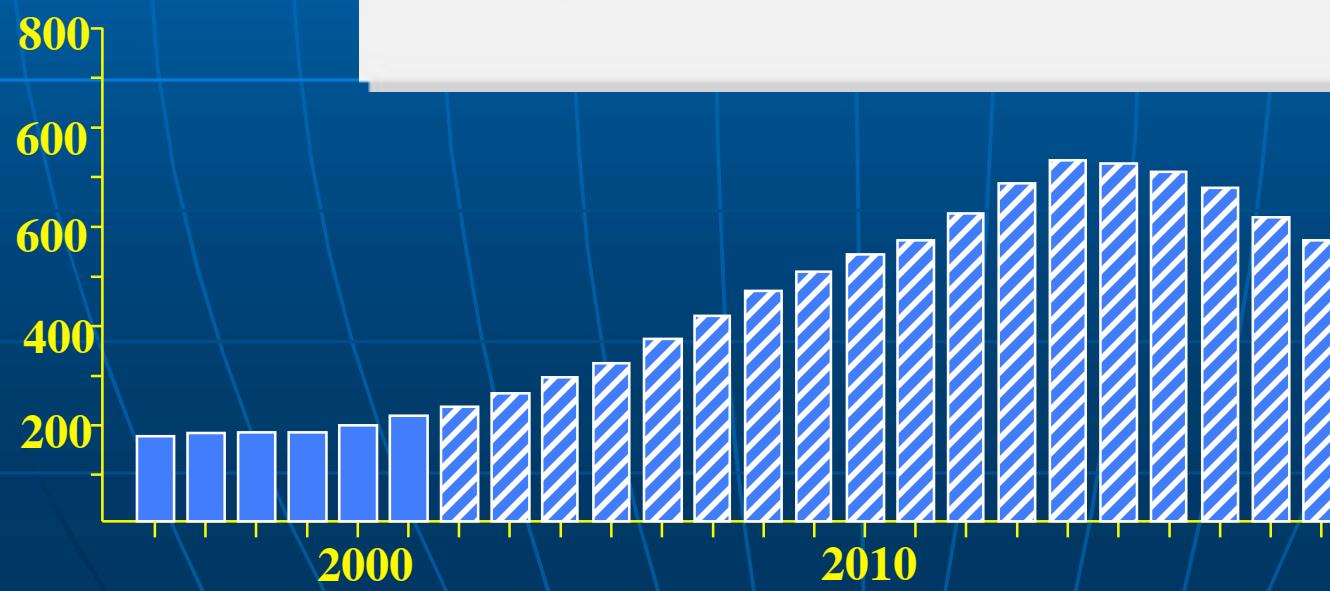
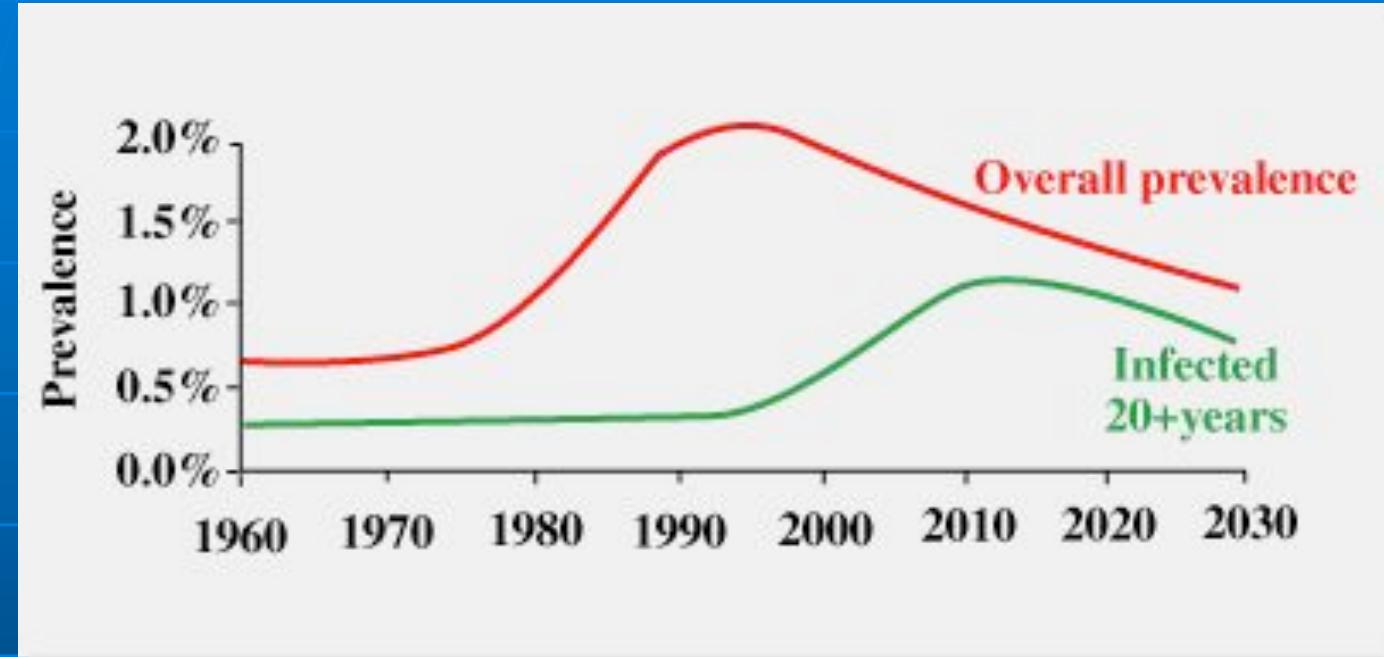


Hépatite C après Transplantation hépatique

Filomena Conti et Yvon Calmus

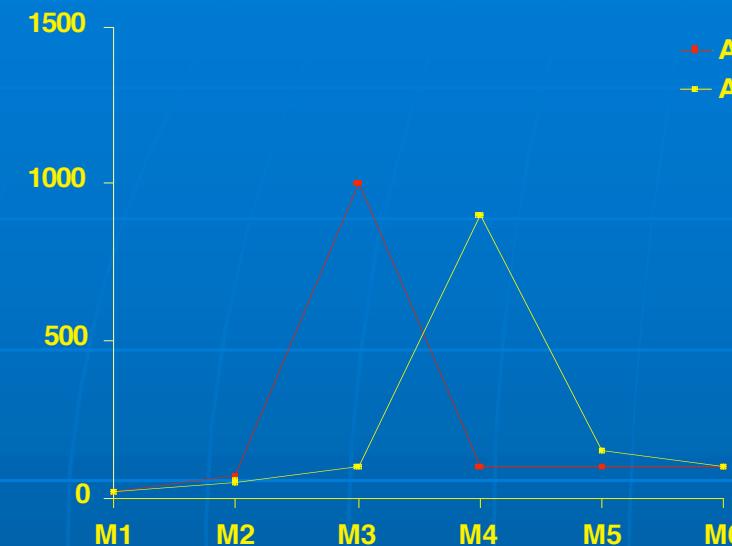


Prévision de l'activité de TH pour hépatite C : 2010-2020

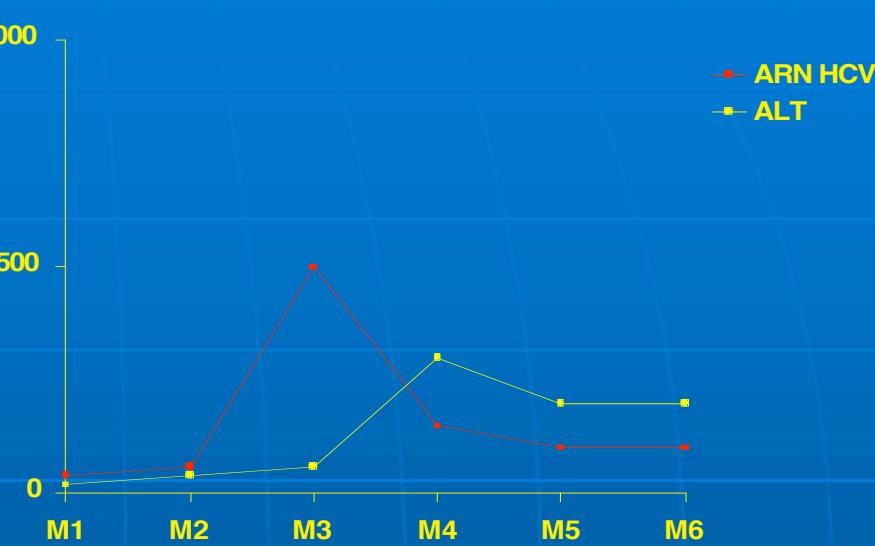


Alter 2002

Réinfection du greffon : événements initiaux

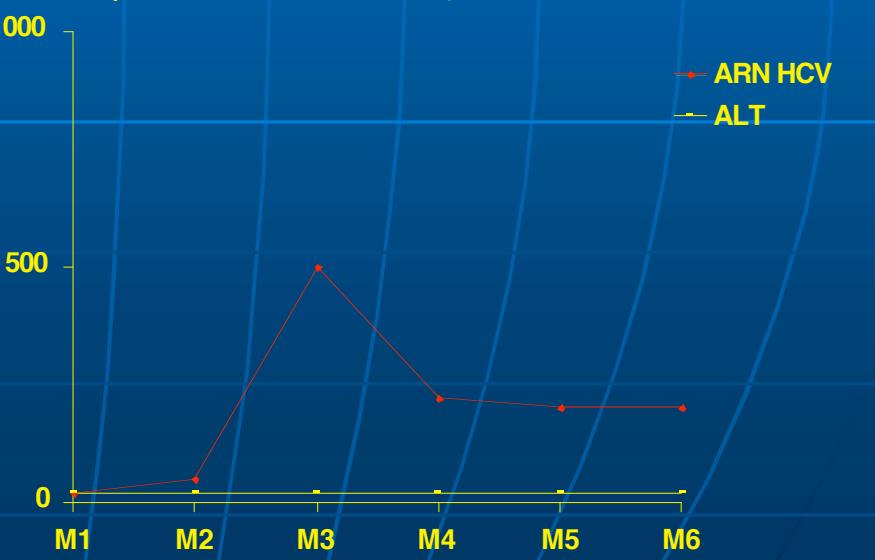


Hépatite aiguë lobulaire : 40%



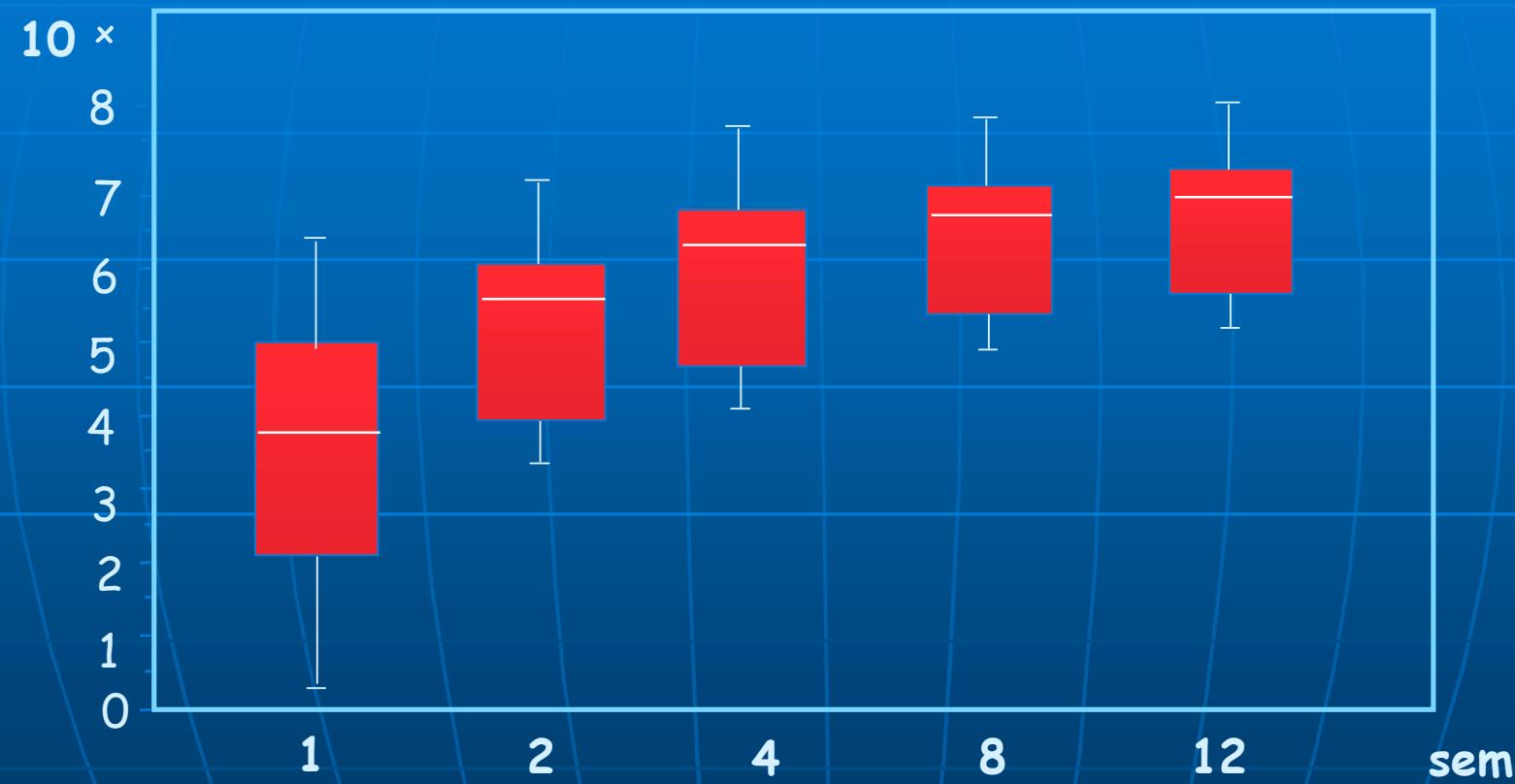
Hépatite chronique active : 50%

perte du greffon
5 % (monoinfectés)

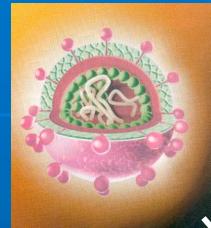


Réinfection asymptomatique : 10%

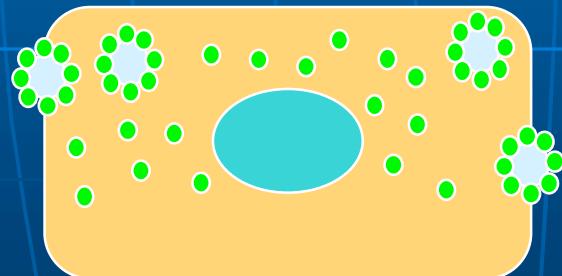
Réinfection du greffon : charge virale précoce



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

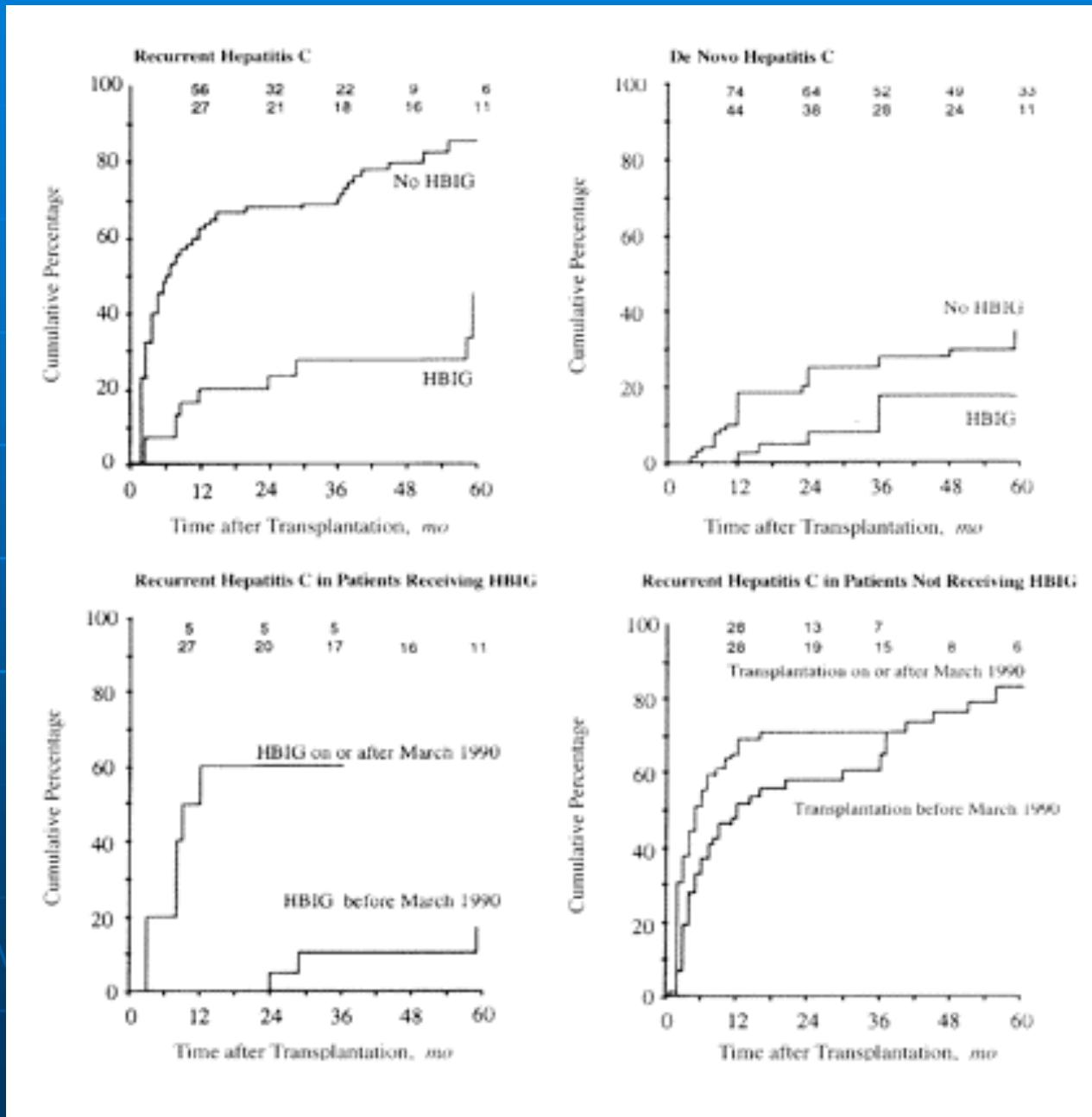
NR
N = 21

Réduction de dose : 63%

RV
N = 9

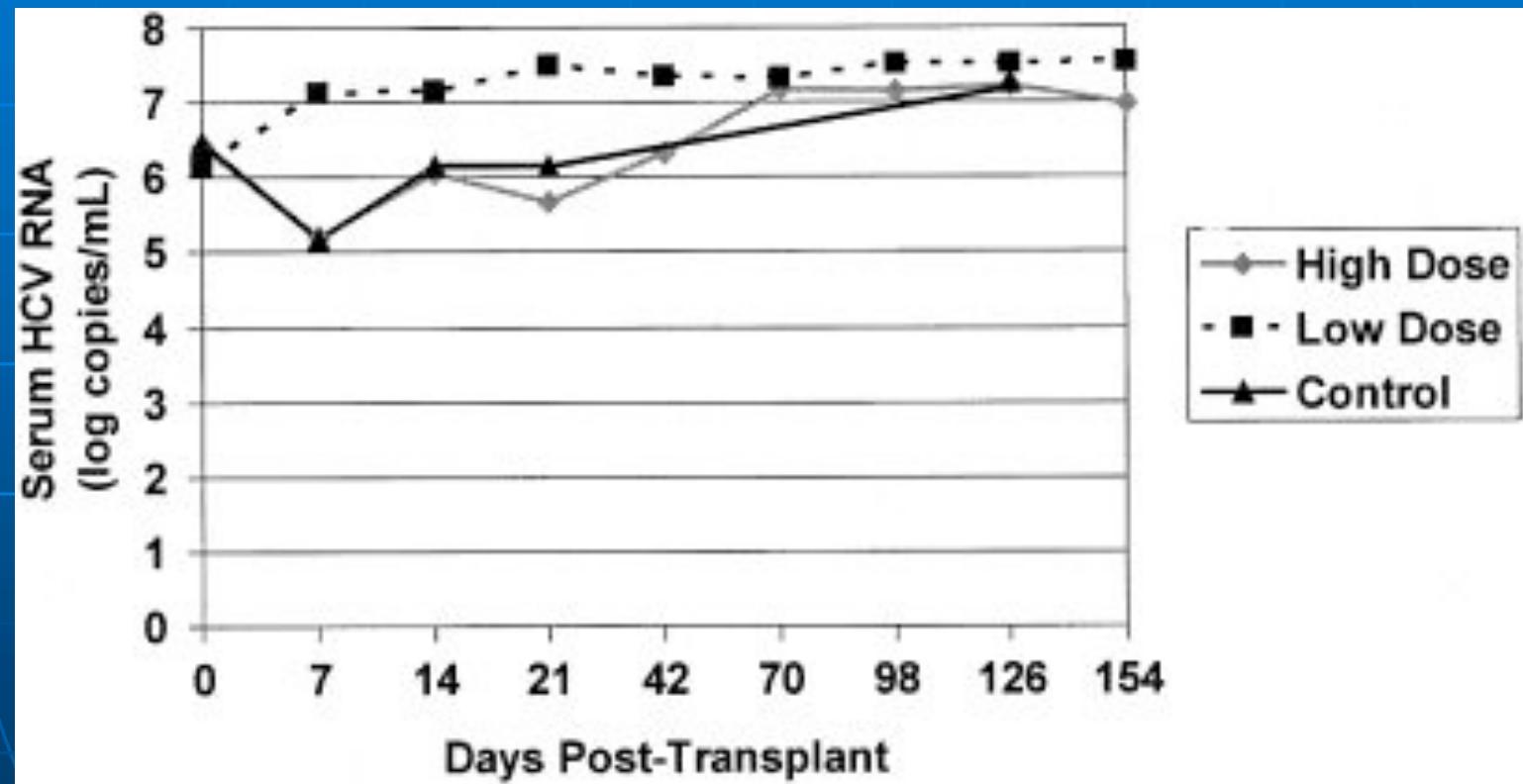
TH : n = 9
récidives : n = 3
VHC+ in situ

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



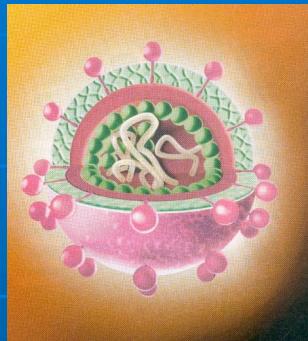
Feray C, 1998

Essai d'Ig anti-VHC (Cicavir)

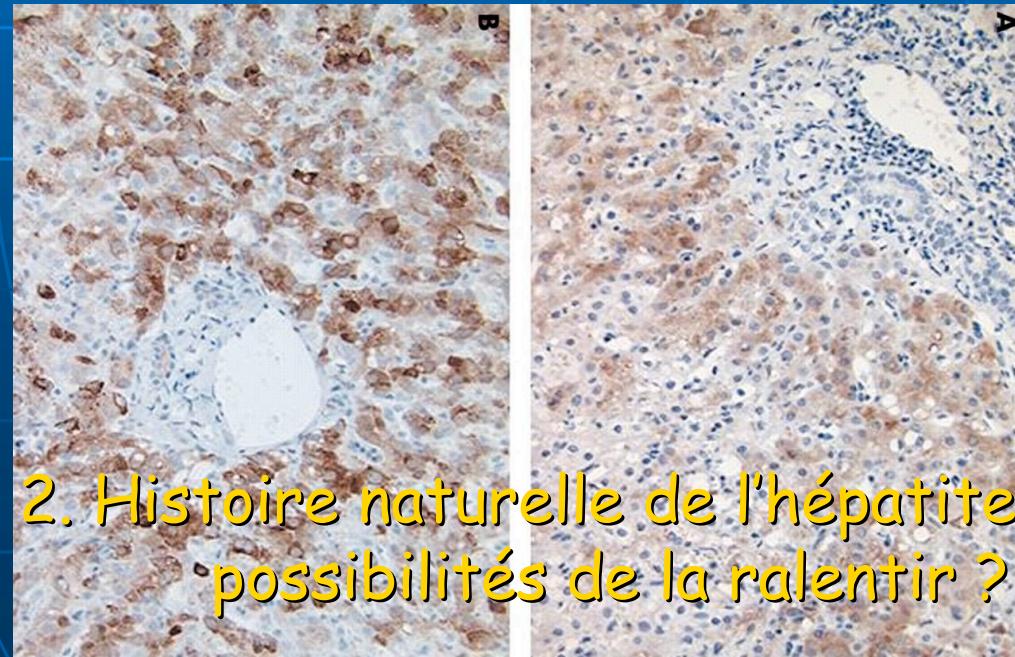


Davis GL, 2005

Infection du greffon hépatique

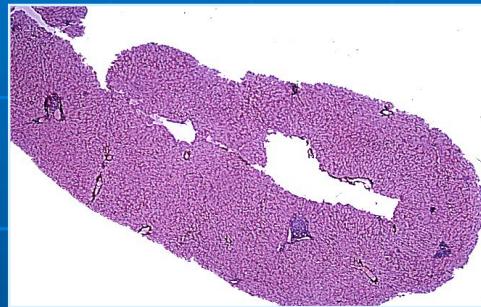


1. Infection constante
prévention ?
3. Possibilités thérapeutiques
quand ?
modalités ?

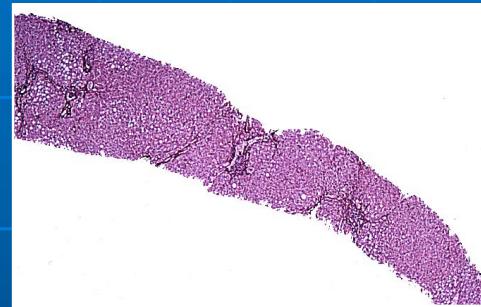


2. Histoire naturelle de l'hépatite
possibilités de la ralentir ?

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



Lésions mineures
non spécifiques
10-30%

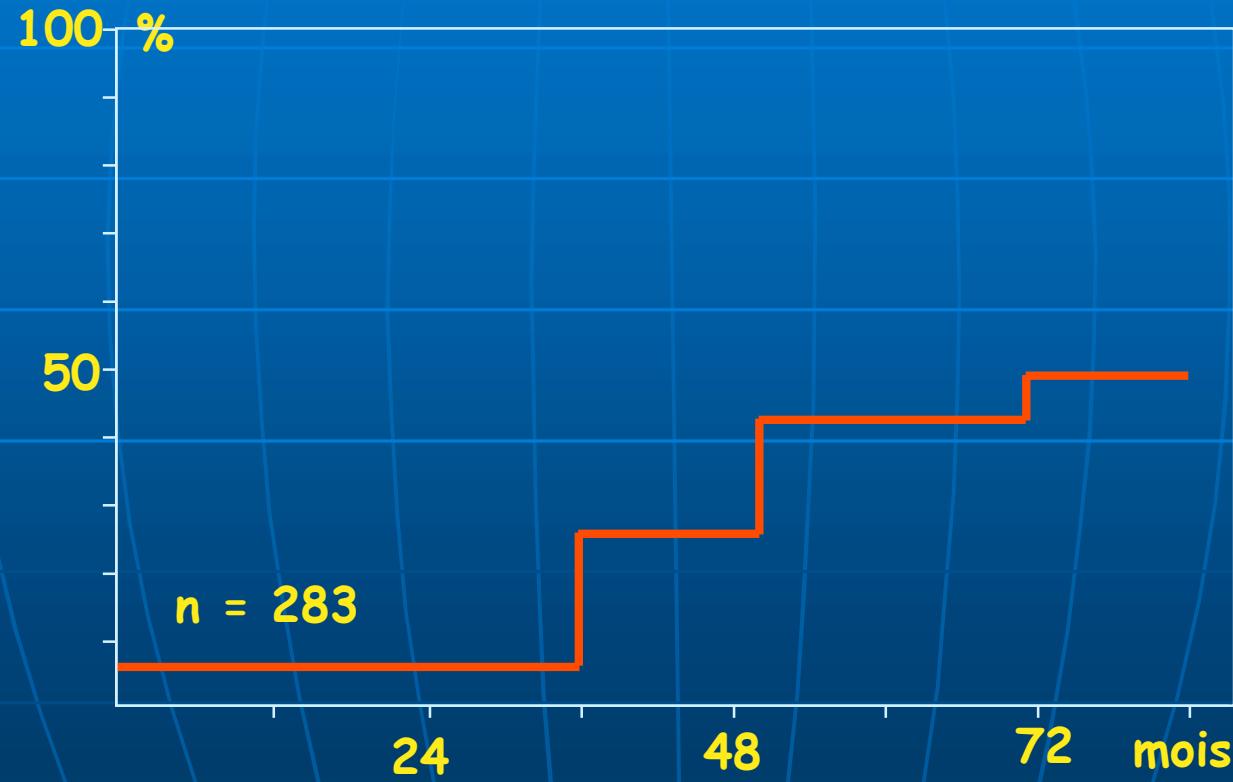


Hépatite chronique
- modérée : 60-80%
- agressive : 10-20%



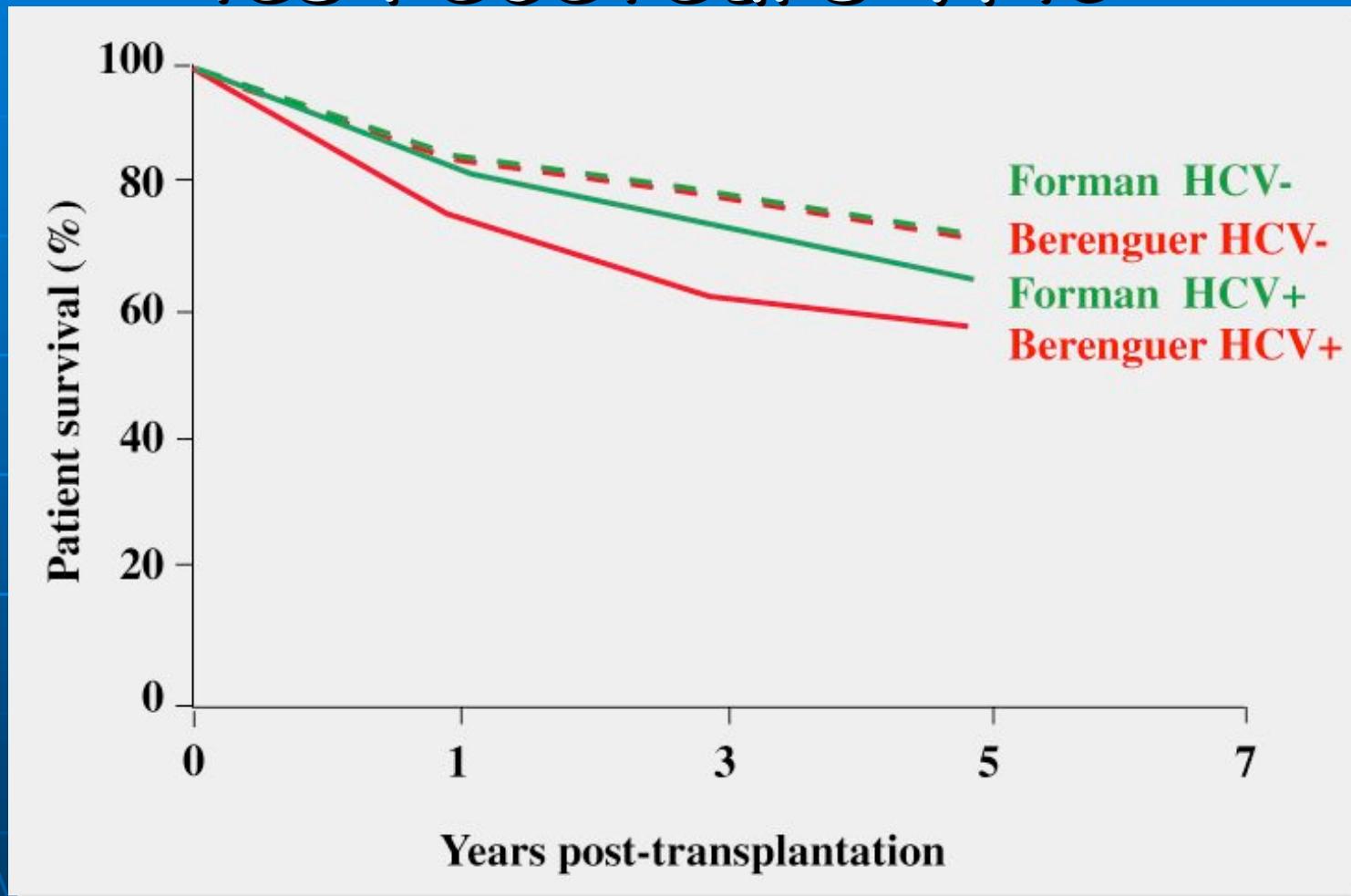
Cirrhose
20 à 30% à 5 ans
Médiane : 10 ans

Récidive virale C : risque d'évolution vers la cirrhose



Berenguer 2002

La survie est réduite chez les receveurs VHC+



Forman, 2002
Berenguer, 2002

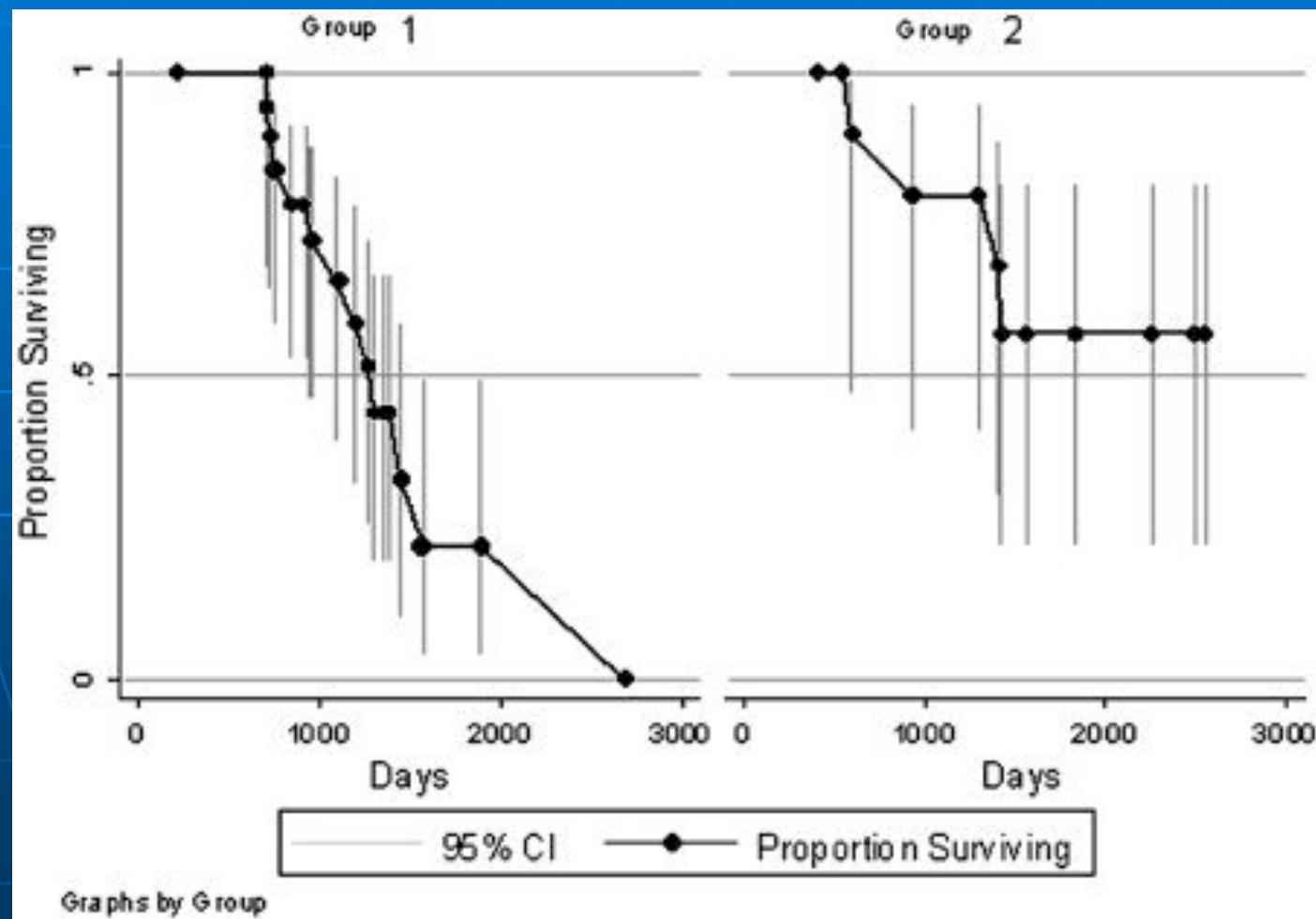
Transplantation chez les coinfectés VHC/VIH

	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 : récidive 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



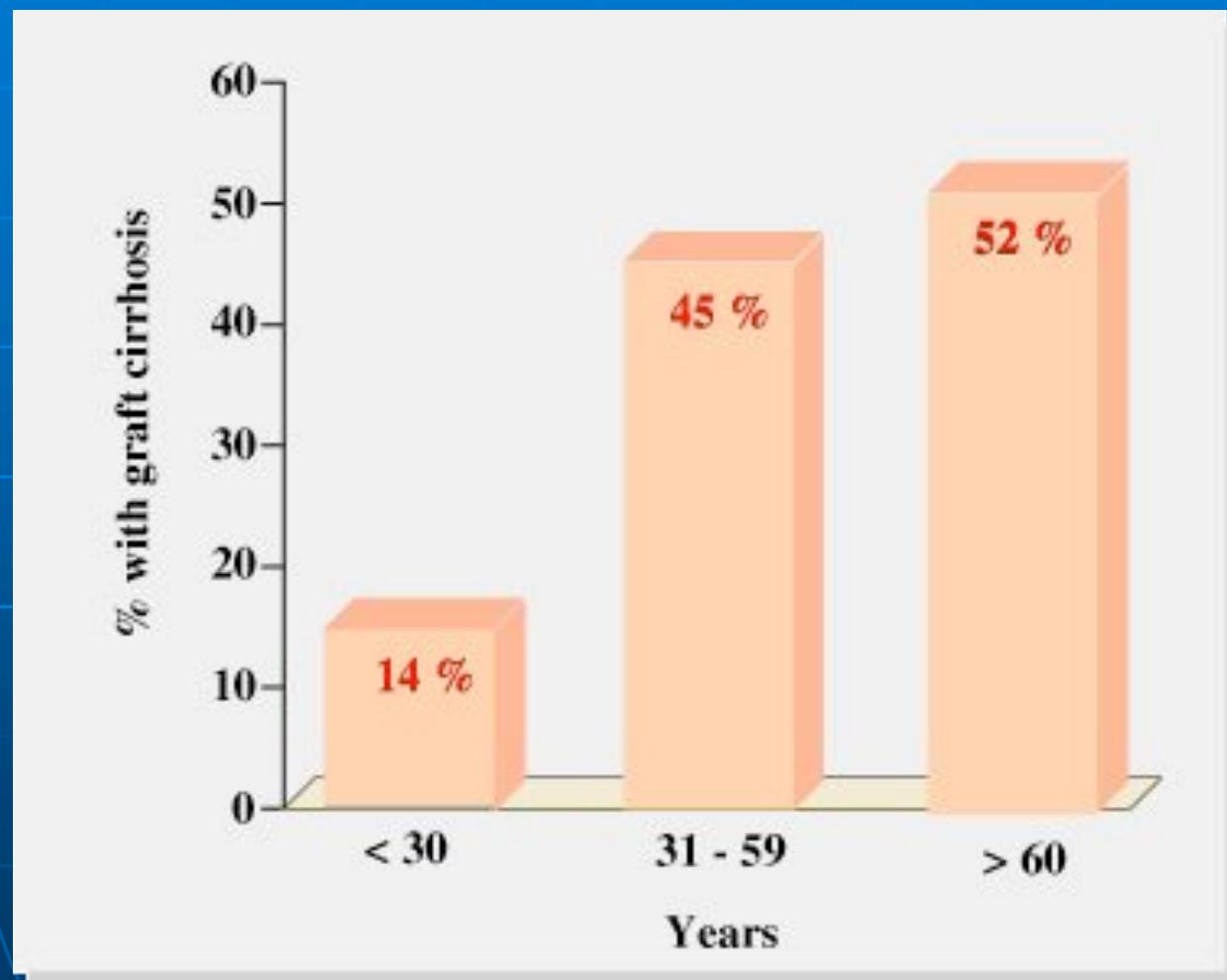
Neff GW, 2004

Facteurs associés à la gravité de la récidive 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		

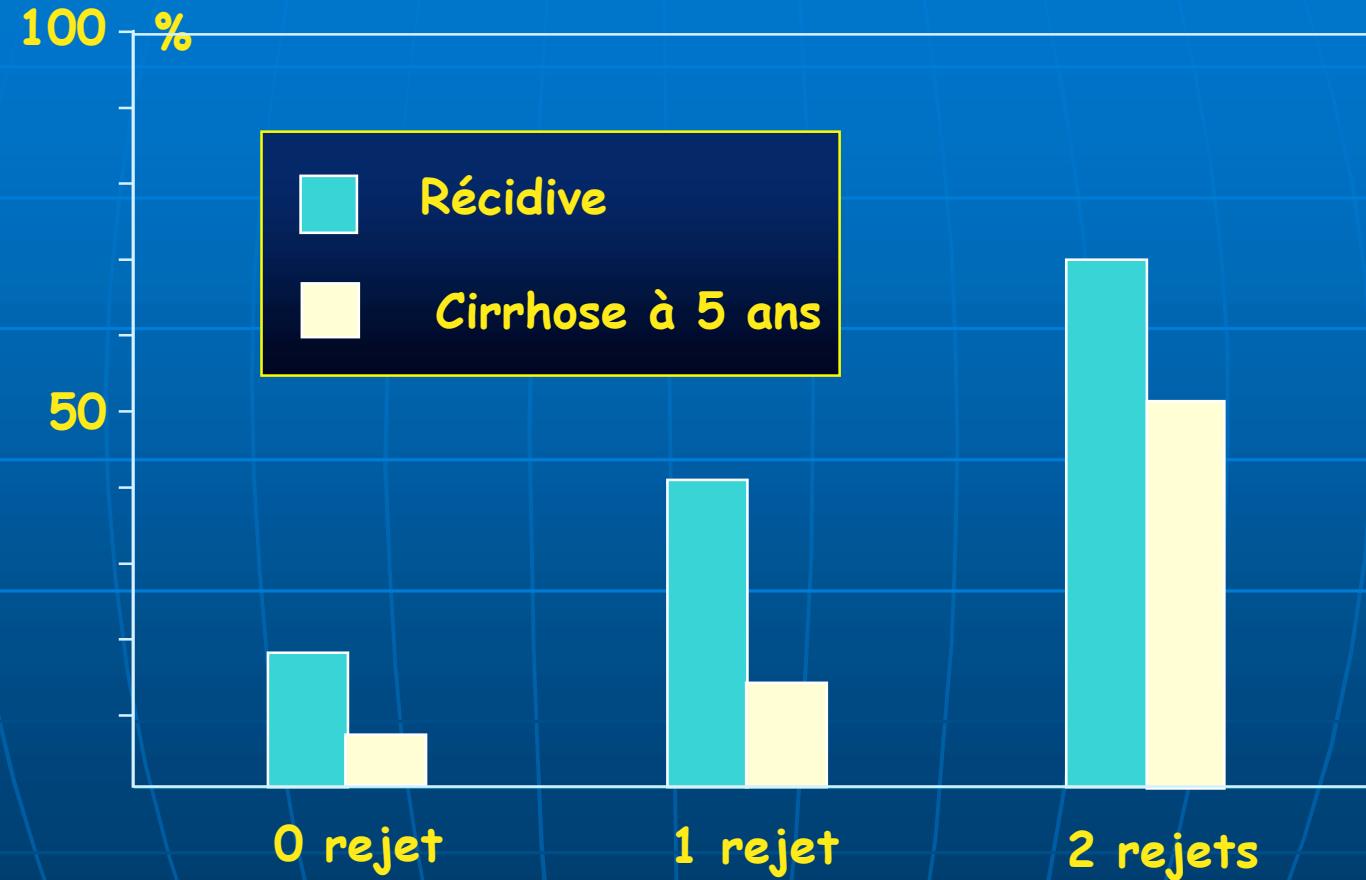
Adapté de l'ILTS Expert Panel on Liver Transplantation and Hepatitis C, Liver Transplant 2003

Effet de l'âge du donneur sur la fibrogénèse



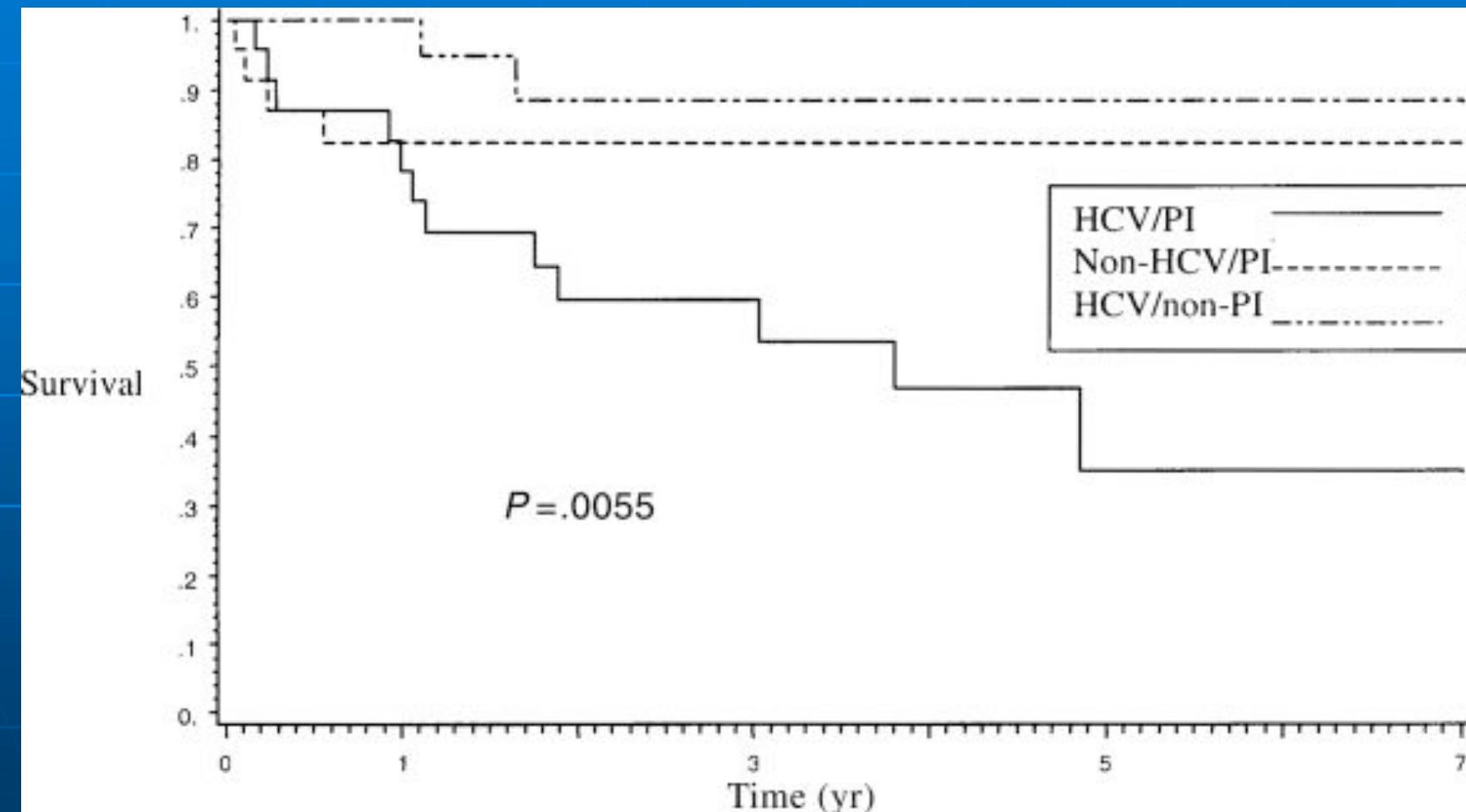
Berenguer M, 2002

Récidive virale C : Effet du rejet



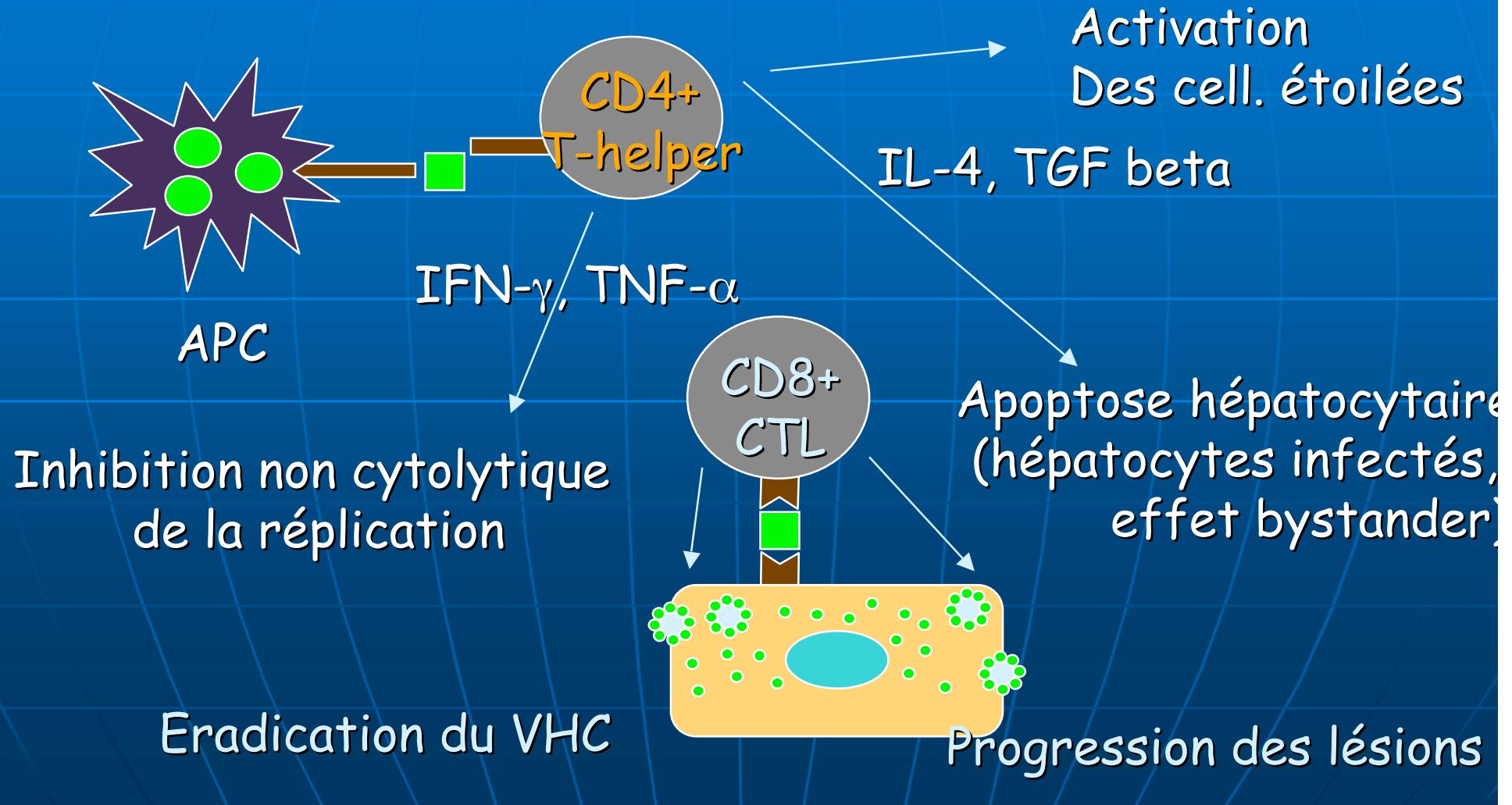
Scheiner, 2001
Prieto, 2001

Effet des lésions d'ischémie-reperfusion

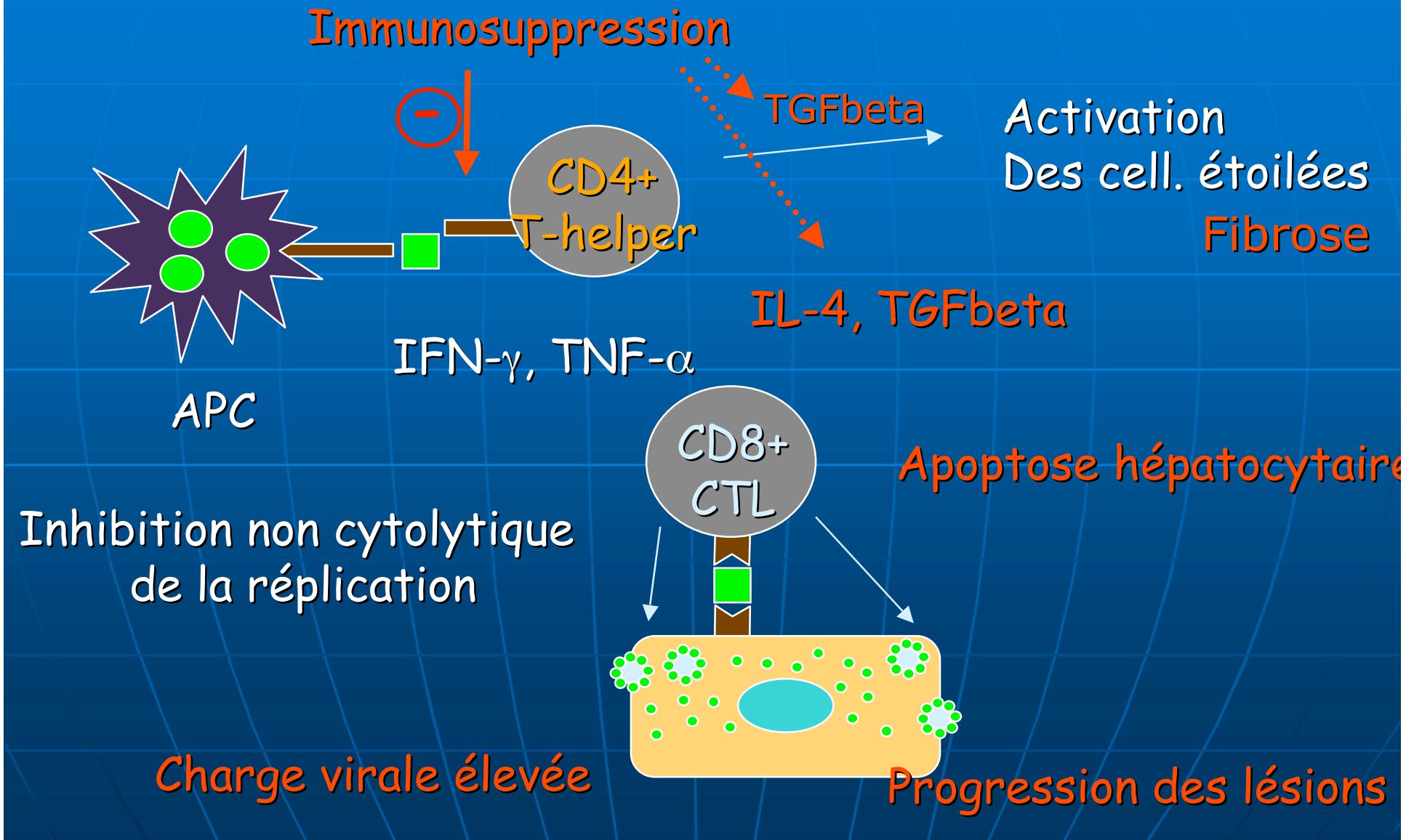


Watt KD, 2005

Physiopathologie de la récidive virale C



Physiopathologie de la récidive 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 récidive 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*)

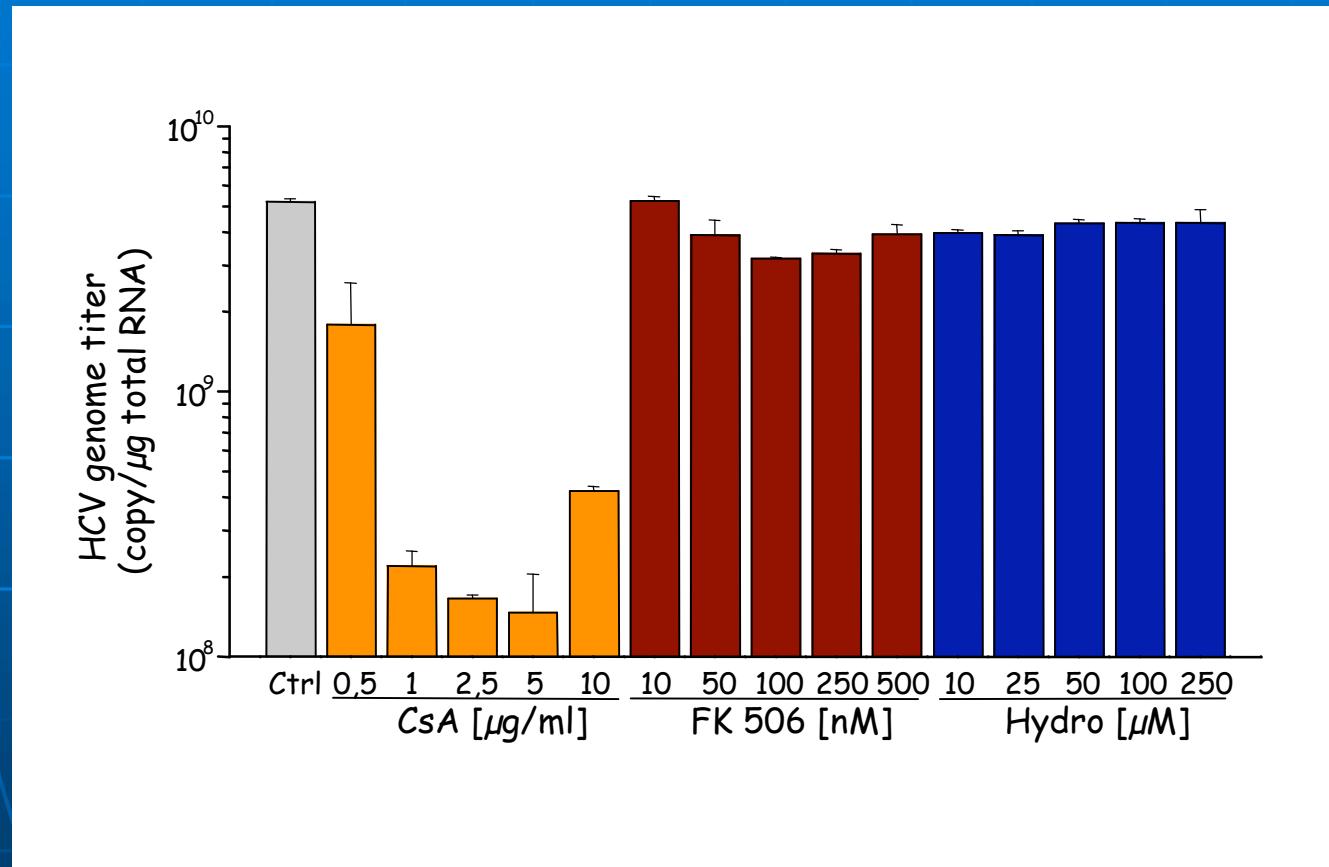
6 - Ac polyclonaux

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

7 - Sirolimus

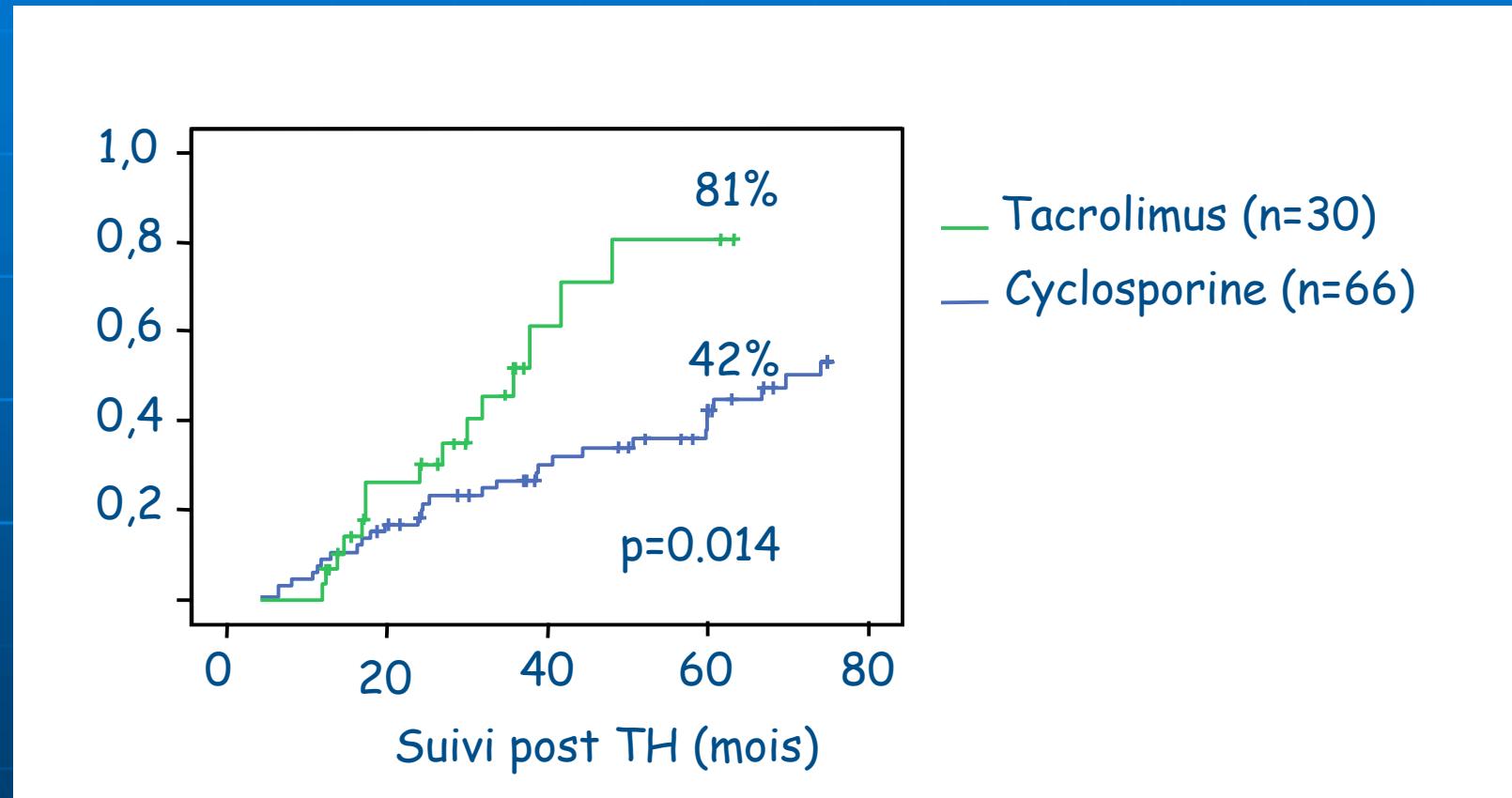
Effet antifibrosant ?

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



Watashi K, 2003

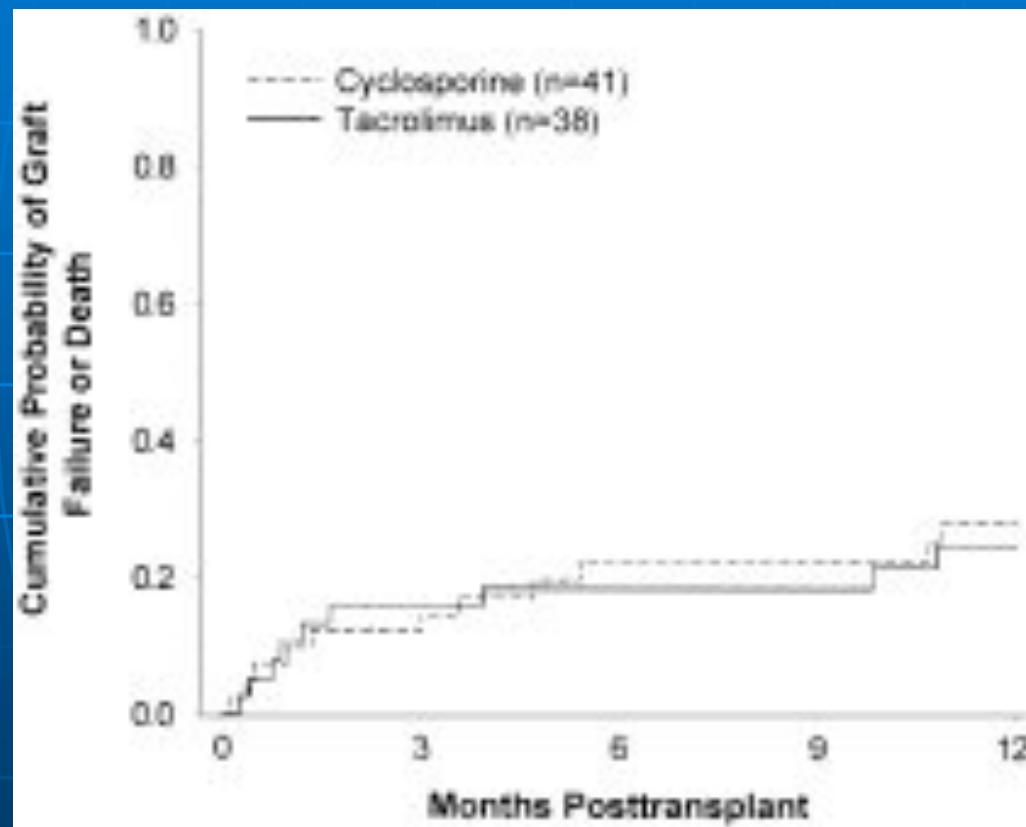
Développement d'une fibrose (F2-F4)



Duvoux C, 2006

Tacrolimus vs Ciclosporine et récidive C

Kaplan-Meier plot for time to graft failure or death



Martin P, 2004

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 récidive 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

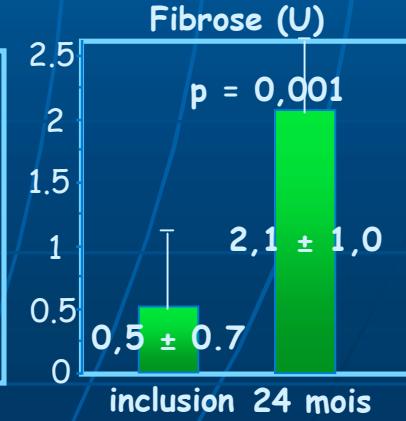
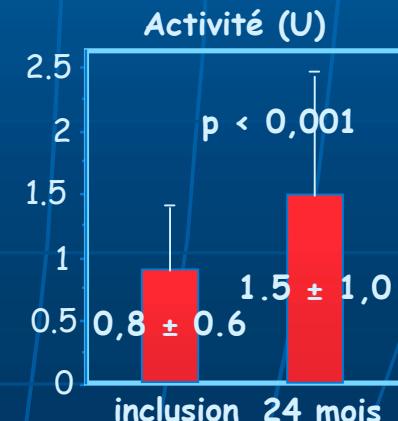
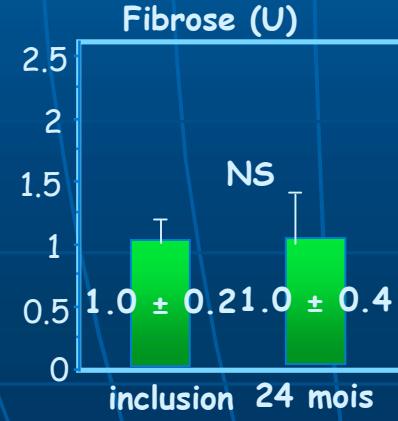
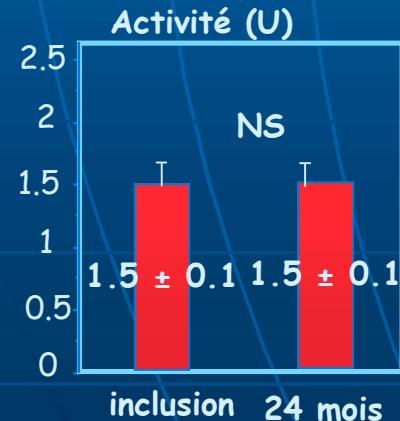
Dosage : 8,8 ng/ml 5,4 ng/ml

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 récidive 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

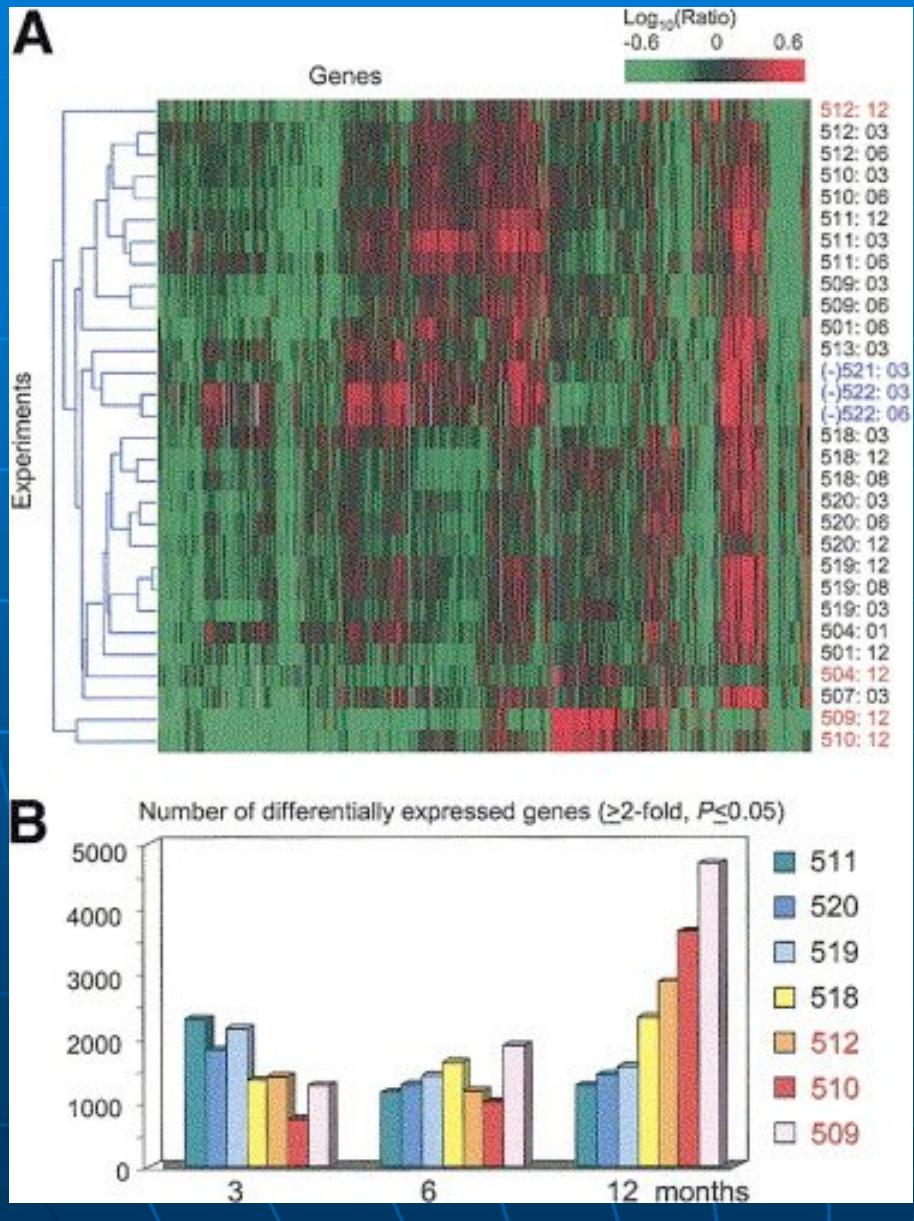
■ Protéomique :

- 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

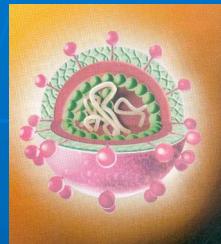
■ Protéomique :

- Apo E : epsilon-4
- Ratio TG/cholestérol réduit
 - = fibrogénèse réduite

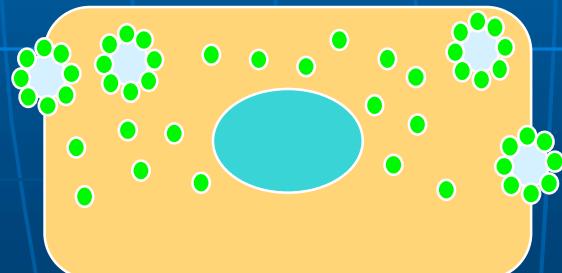
■ Génomique :

- Fibrogénèse accélérée : surexpression de gènes
 - Réponse interféron
 - Présentation antigénique
 - Réponse cytotoxique

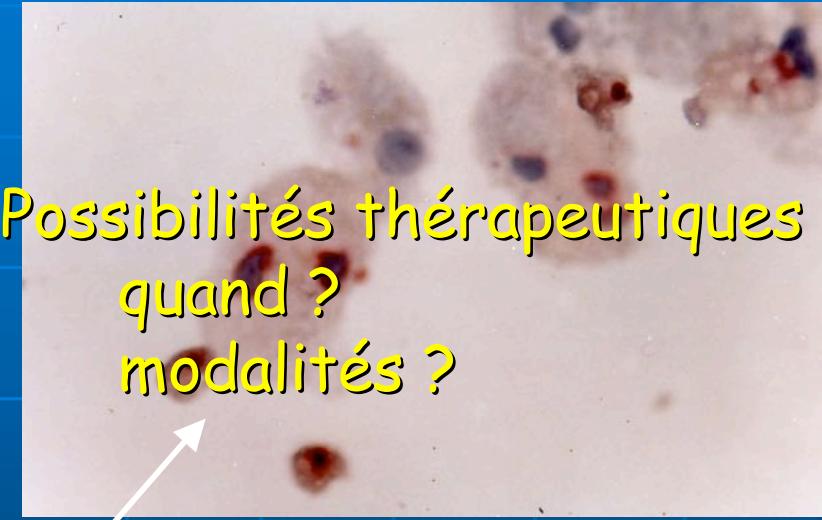
Infection du greffon hépatique



Infection constante
prévention ?



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



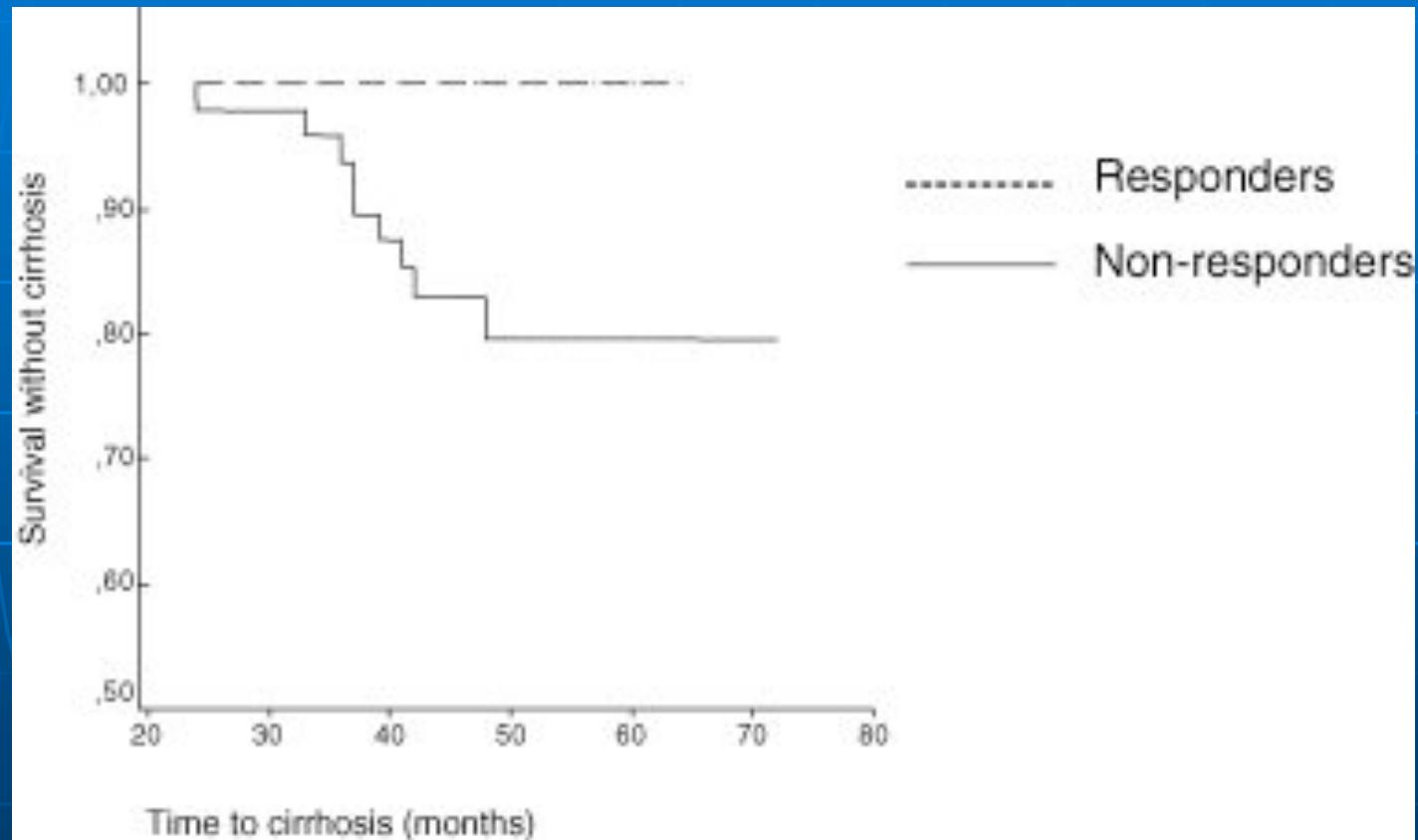
Traitement préventif de la récidive virale C : études randomisées

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

Traitement de la récidive 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



Bizollon T, 2005

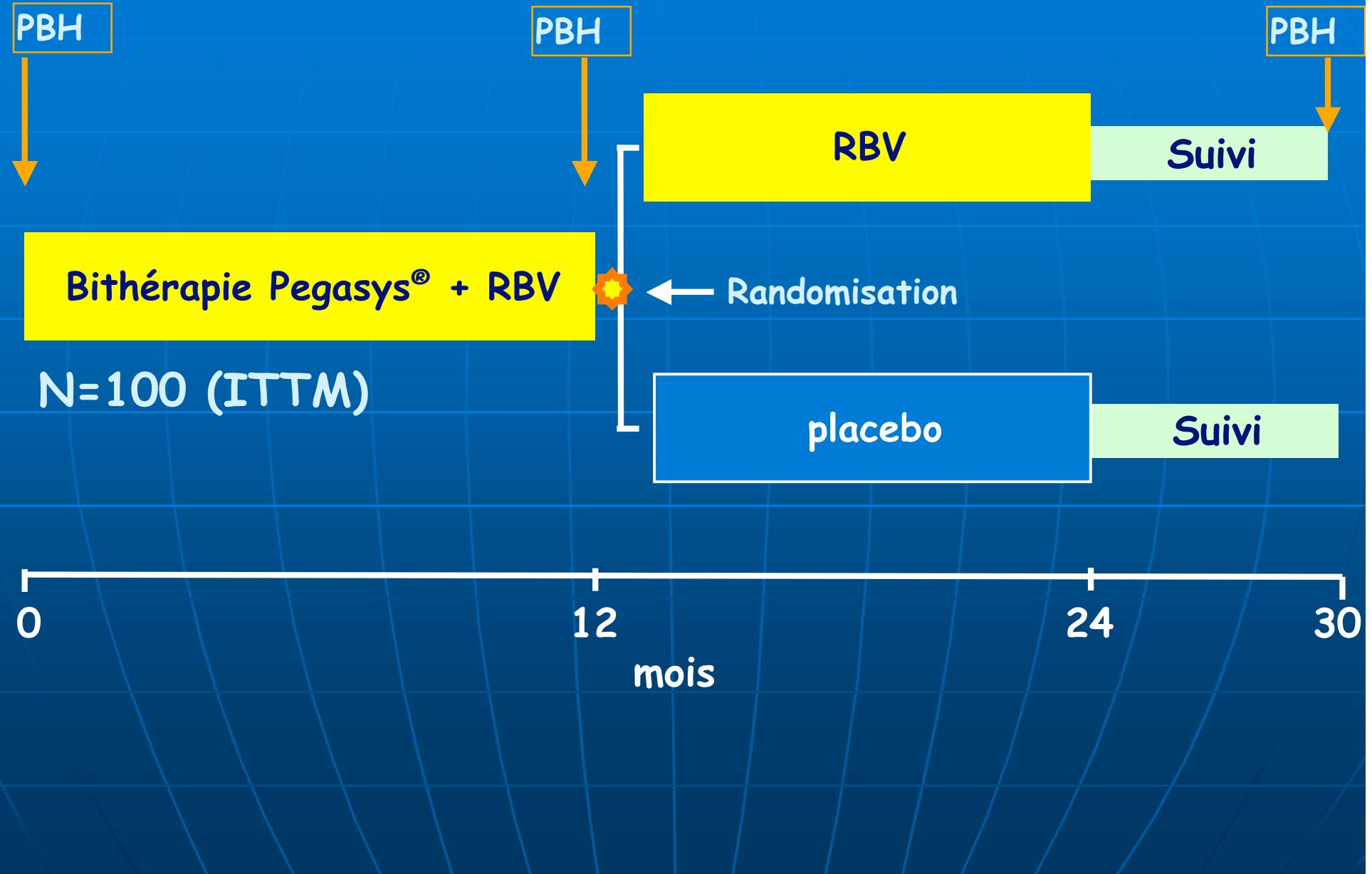
Etude multicentrique randomisée de traitement de la récidive virale C après TH par peginterféron-alfa2A (Pegasys®)/ribavirine(Copegus®):

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

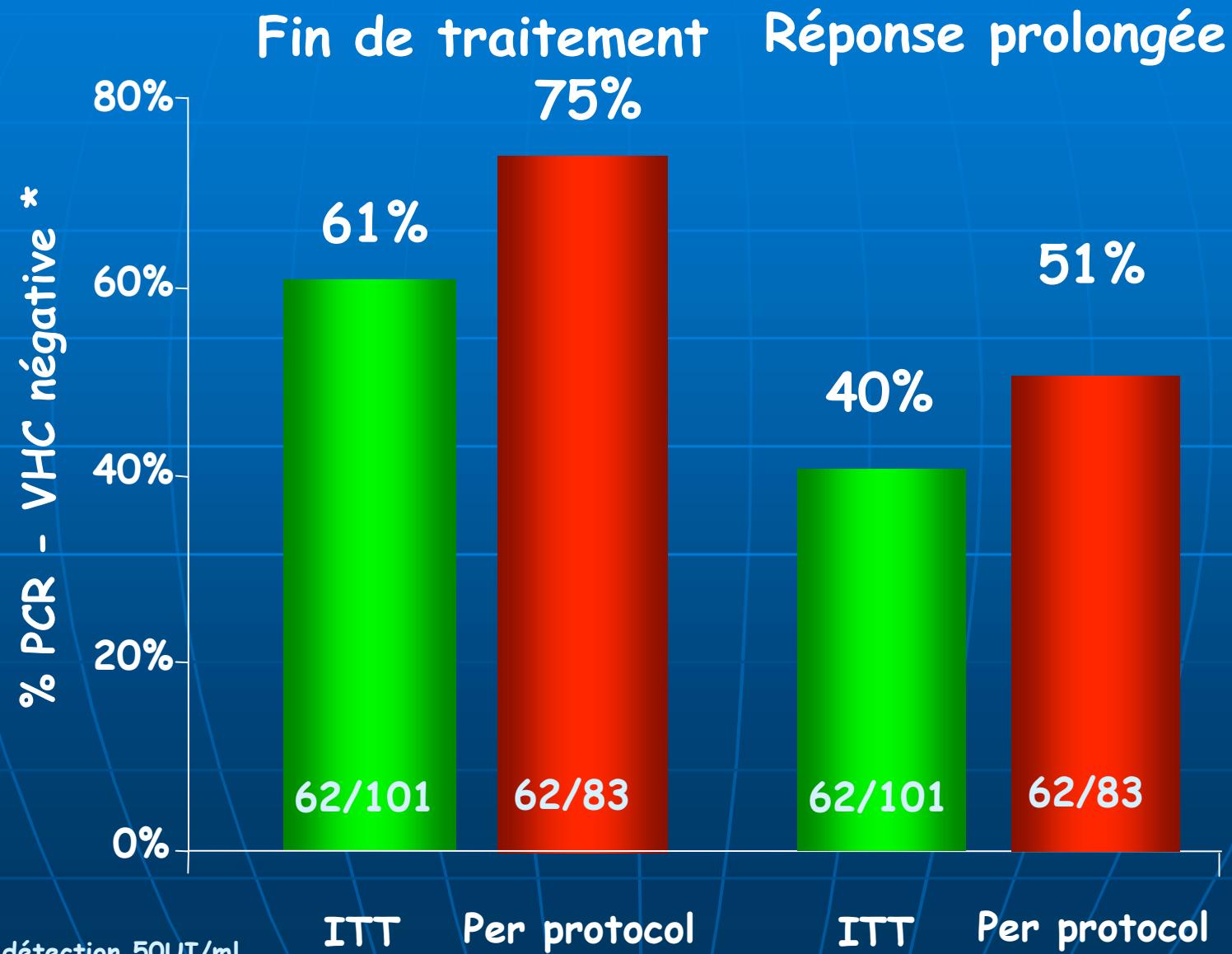
analyse intermédiaire

Cochin, Paris
Mondor,Créteil
Paul Brousse,Villejuif
SaintEloi,Montpellier
Pontchaillou,Rennes
Hautepierre,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

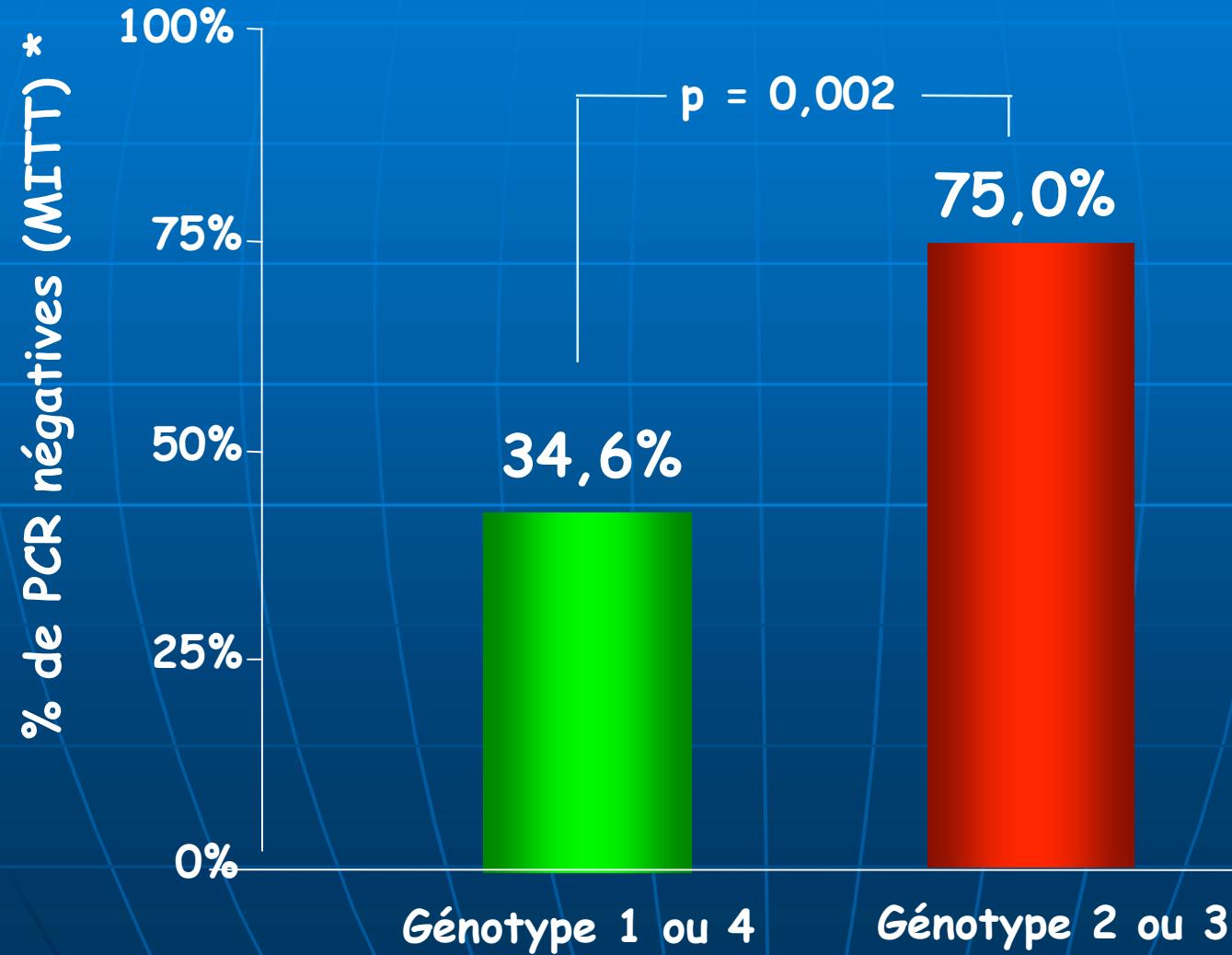
Schéma de l'étude



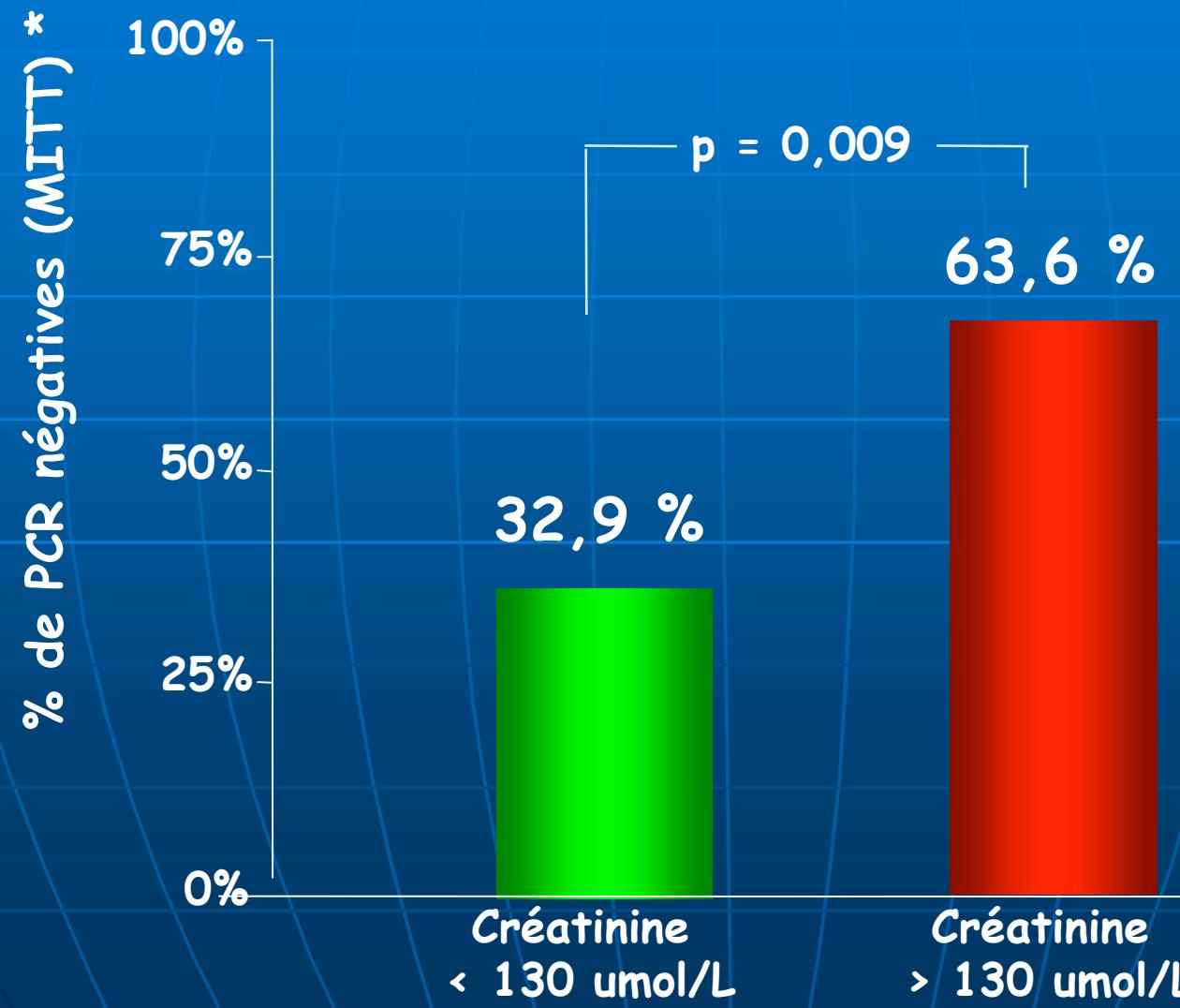
Réponse virologique



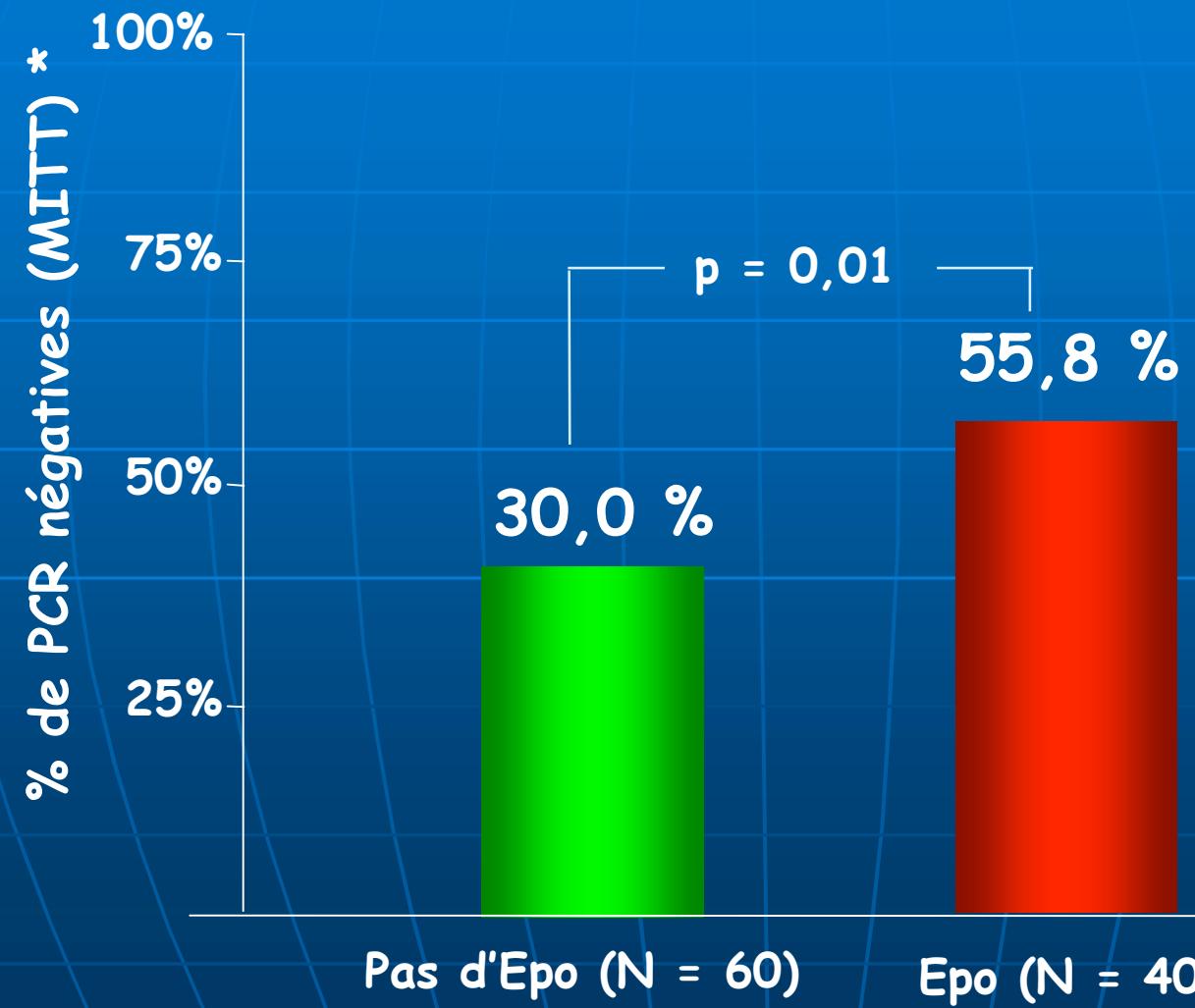
RVP selon le génotype



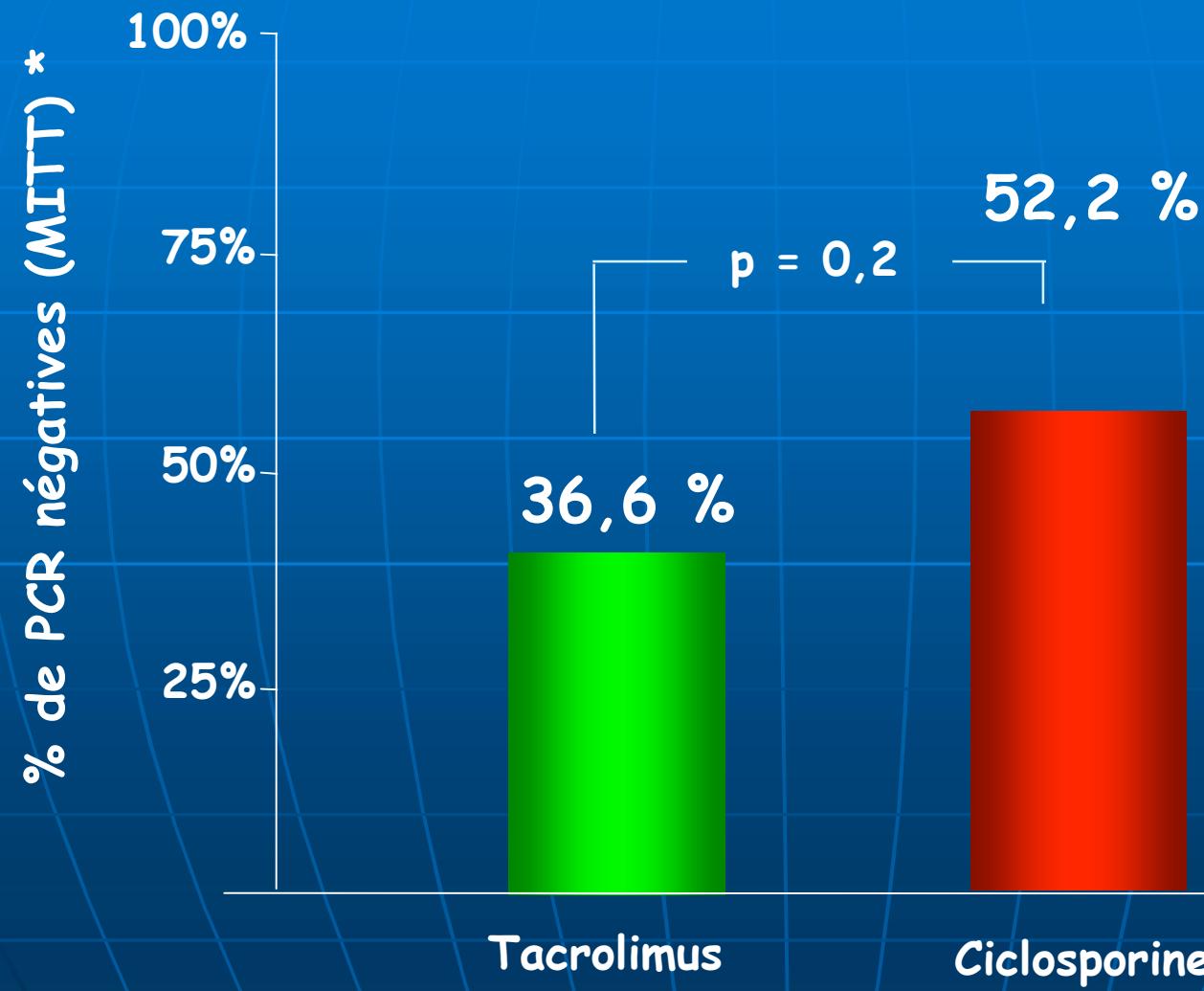
RVP selon la fonction rénale



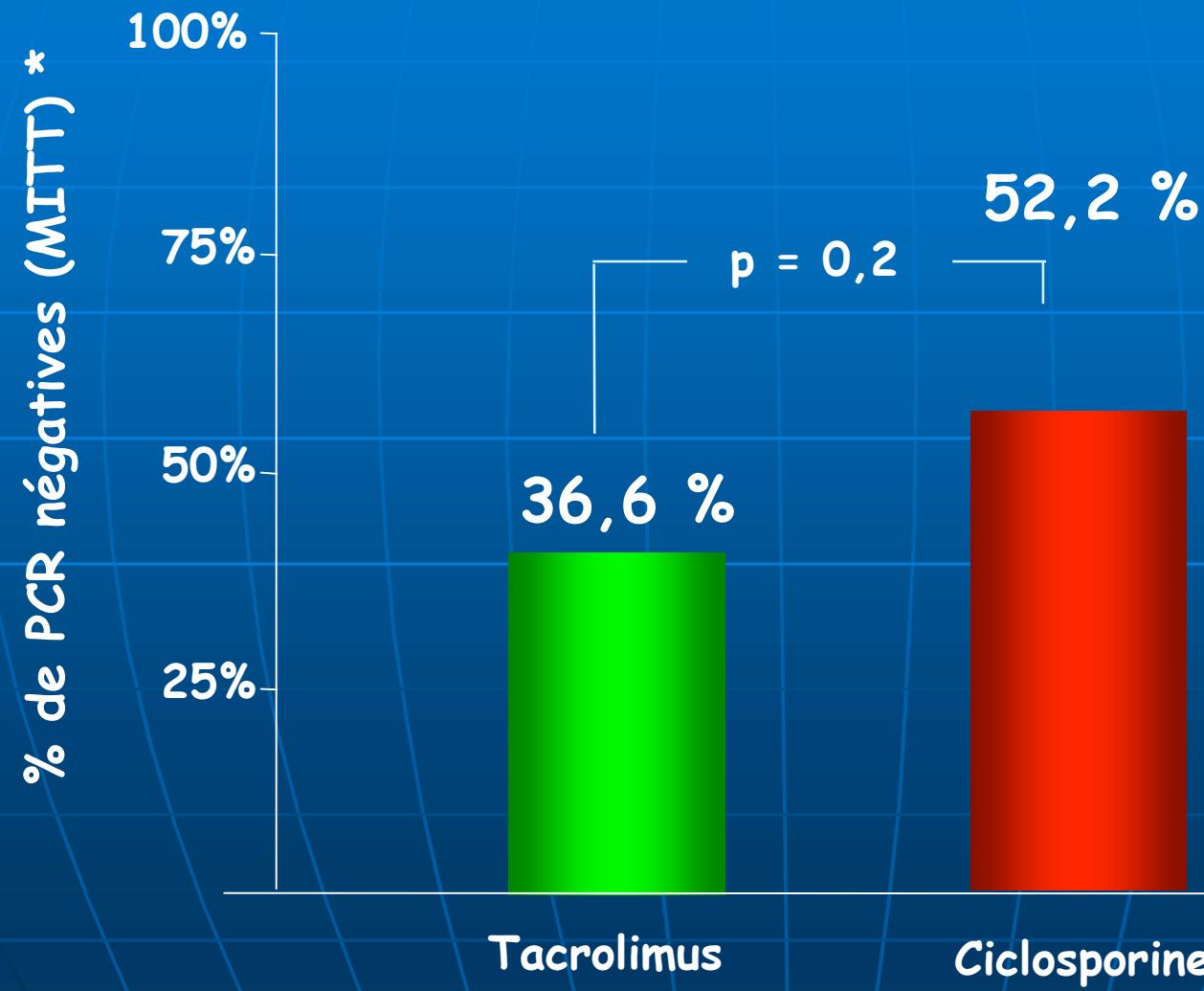
RVP selon l'utilisation d'Epo



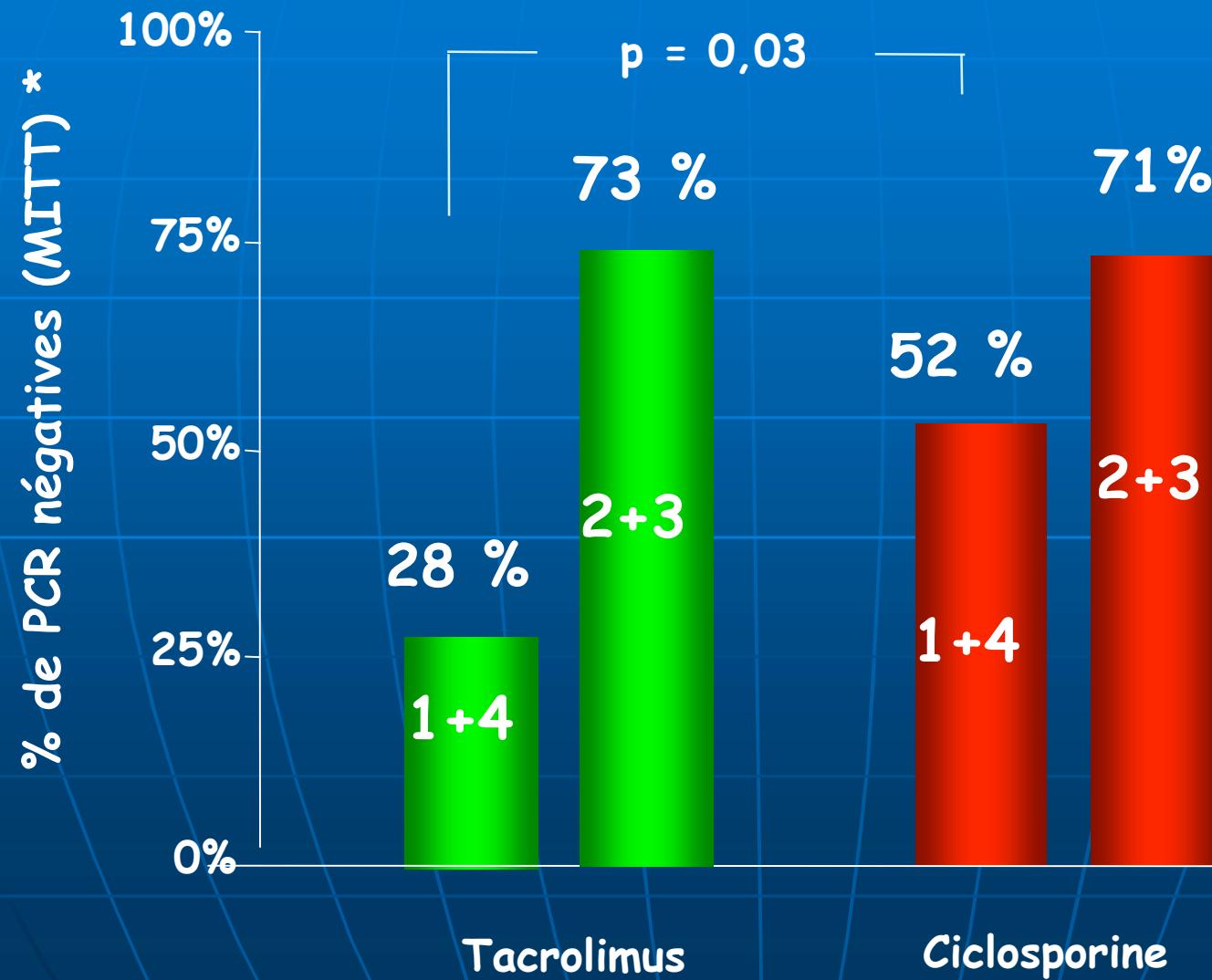
RVP selon l'anticalcineurine



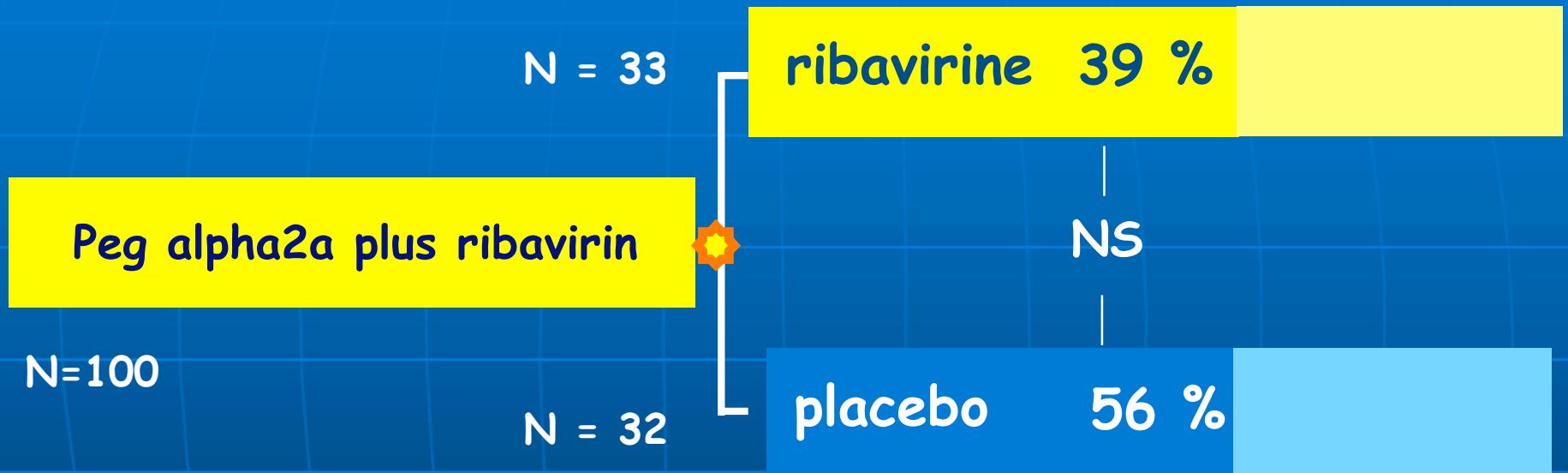
RVP selon l'anticalcineurine



RVP selon l'anticalcineurine



RVP selon la randomisation



Effets indésirables graves liés au traitement antiviral

■ Rejet aigu	2
■ Anomalie inexplicable 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

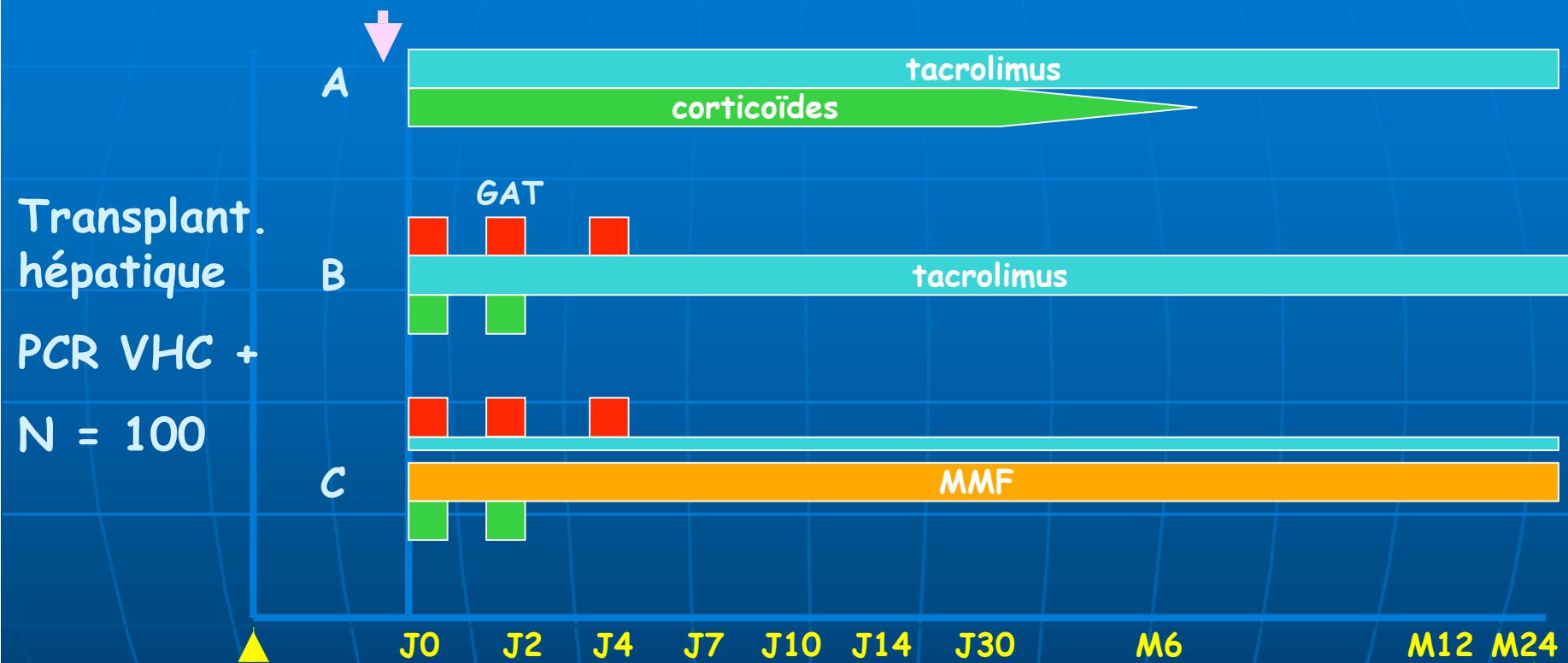
n=22 chez 18 patients

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

Randomisation



Evaluation :
Fibrose (Ishak)
Charge virale
Tolérance...

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