
Didier Samuel,
Georges Philippe Pageaux,
Michel Messner,
Philippe Wolf,
Lionel Rostaing,
Claire Vanlemmens,
Yves-Patrice LeTreut,
Sébastien Dharancy,
Jean Gugenheim,
François Durand,
Martine Néau-Cransac,
Olivier Boillot,
Olivier Chazouillères,
Laurence Samelson,
Karim Boudjema,
Christophe Duvoux

analyse intermédiaire

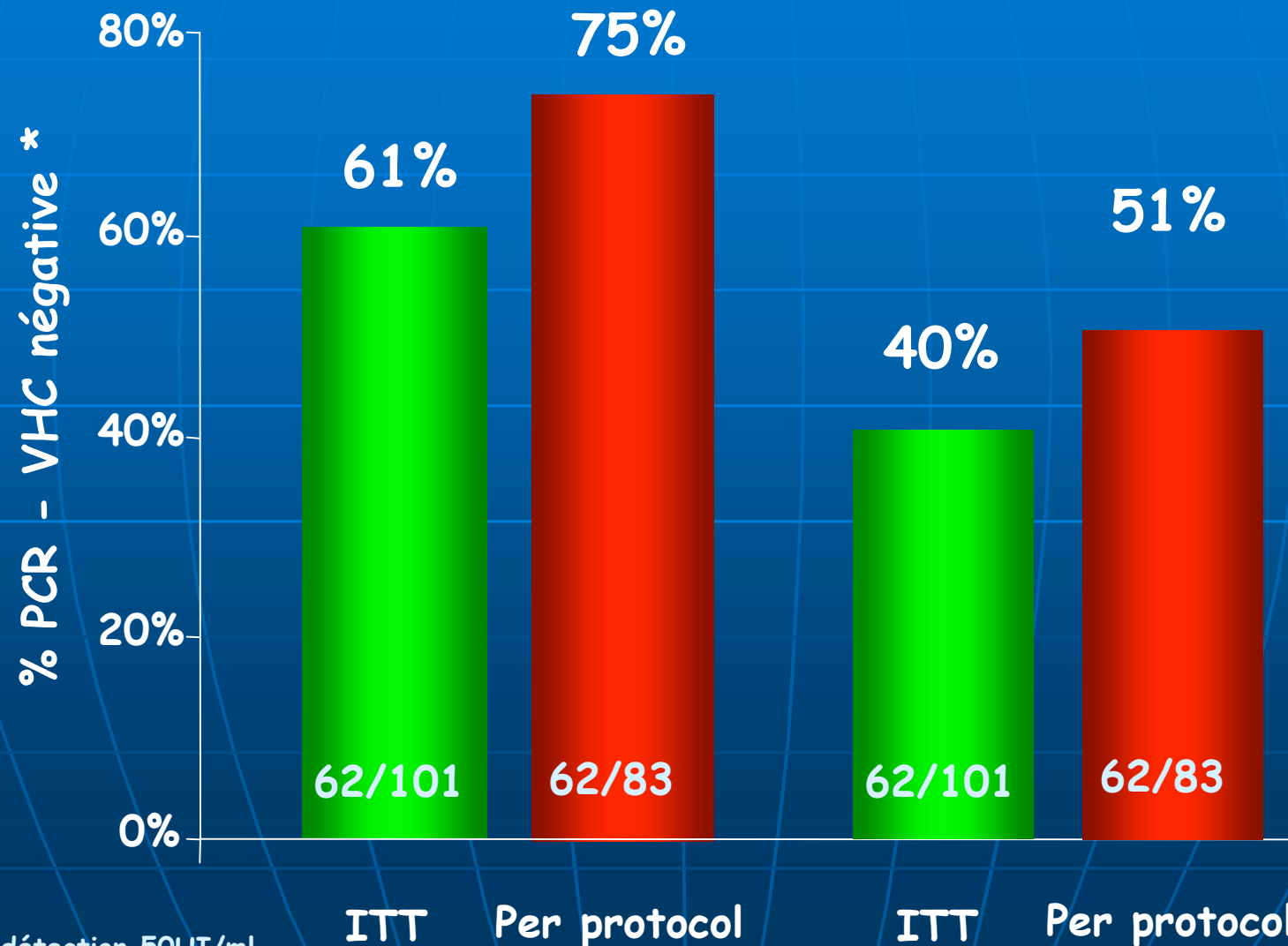
Cochin, Paris
Mondor, Créteil
Paul Brousse, Villejuif
SaintEloi, Montpellier
Pontchaillou, Rennes
Haute pierre, Strasbourg
Rangueil, Toulouse
Minjoz, Besançon
La Conception, Marseille
Huriez, Lille
L'Archet, Nice
Beaujon, Clichy
Pellegrin, Bordeaux
Edouard Herriot, Lyon
Saint-Antoine, Paris
Roche, Neuilly
Henri Mondor, Créteil

Schéma de l'étude



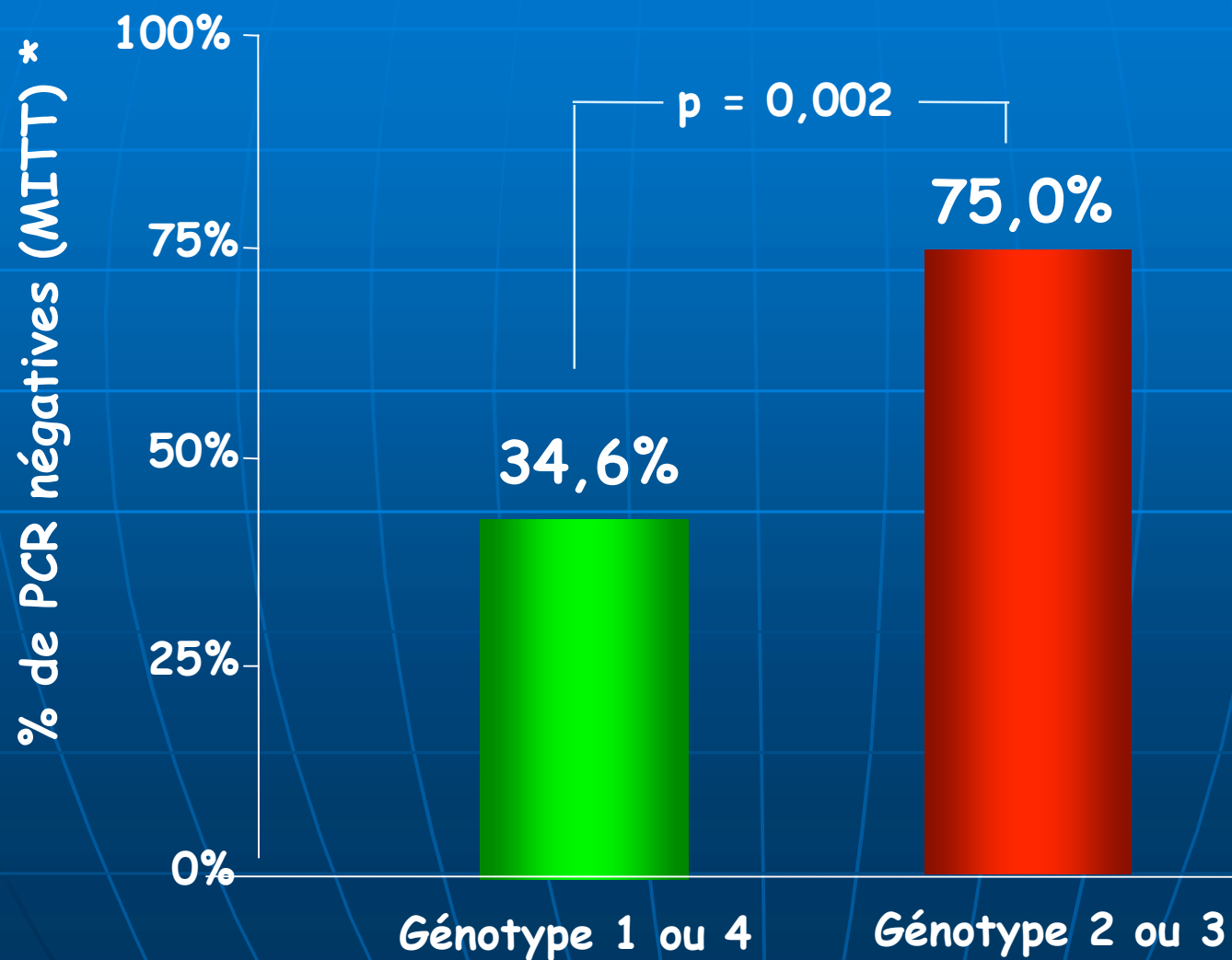
Réponse virologique

Fin de traitement Réponse prolongée
75%

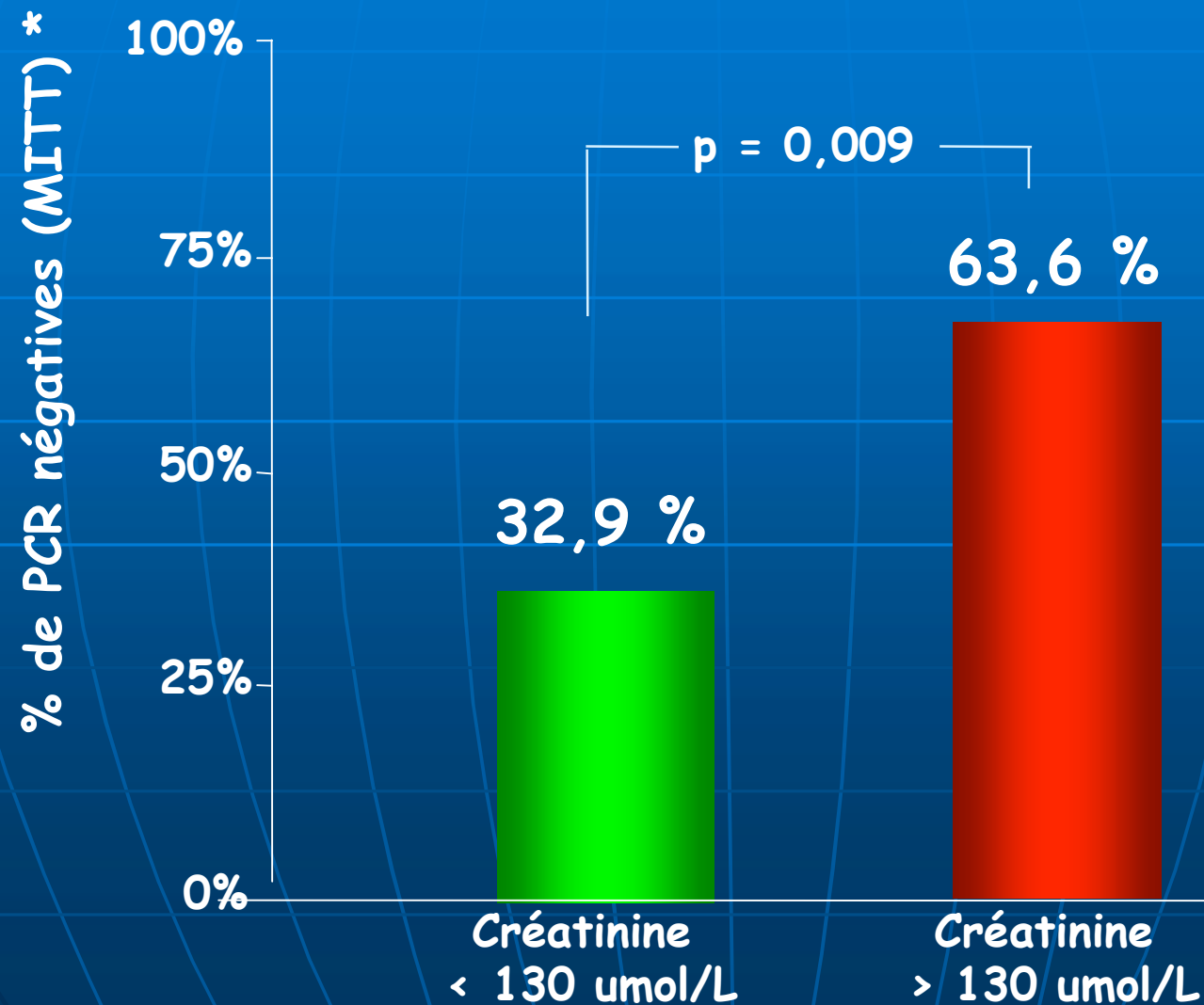


*seuil de détection 50UI/ml

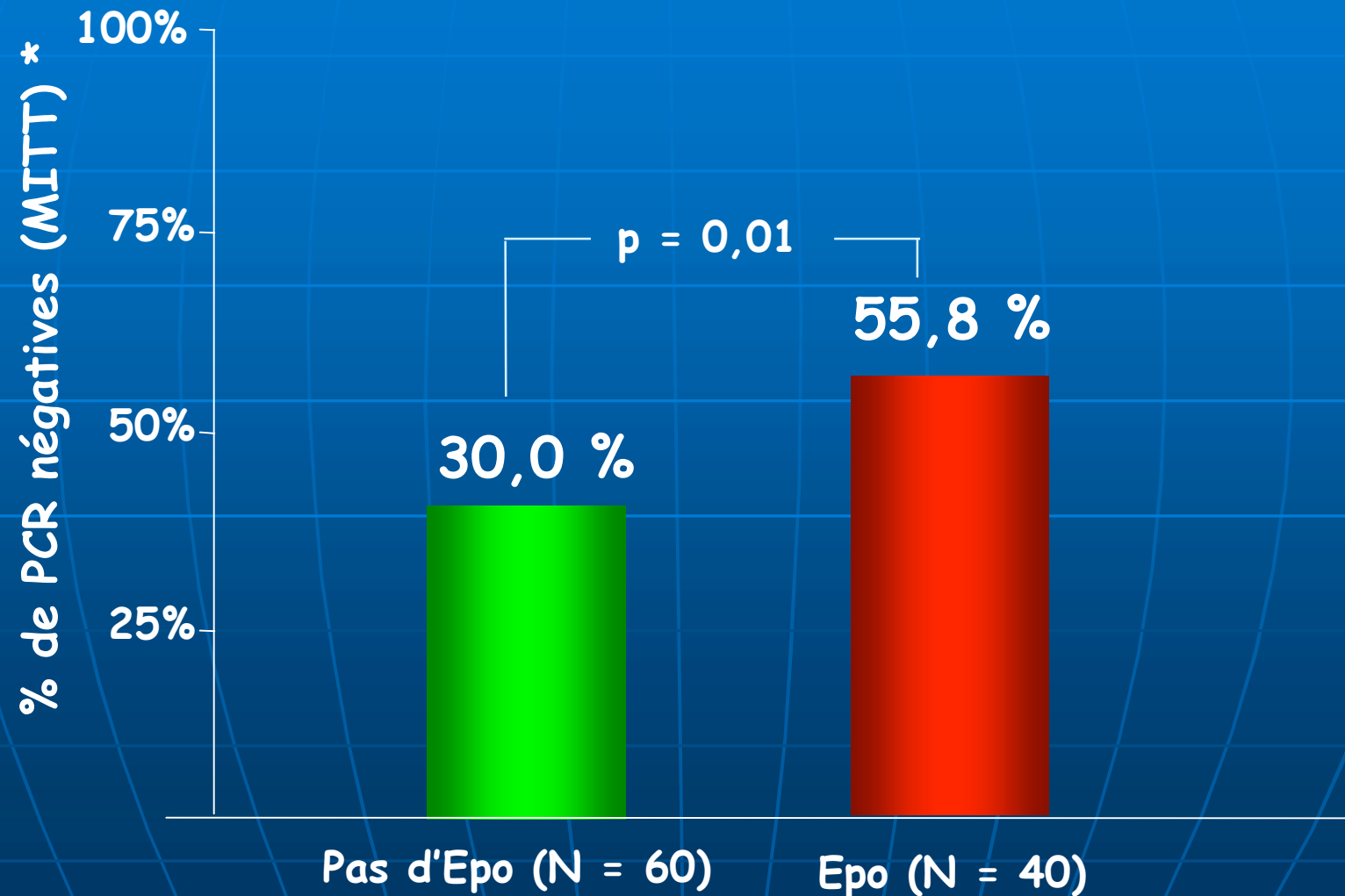
RVP selon le génotype



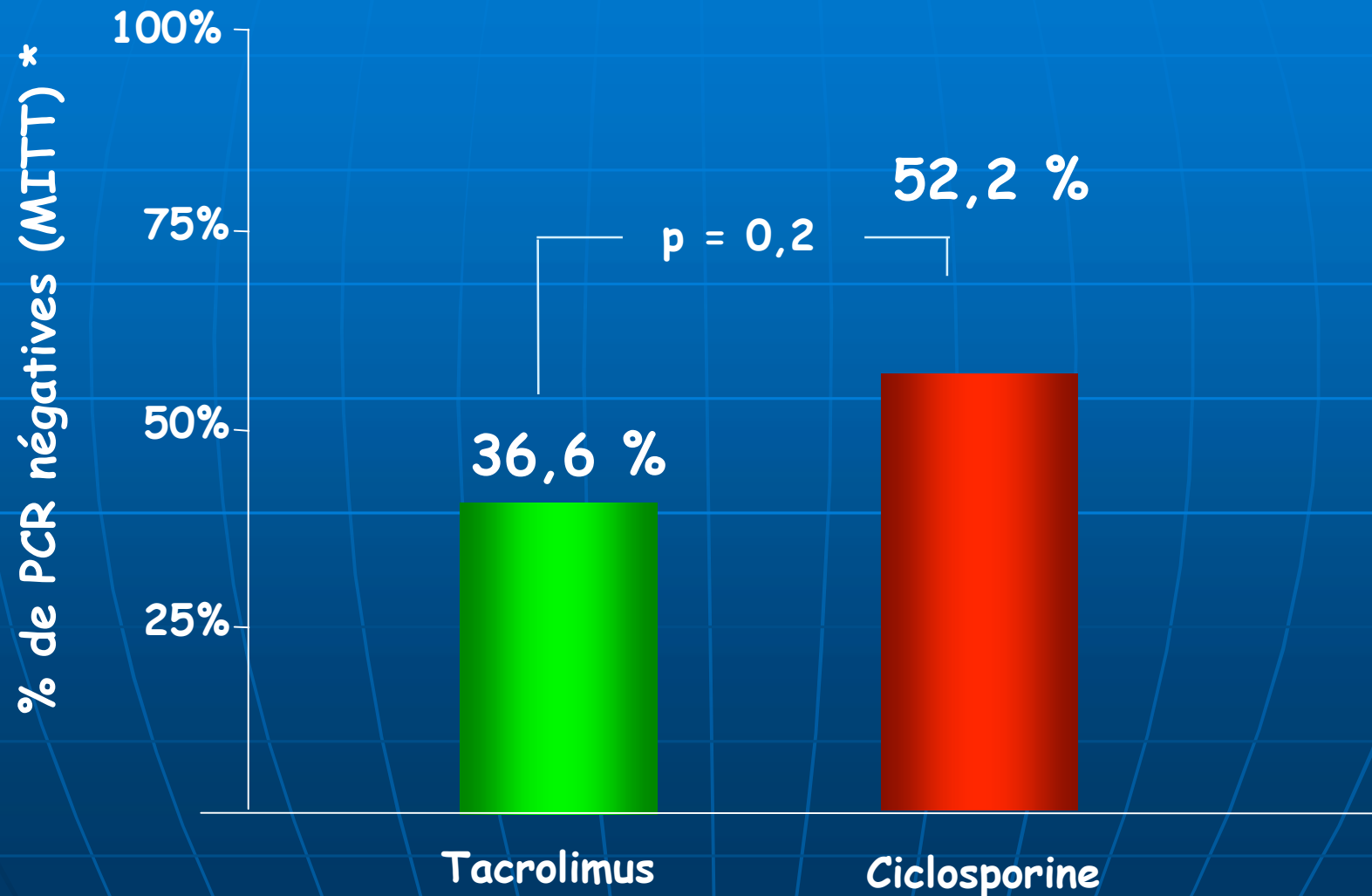
RVP selon la fonction rénale



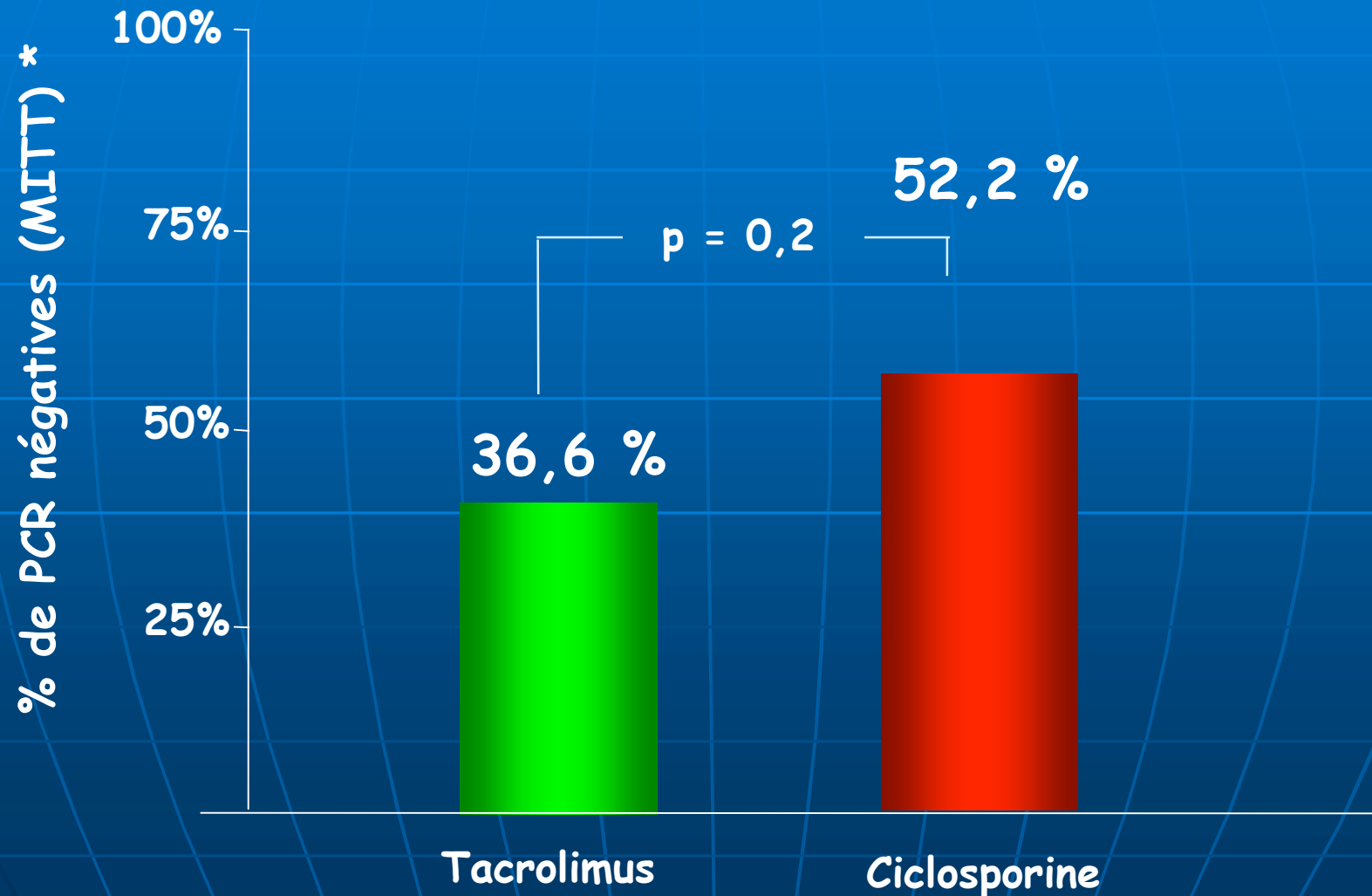
RVP selon l'utilisation d'Epo



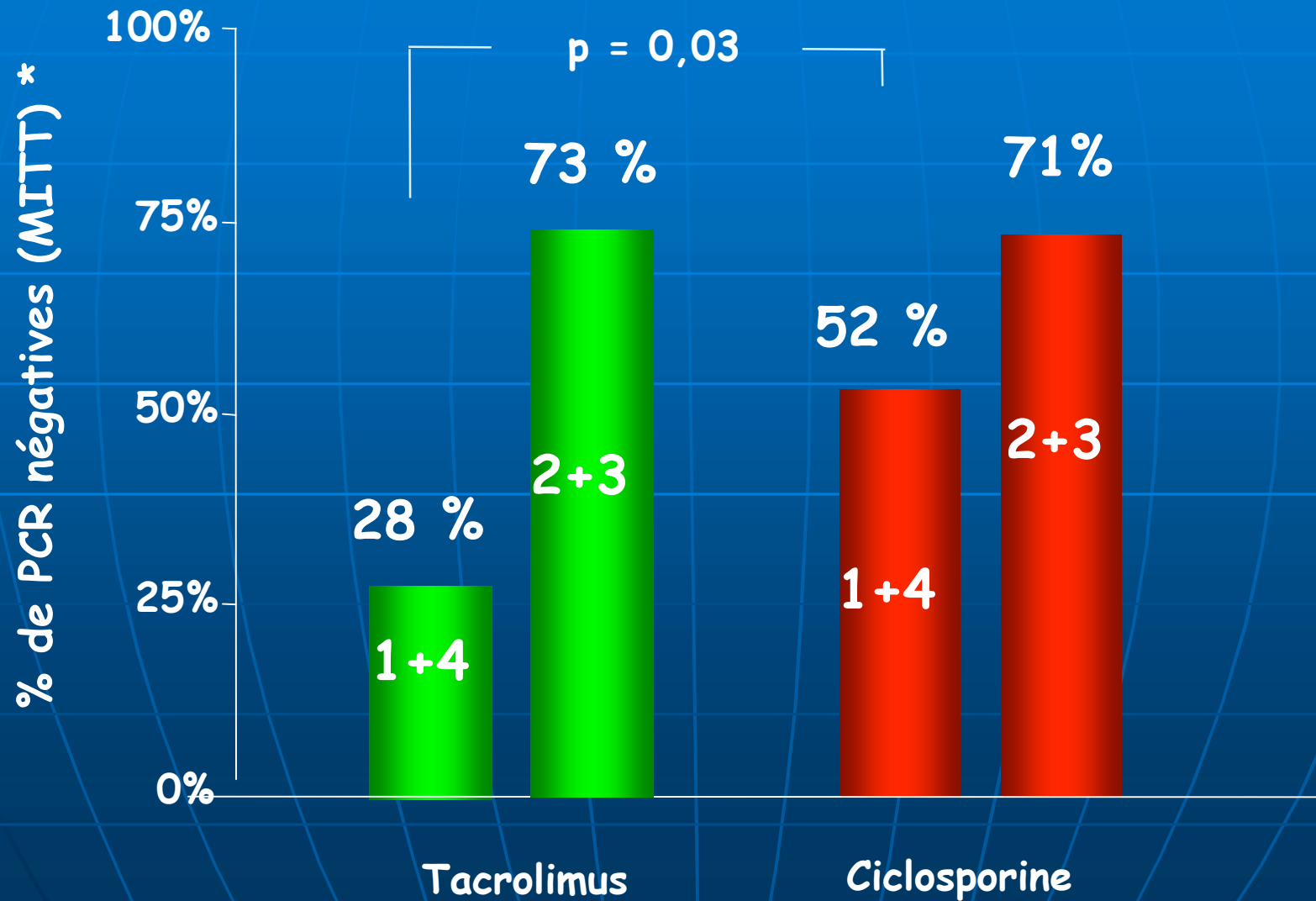
RVP selon l'anticalcineurine



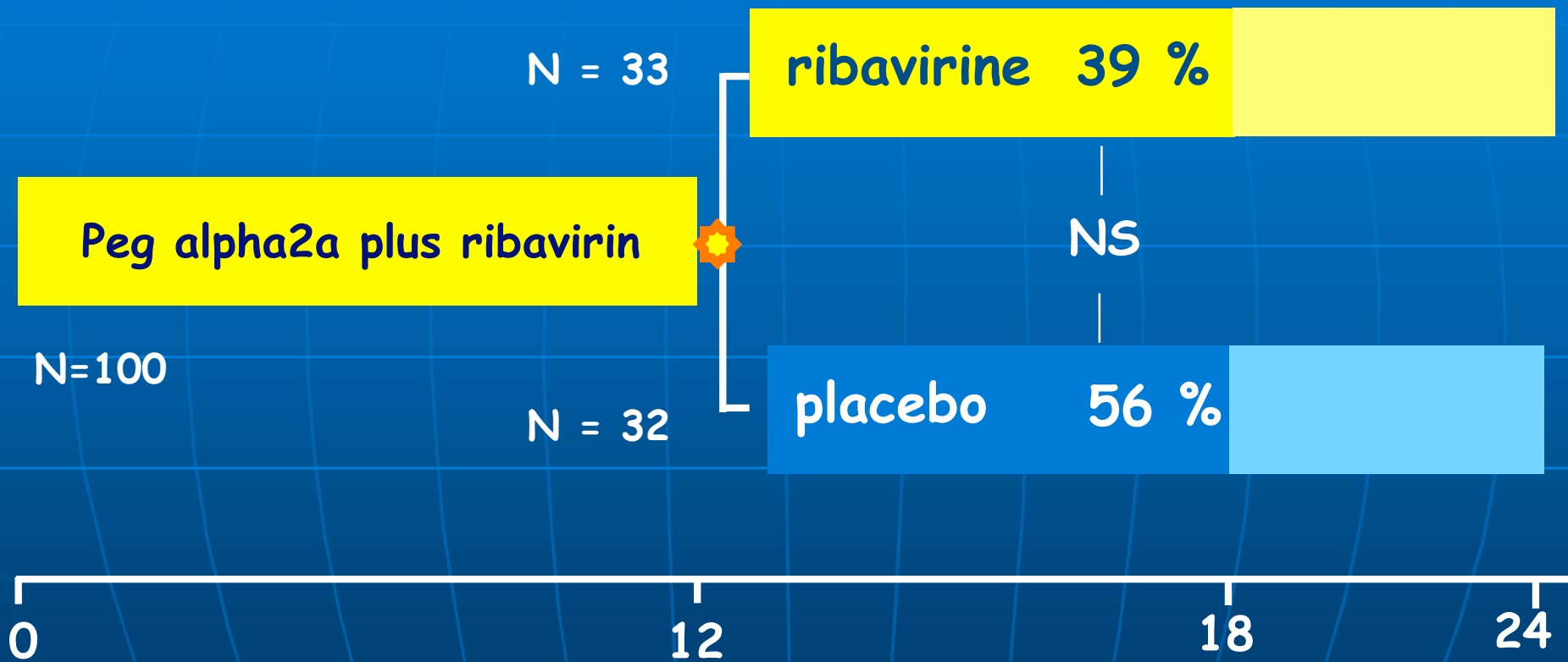
RVP selon l'anticalcineurine



RVP selon l'anticalcineurine



RVP selon la randomisation



Effets indésirables graves liés au traitement antiviral

■ Rejet aigu	2
■ Anomalie inexpliquée du bilan hépatique	2
■ Anémie grave	6
■ Leucopénie/thrombopénie grave	1
■ Insuffisance rénale aiguë	2
■ Infarctus antéroseptal	1
■ Troubles psychiatriques	3
■ Diabète	1
■ Infection	
• pneumopathie	2
• infection pariétale	1
• infection d'un hématome vertébral	1

n=22 chez 18 patients

Conclusions

1. **Origine de l'infection du greffon** : Particules virales produites par le foie natif, via la circulation.

L'infection peut être prévenue :

- . Traitement antiviral avant la TH
- . Prophylaxie par des anticorps

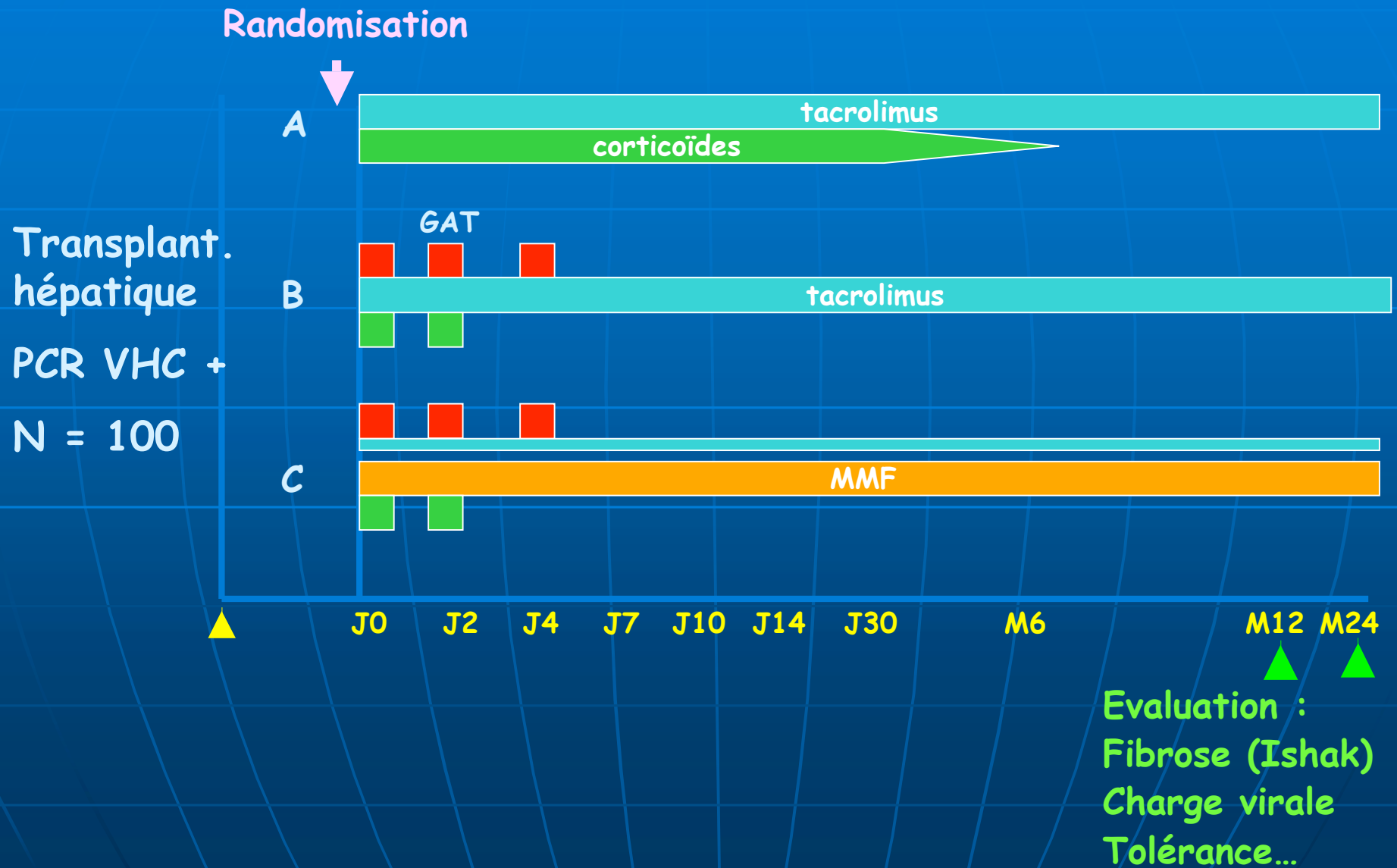
2. **L'évolution de la maladie virale est accélérée** :

L'évolution peut être ralentie : nécessité d'essais contrôlés : BEFIRTH

3. **En cas d'évolution rapide, le traitement antiviral est possible** :

- . Résultats équivalents aux non greffés
- . Utilisation fréquente des facteurs de croissance

Etude BEFIRTH



Conclusions

1. **Origine de l'infection du greffon** : Particules virales produites par le foie natif, via la circulation.

L'infection peut être prévenue :

- . Traitement antiviral avant la TH
- . Prophylaxie par des anticorps

2. **L'évolution de la maladie virale est accélérée** :

L'évolution peut être ralentie : nécessité d'essais contrôlés : BEFIRTH

3. **En cas d'évolution rapide, le traitement antiviral est possible** :

- . Résultats équivalents aux non greffés
- . Utilisation fréquente des facteurs de croissance