

Transplantation Hépatique et Hépatites Virales

Ephrem Salamé

Unité de Chirurgie Hépato-Biliaire et Pancréatique,
Transplantation Hépatique

CHU - Tours

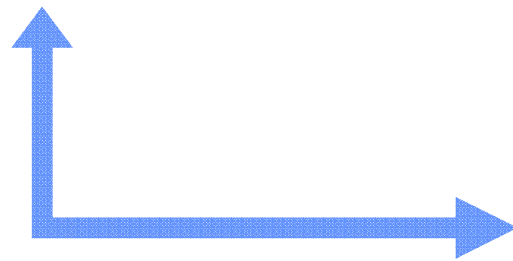
e.salame@chu-tours.fr



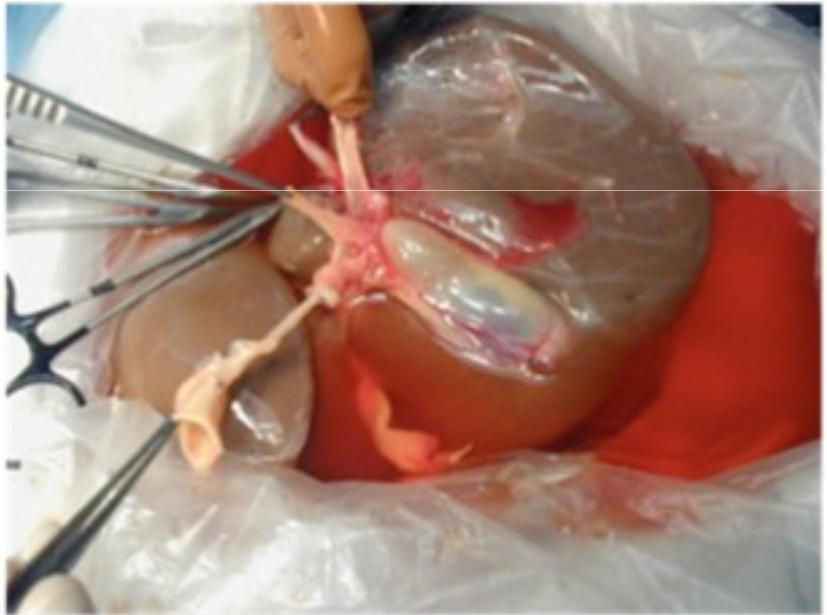
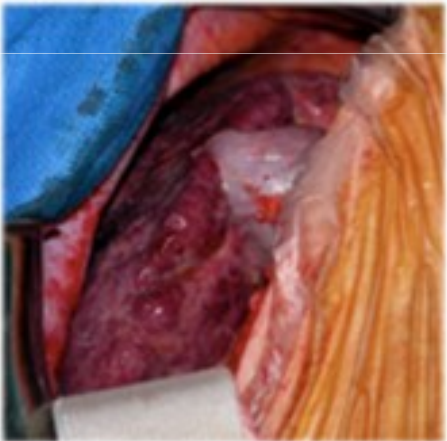
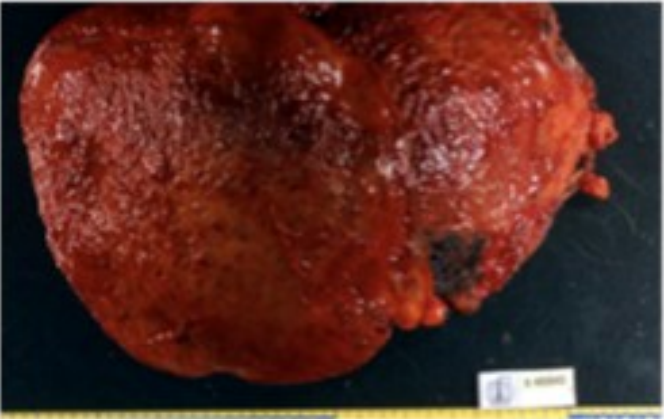
Transplantation Hépatique

Hépatopathies Chroniques

- Hépatites B,D <5%
- Hépatite C = 40%
- Co-infections VIH <1%



- Pré transplantation
- Transplantation
- Post transplantation



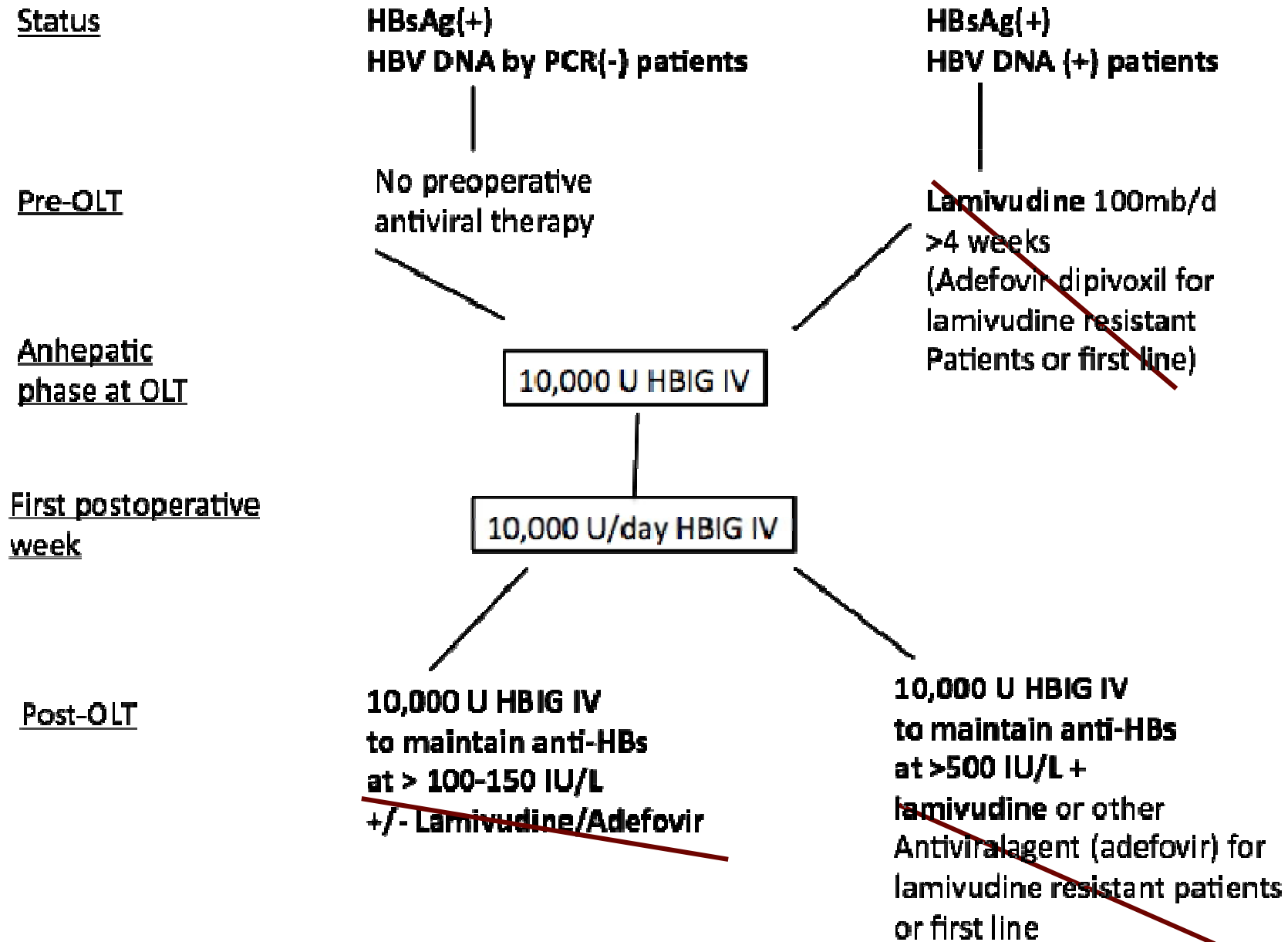
Hépatite B /D

< 5% des indications de TH

- Hépatite virale B/D aiguë --- SU
- Cirrhose décompensée / CHC
- Statut DNAVHB+/-
- Si + traitement antiviral

Hépatite B - TH Algorythme

Roche B et Samuel D Liver Transpl 2004



Hépatite B - TH

EASL Guidelines 2012

- ▶ Traitement par analogues avant la TH pour tous les patients Ag HBs+
- ▶ Ig anti-HBs après la TH
- ▶ Analogues :
 - Ténofovir+emtricitabine = Truvada,
 - Entécavir,
 - en association ou non avec les Ig (en evaluation)
- ▶ Attention à la néphrotoxicité

Hépatite B

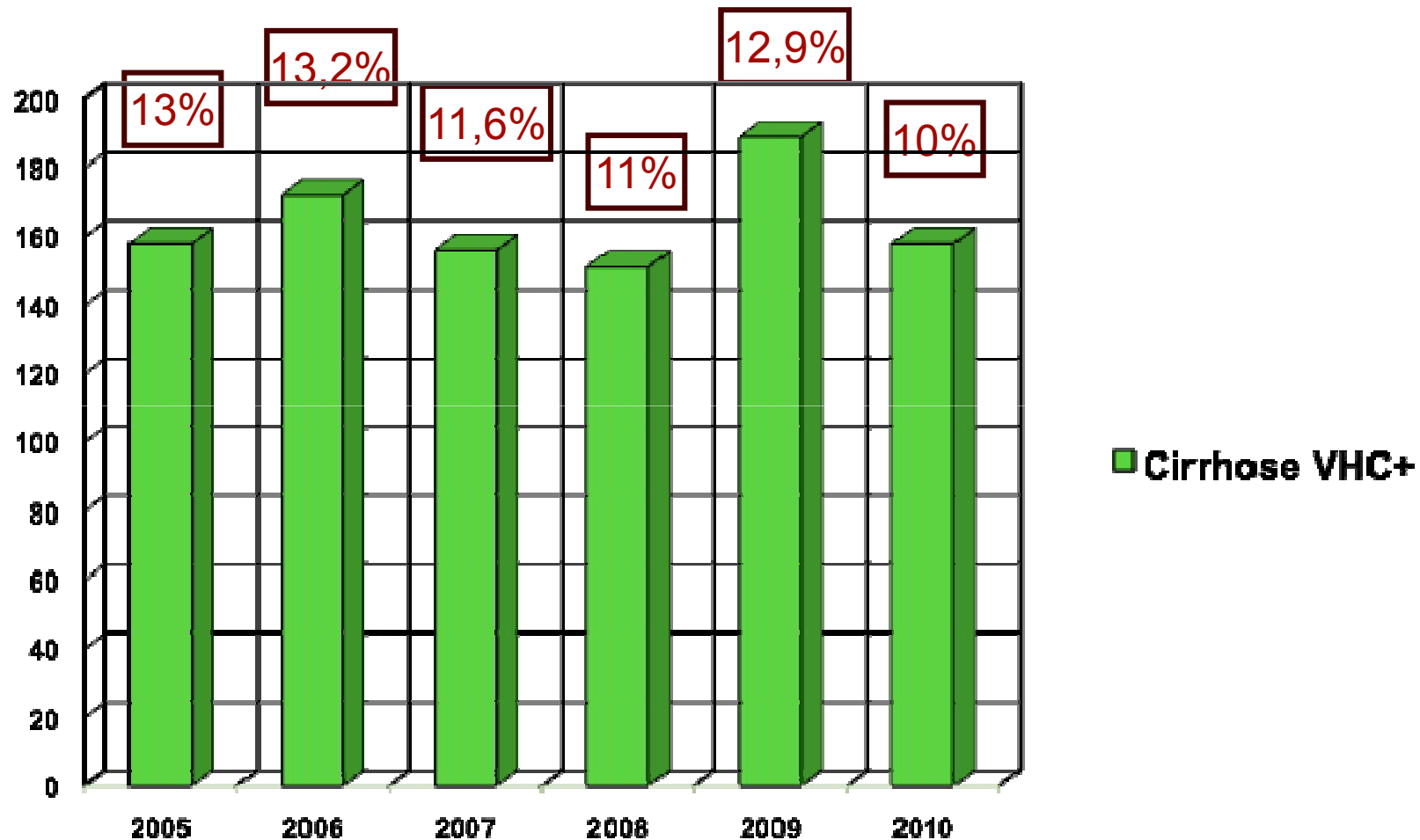
Conclusions

- Très bons résultats équivalents aux VHB -
- Intérêt immunoprophylaxie passive
- Si DNAVHB+ traitement analogues préTH et postTH

TH pour cirrhose VHC

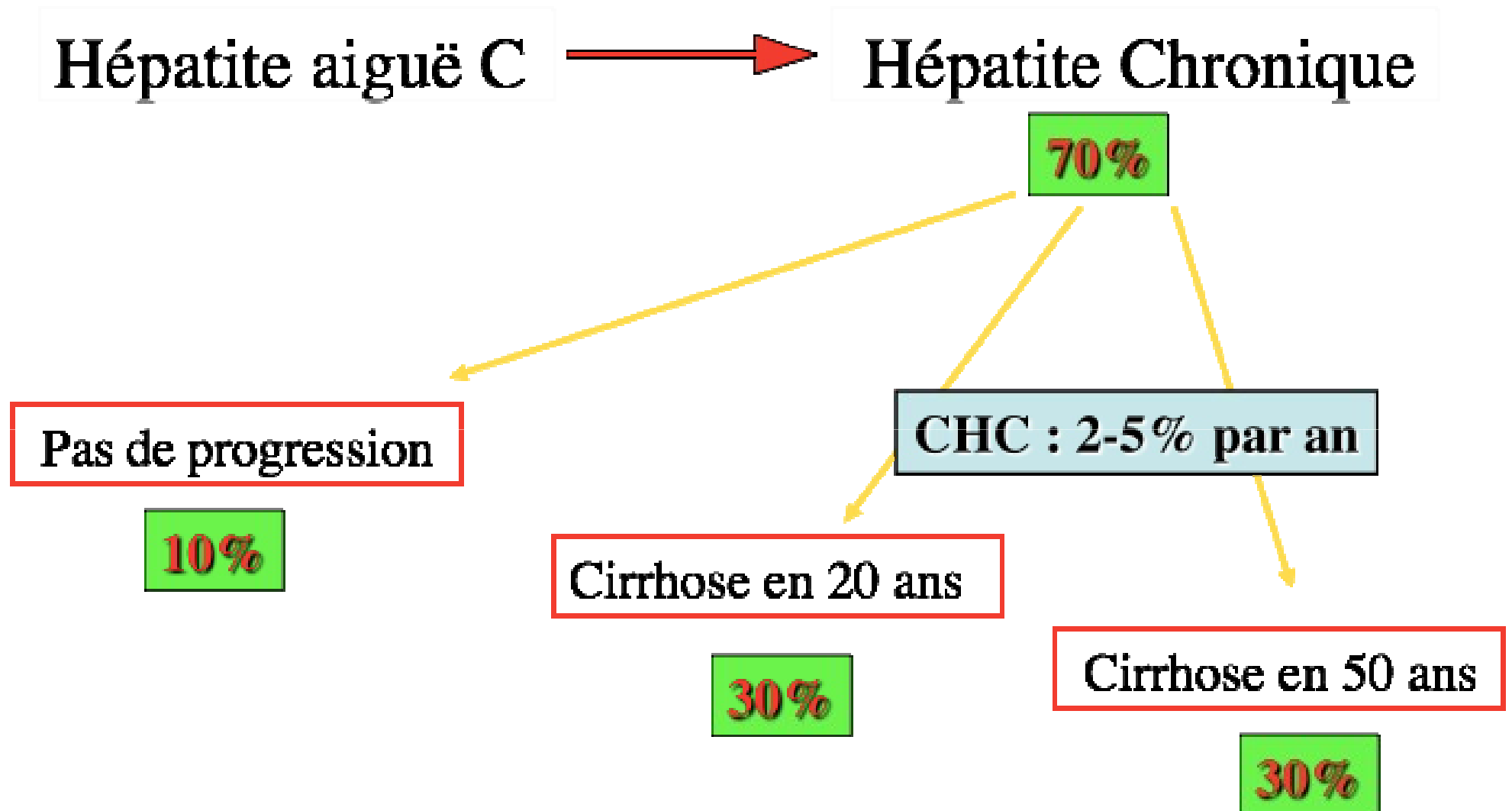
Rapport d'activité 2010
Agence de la Biomédecine

Cirrhose décompensée + } 35
CHC sur cirrhose post VHC } %



Histoire Naturelle de la FH Hépatite Chronique C

Poynard T. et al J. Hepatol. 2001 ; 34 : 730-739

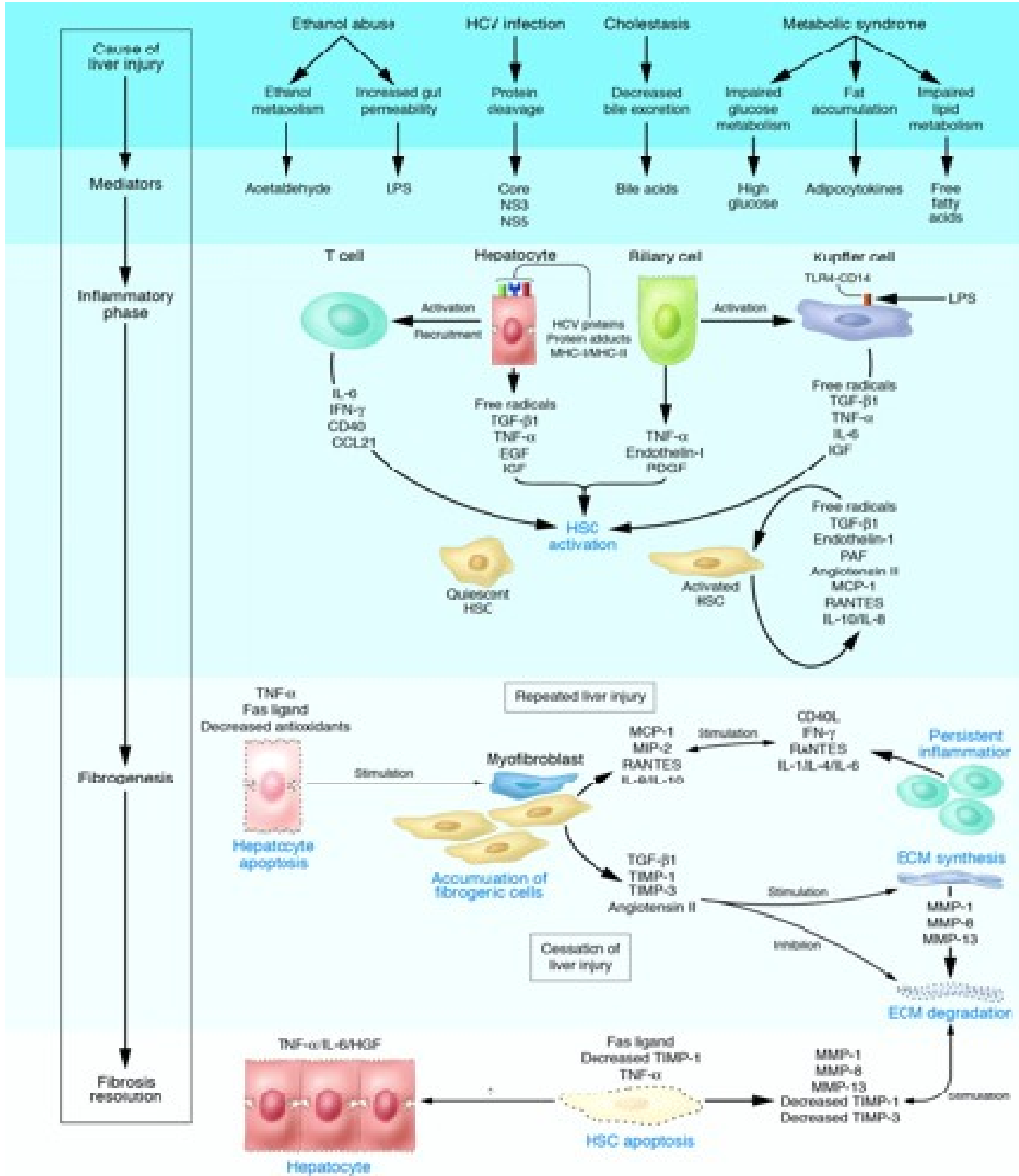


Histoire Naturelle de la FH

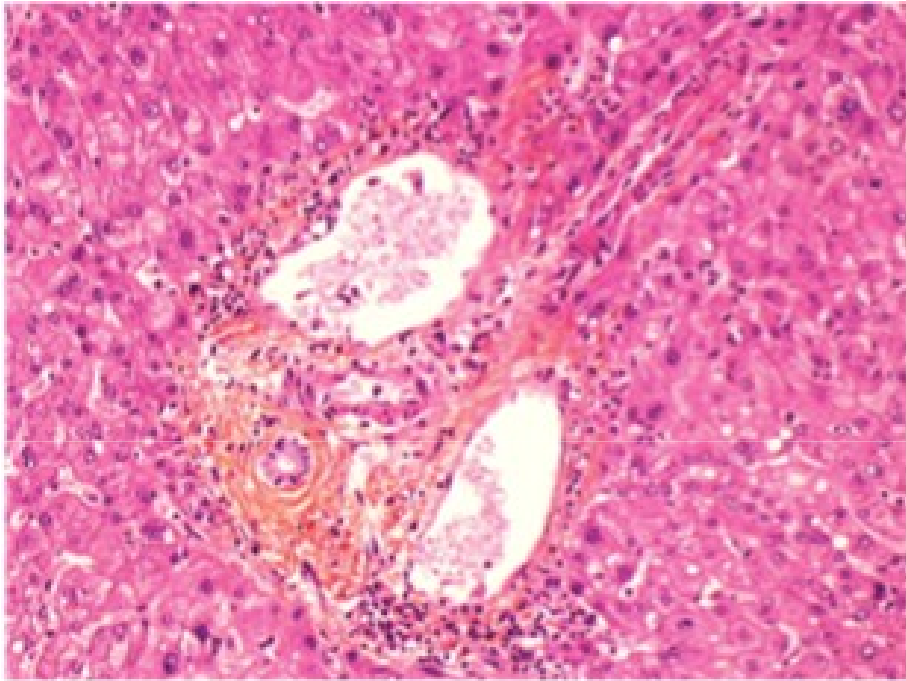
Hépatite Chronique C

- Autres facteurs de progression de la FH
 - sexe masculin
 - âge primo-infection < 40 ans
 - génotype 1 (Europe), génotype 4 (Egypte)
 - intoxication alcoolique (10g/j)
 - métabolique (NASH)
 - absence de réponse au ttt antiviral (SVR-)

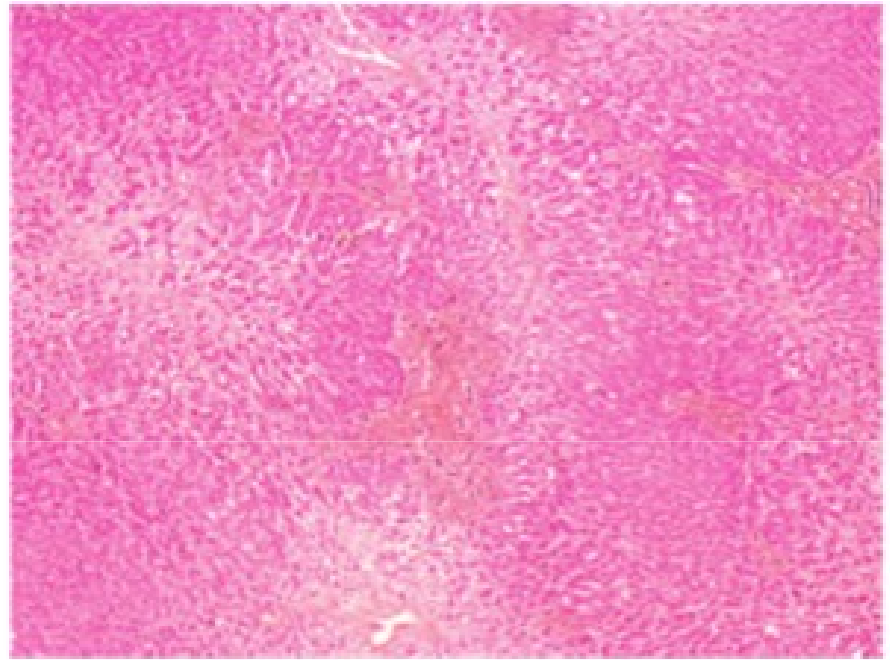
Mécanismes cellulaires de la FH



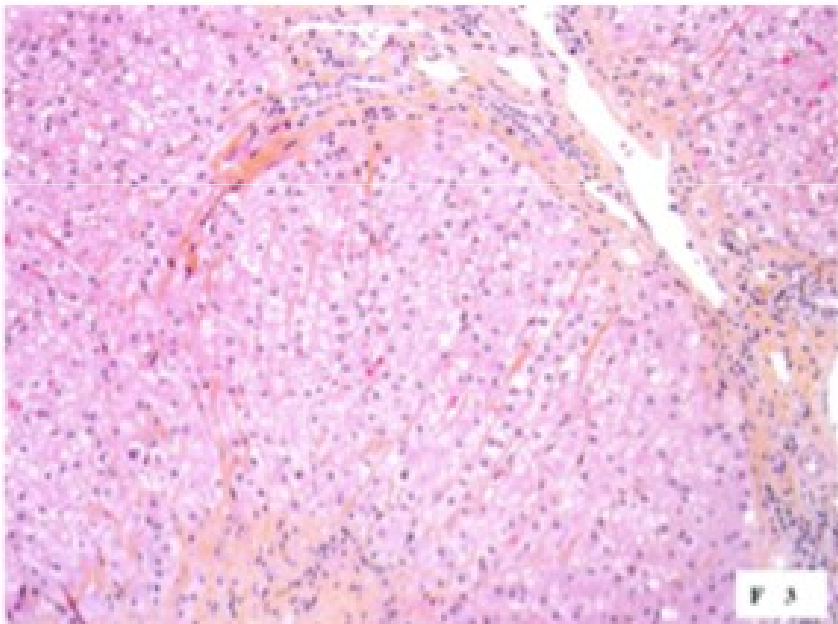
Bataller R & Brenner DA
J Clin Invest 2005
 115 :209-218



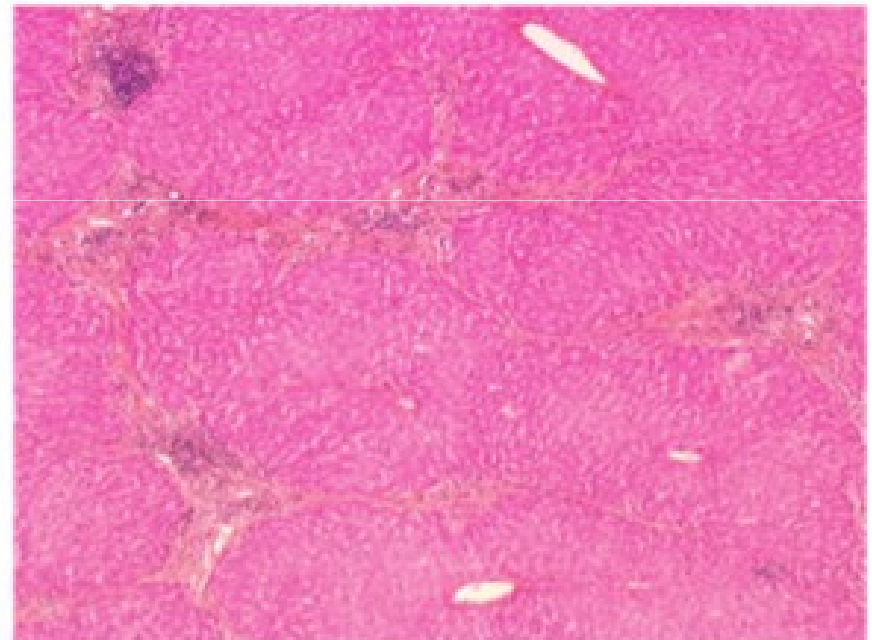
Nécrose périportale (activité) et F1



F2



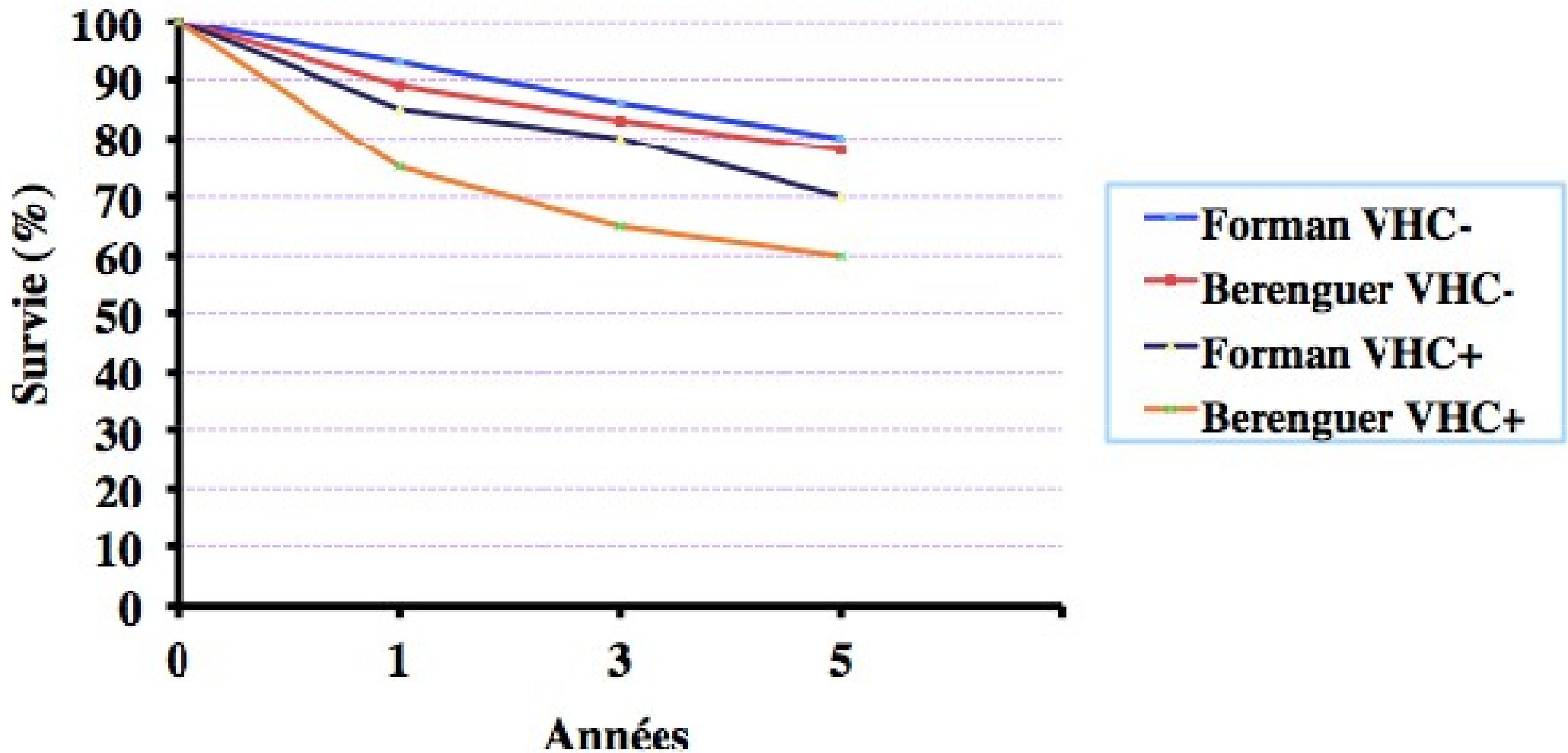
F3



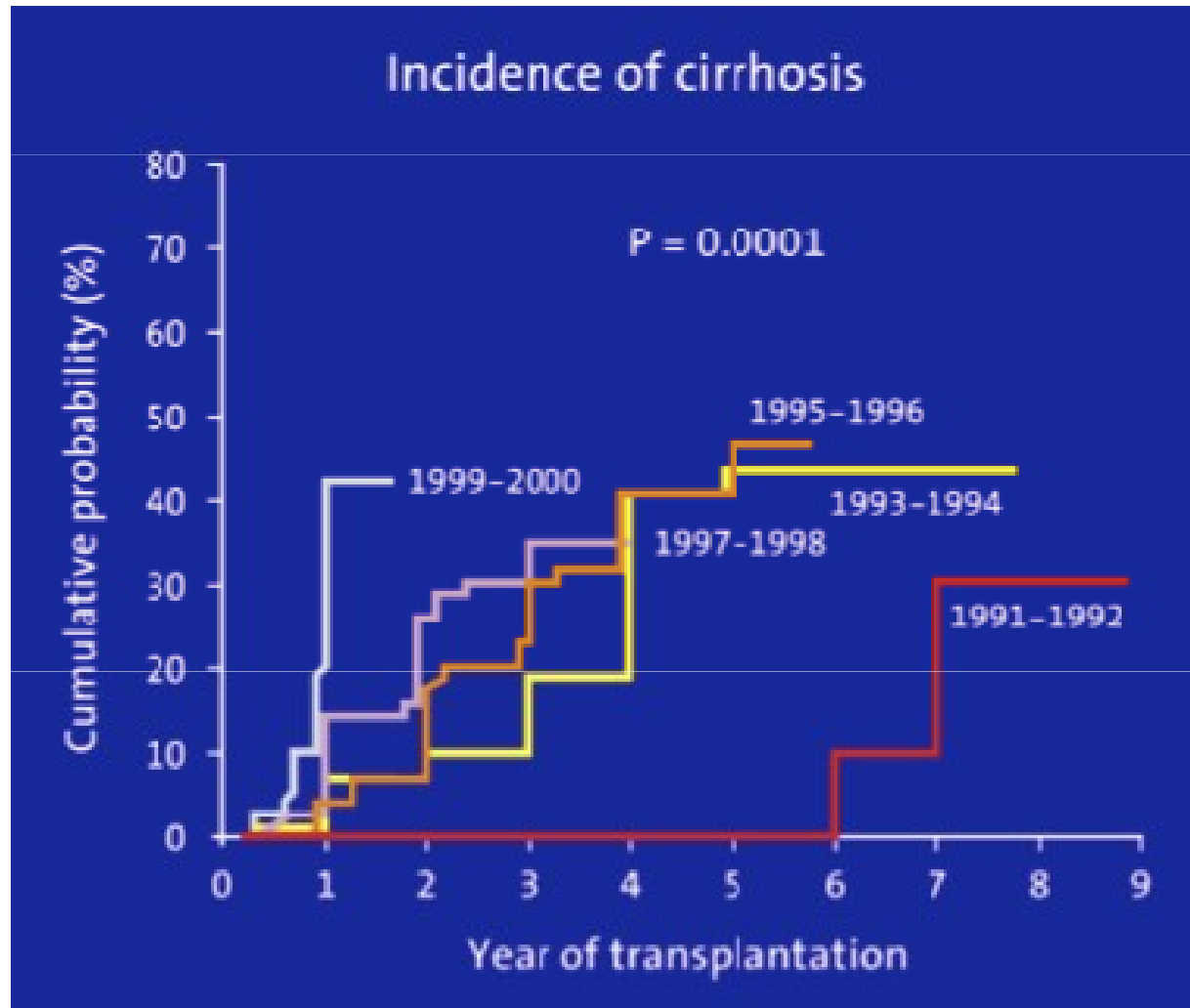
F4

Survie postTH

Berenguer M et al Hepatology 2002, 36:202-210



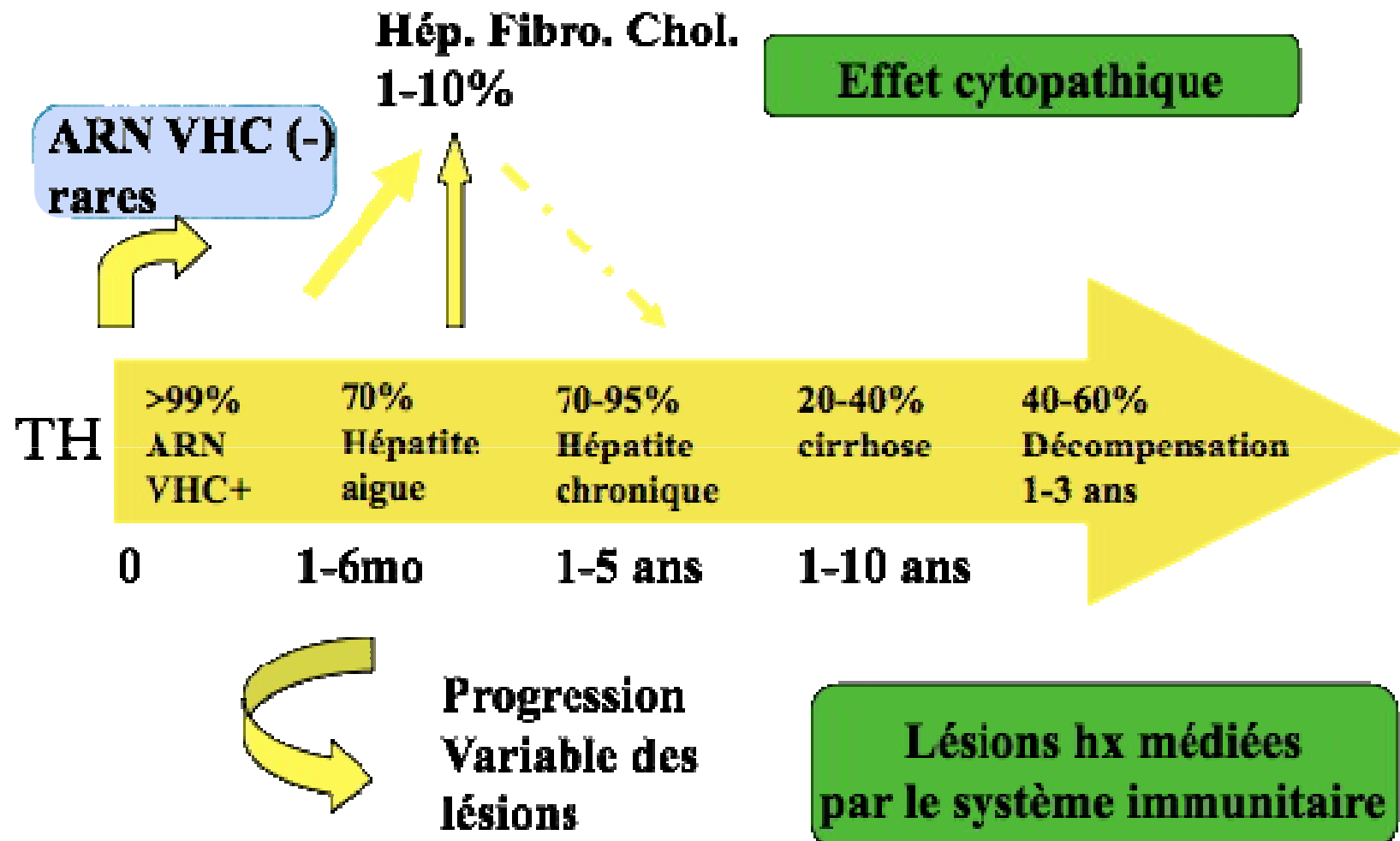
Progression de la fibrose selon la période de Tx



- Fibrosis progression is faster nowadays than 10 y ago
- Fibrosis progression is faster after LTx than in the immuno-competent subject

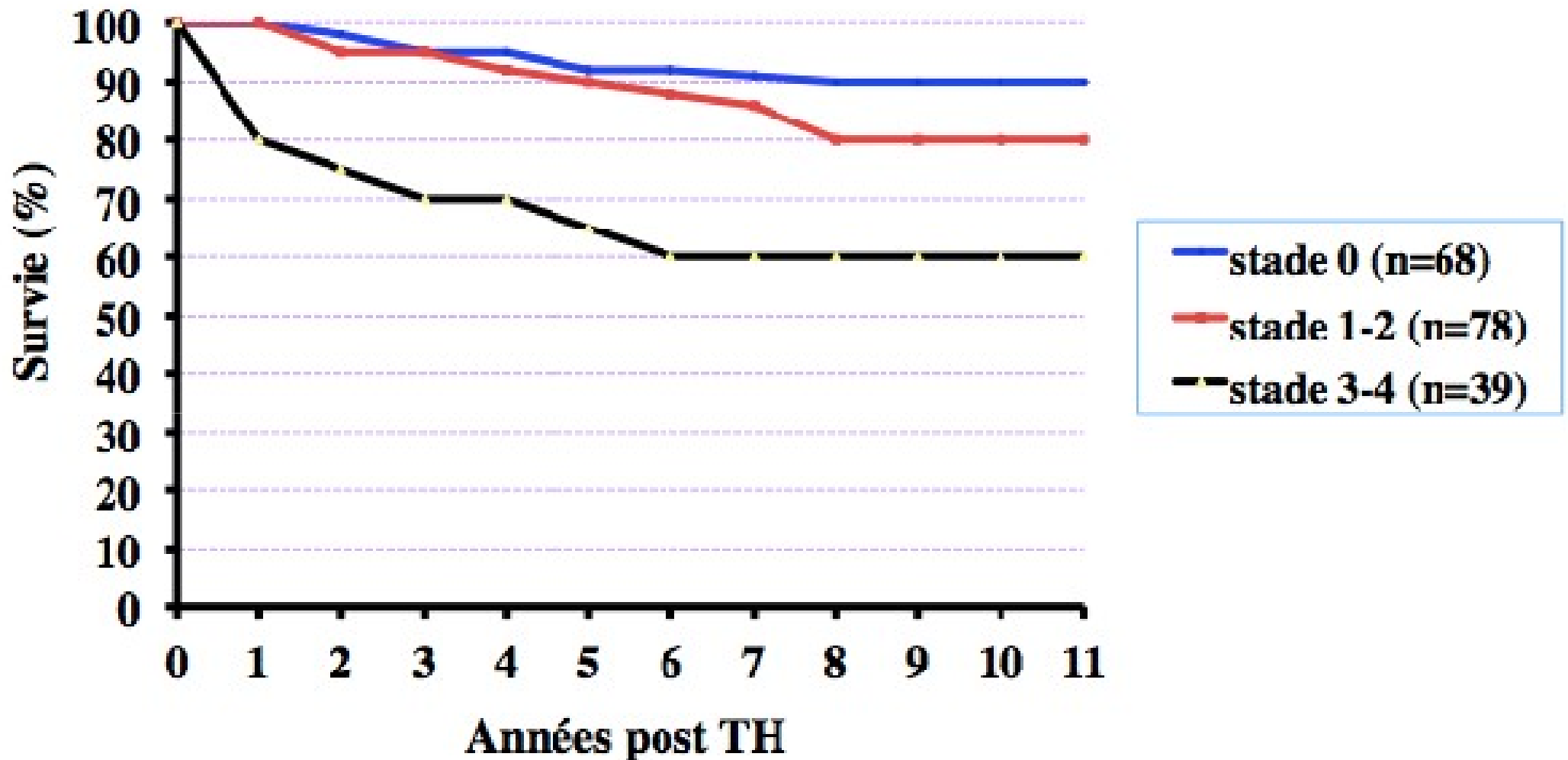
Récidive VHC post TH modèle d'évolution

Gane E Liver Transpl 2003 ; 9 : S28-S34



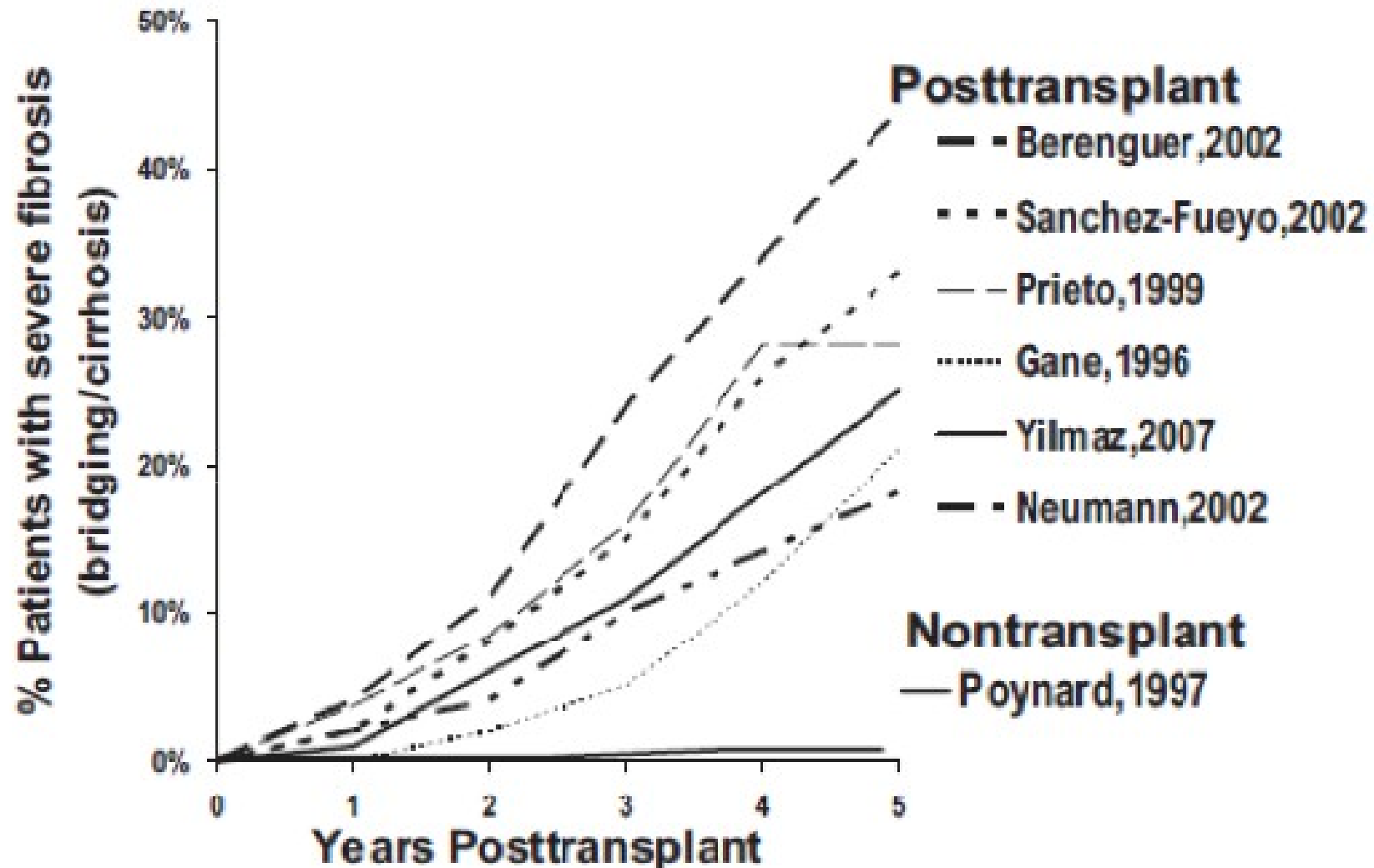
Résultats histologiques précoces prédictifs d'évolution ultérieure

Neumann et al J Hepatol 2004 ; 41 : 830-6



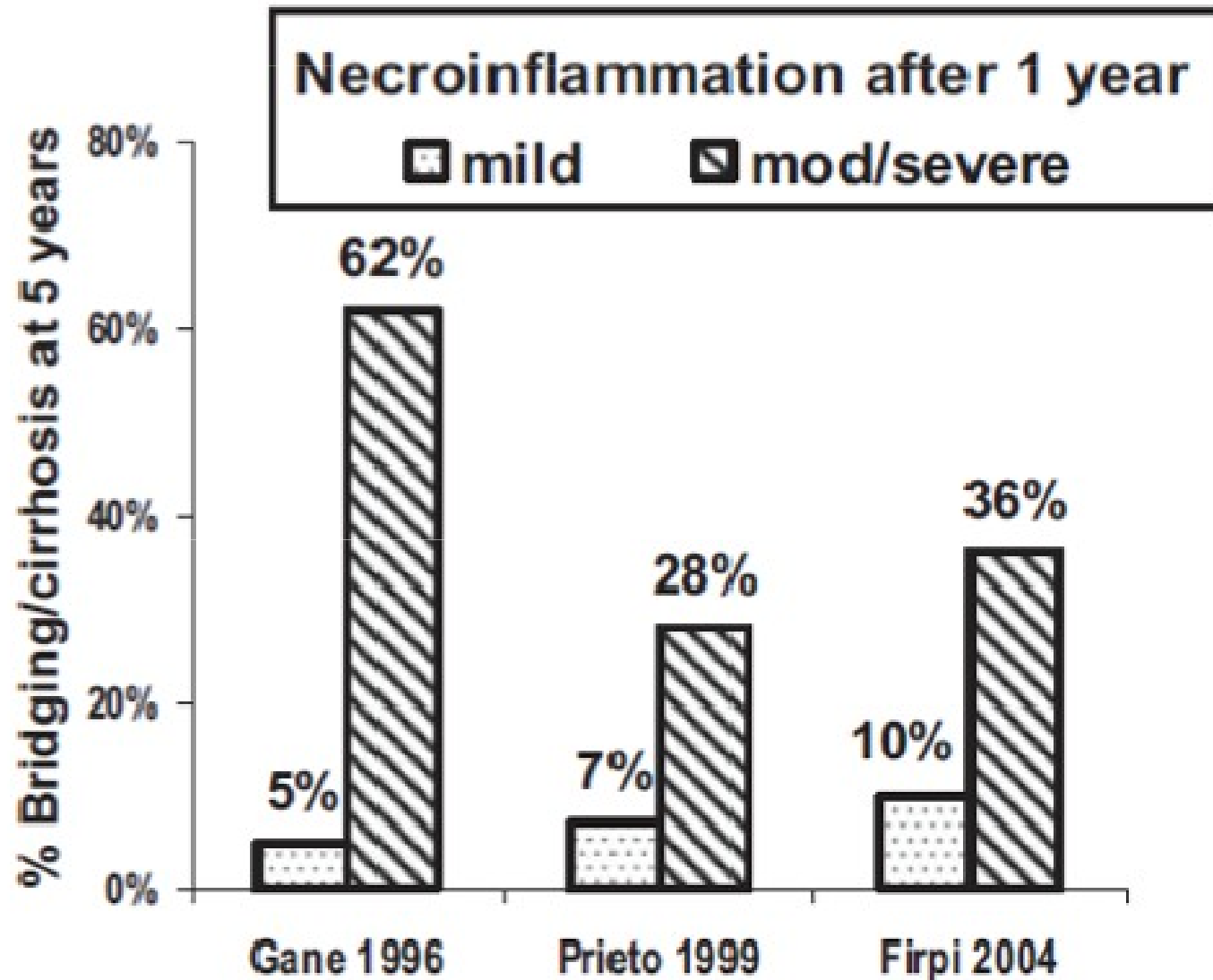
Taux cumulé de progression de la cirrhose VHC dans les différents centres 5 ans post TH

Gane EJ Liver Transpl 2008 ; 14 : S36-S44



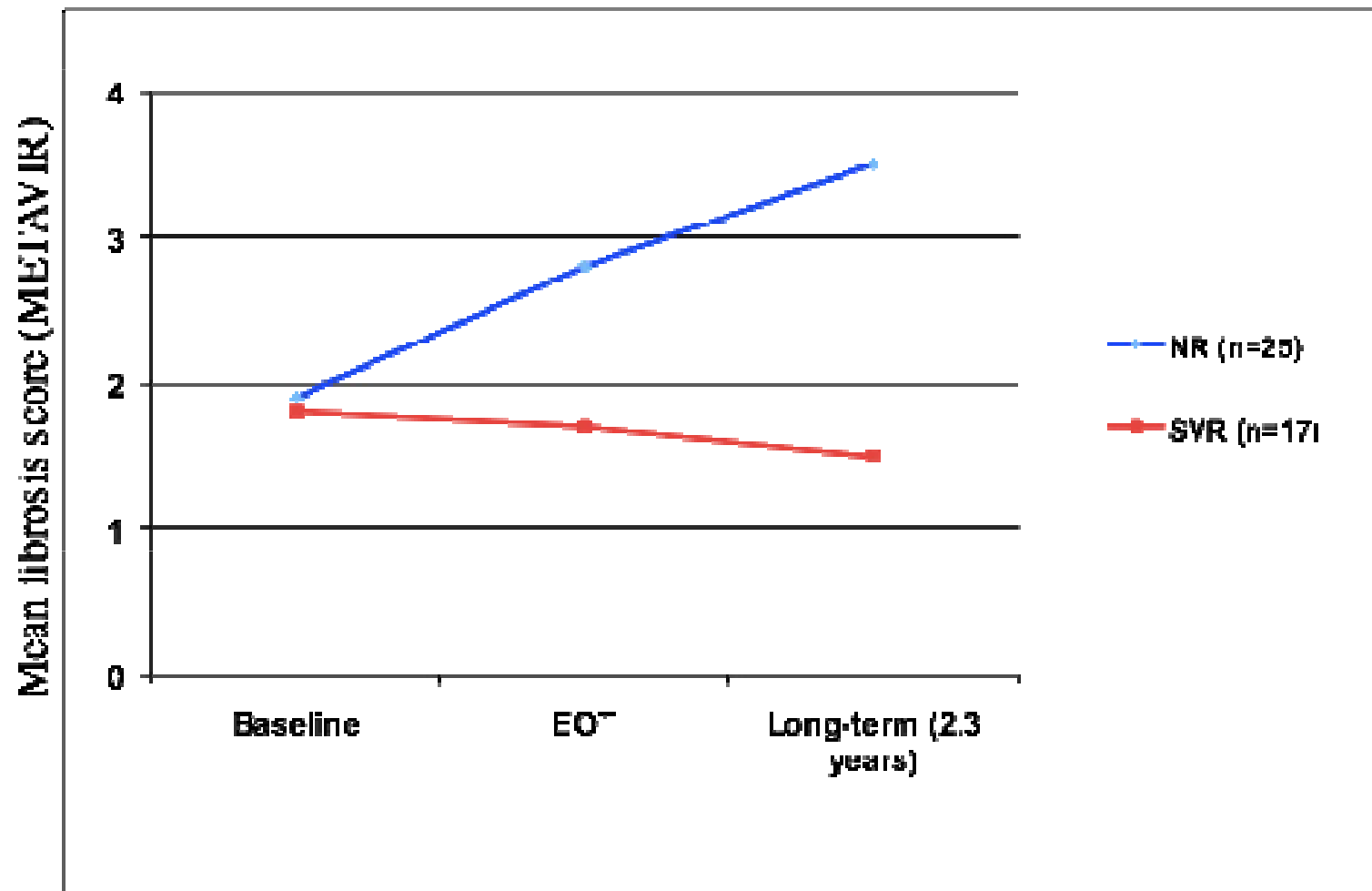
Prévalence de la cirrhose 5 ans postTH selon histologie à 1 an

Gane EJ Liver Transpl 2008 ; 14 : S36-S44



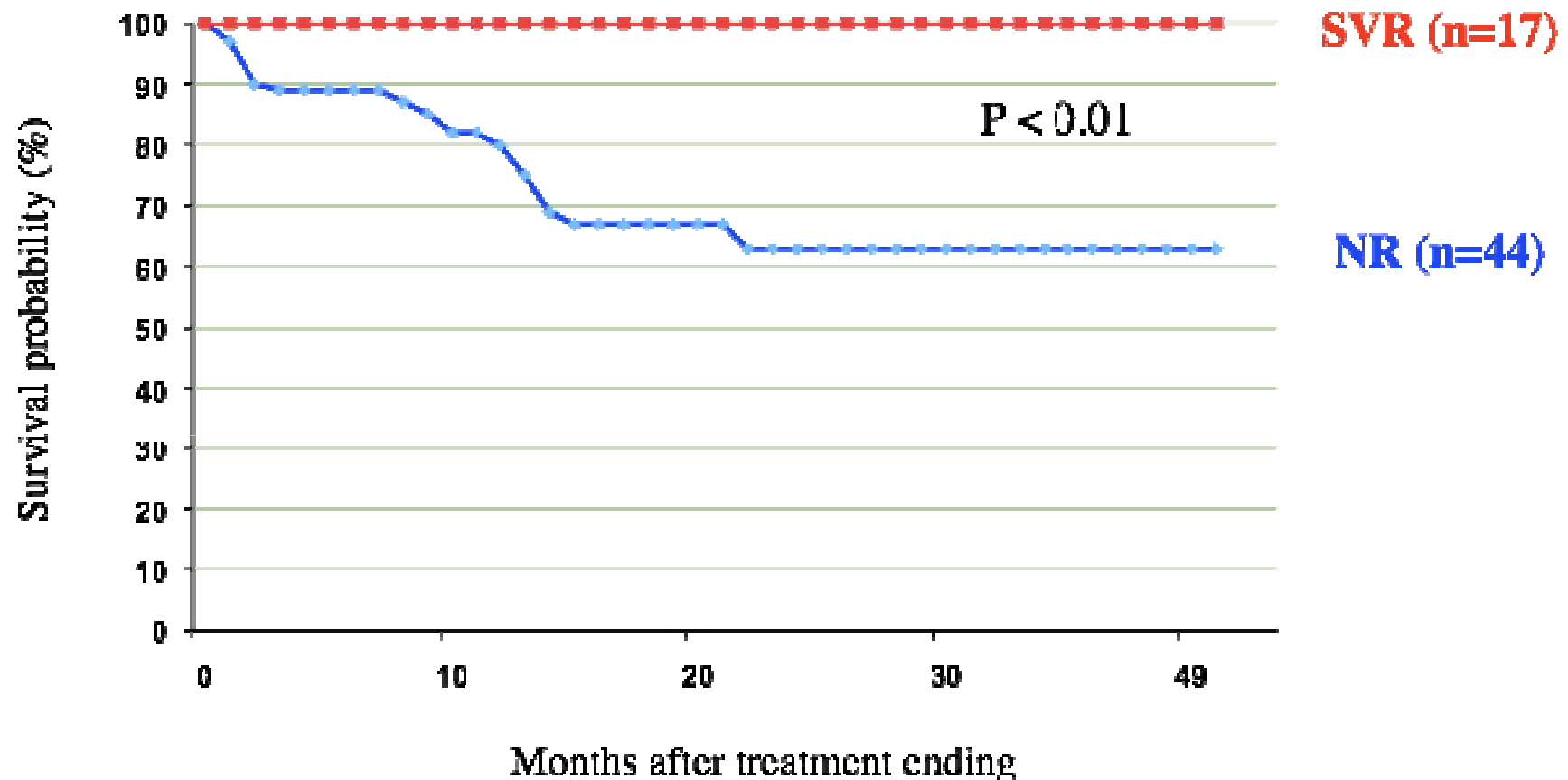
Récidive VHC postTH traitement antiviral

SVR improves liver fibrosis at long term



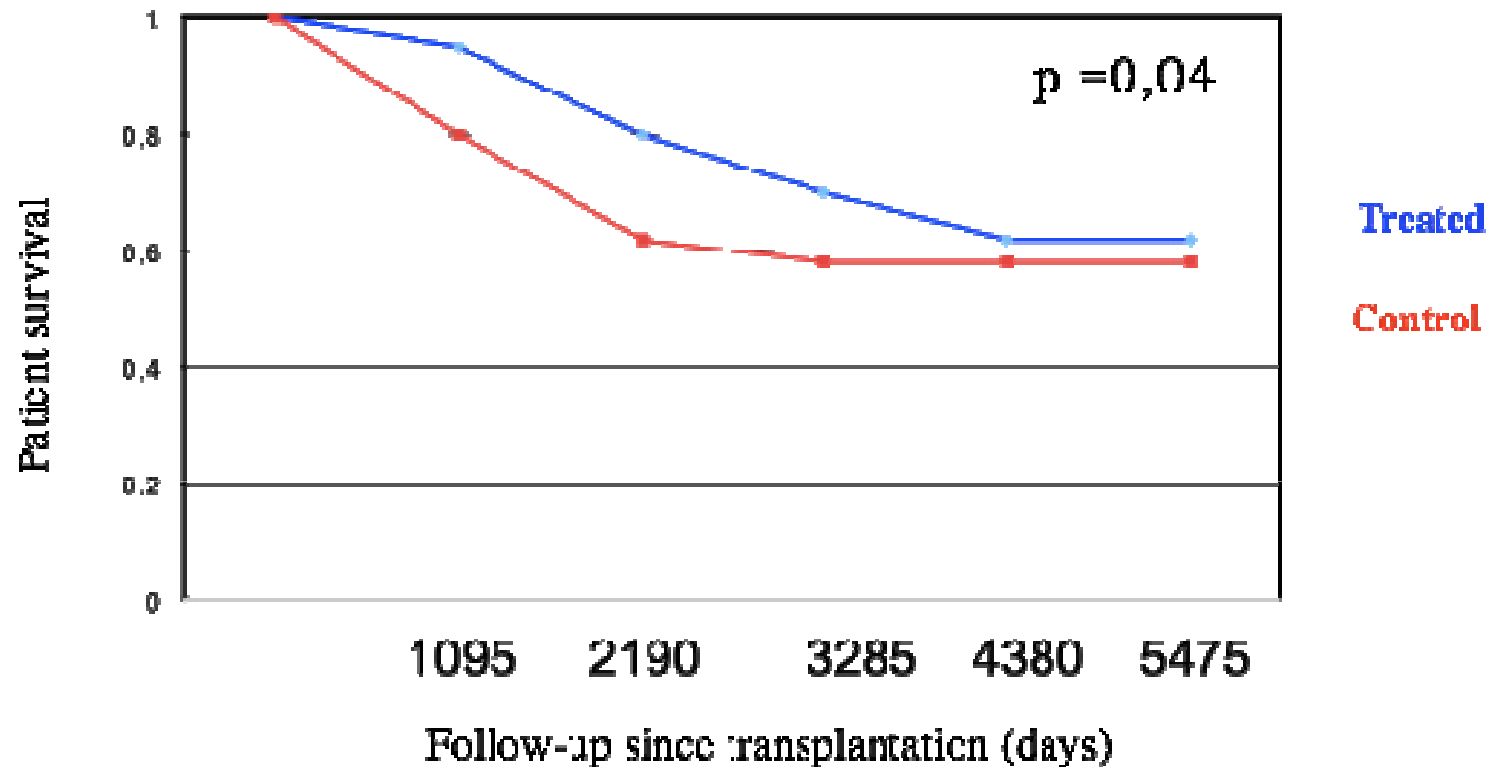
Traitement récurrence VHC postTH

SVR reduces mortality



Traitement récurrence VHC postTH

Patient survival in treated vs controls

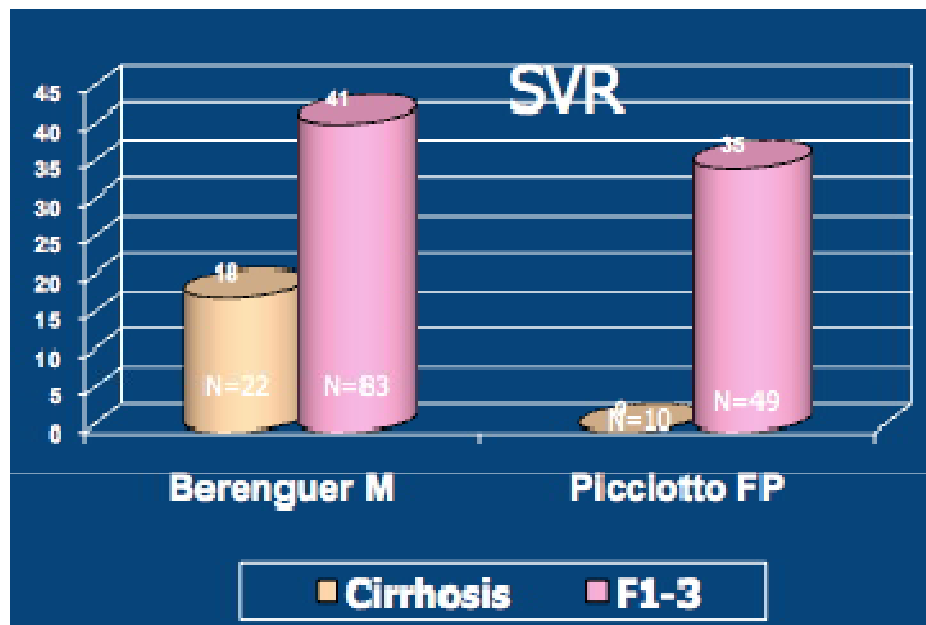


Treated, n=89

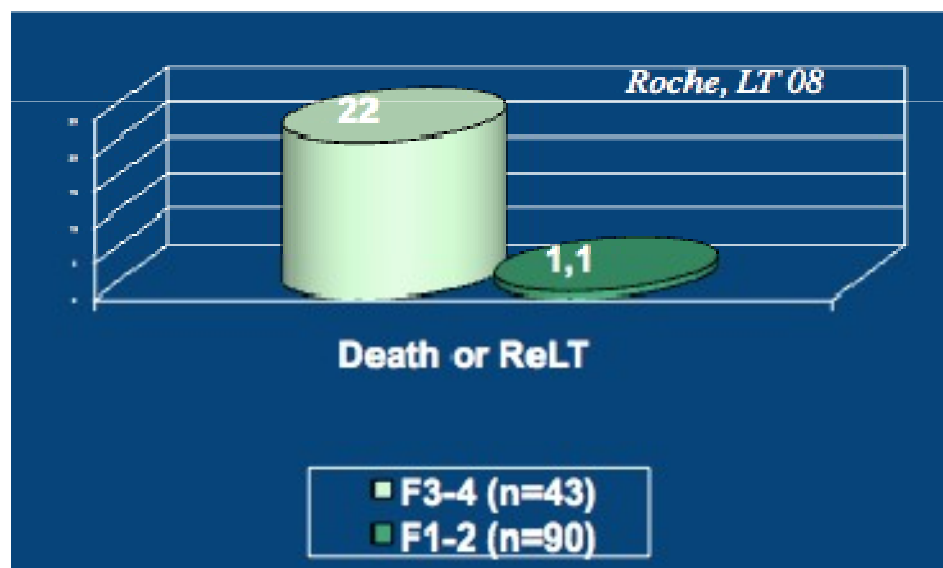
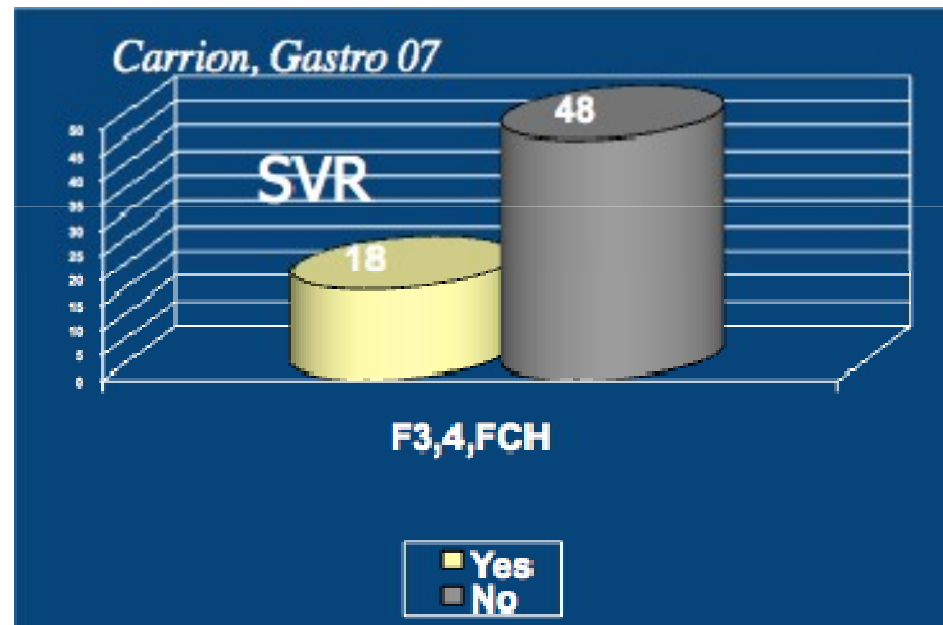
Contemporaneous untreated matched controlled group, n=75

Berenguer, AJT 2008

Traitement récidive VHC postTH

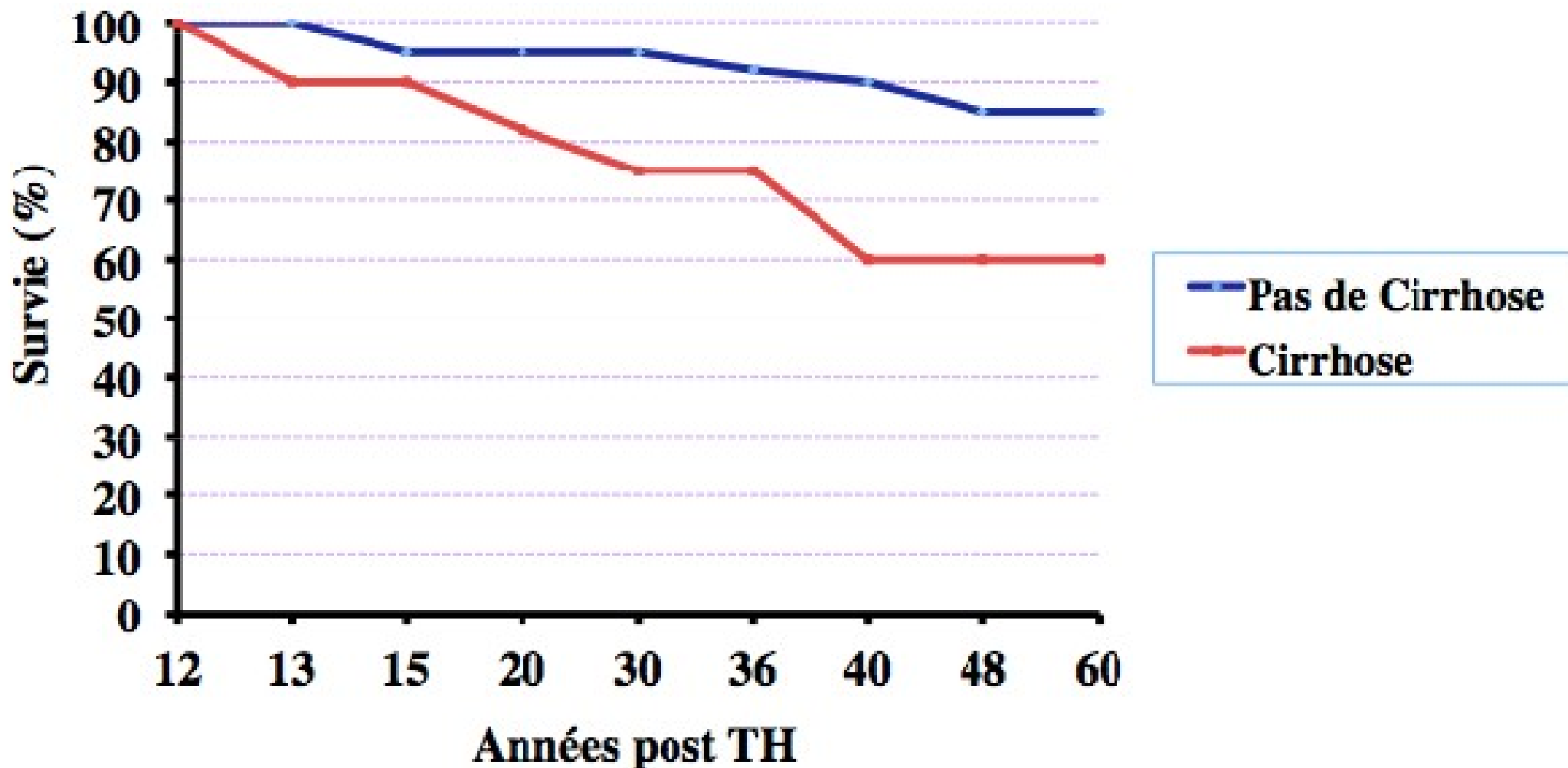


Berenguer M, LT 2009 ; Picciotto, J Hepatol 2007



Survie selon progression vers cirrhose

Prieto et al Hepatology 1999 ; 29 : 250-6



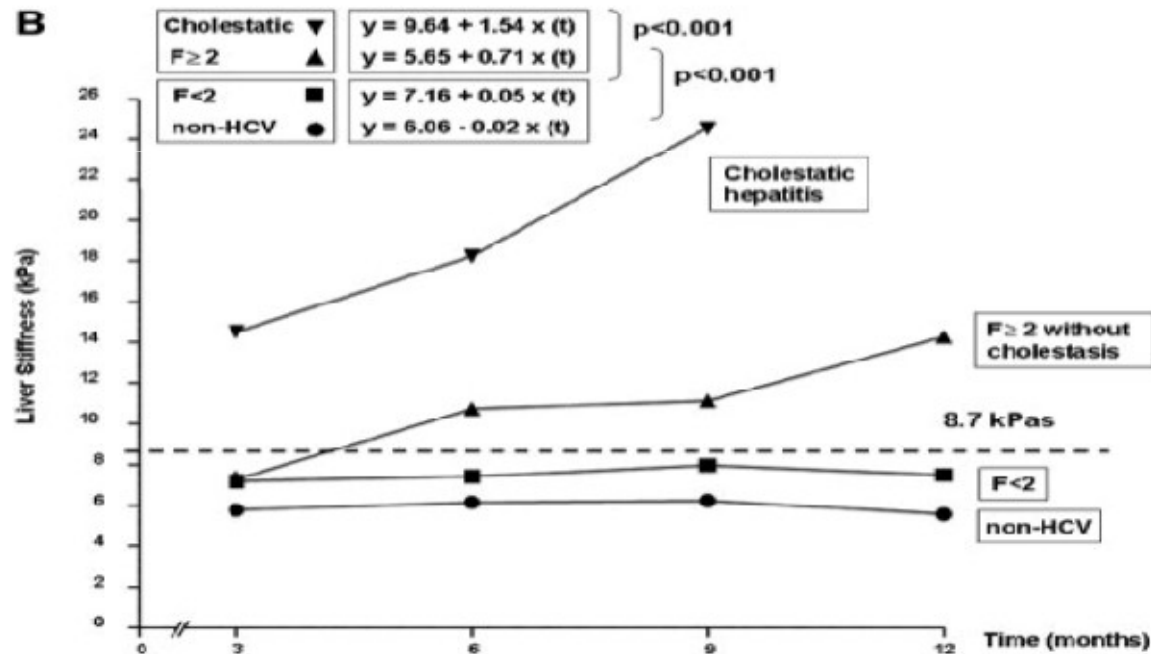
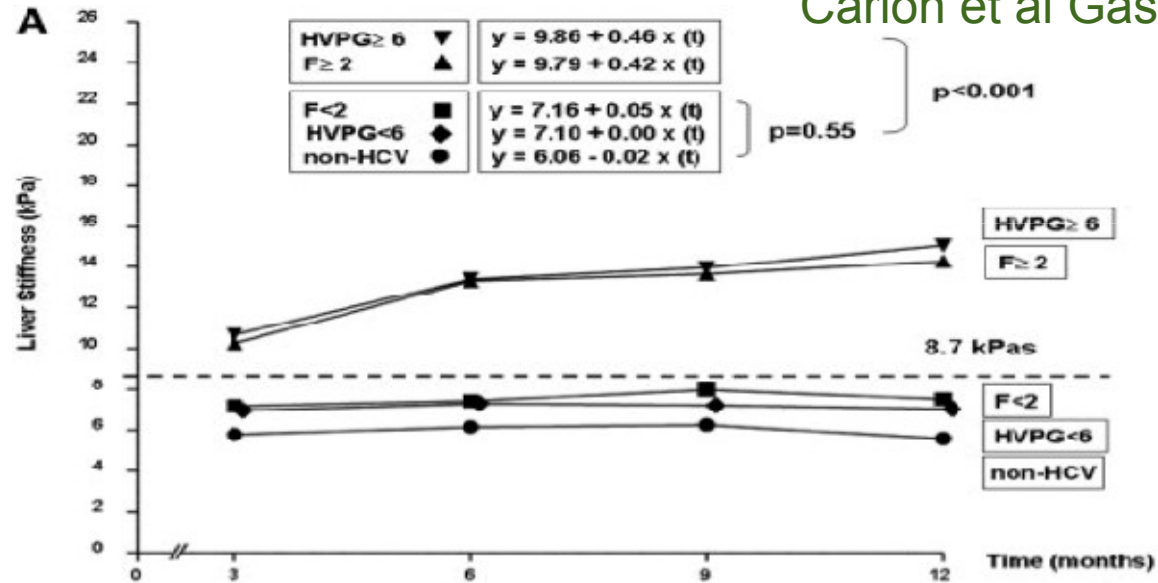
Cirrhose postTH et décès

Causes of death (n=157) in HCV-Positive and HCV-Negative Transplant Recipients

	HCV-Positive (%)	HCV-Negative (%)	<i>P</i>
Decompensated graft cirrhosis	23 (22)	0	<.0001
Infections	20 (19)	10 (19)	1
Cardiovascular	5 (5)	4 (8)	.4
Neurologic	6 (6)	3 (6)	1
Technical	8 (8)	6 (11.5)	.5
Tumoral recurrence	9 (8.5)	3 (6)	.7
De novo cancer	5 (5)	6 (11.5)	.1
Chronic rejection	4 (4)	4 (8)	.4
Perioperative	15 (14)	7 (13)	1
Other	10 (9.5)	9 (17)	.1
Total	105 (37)	52 (22)	<.0001

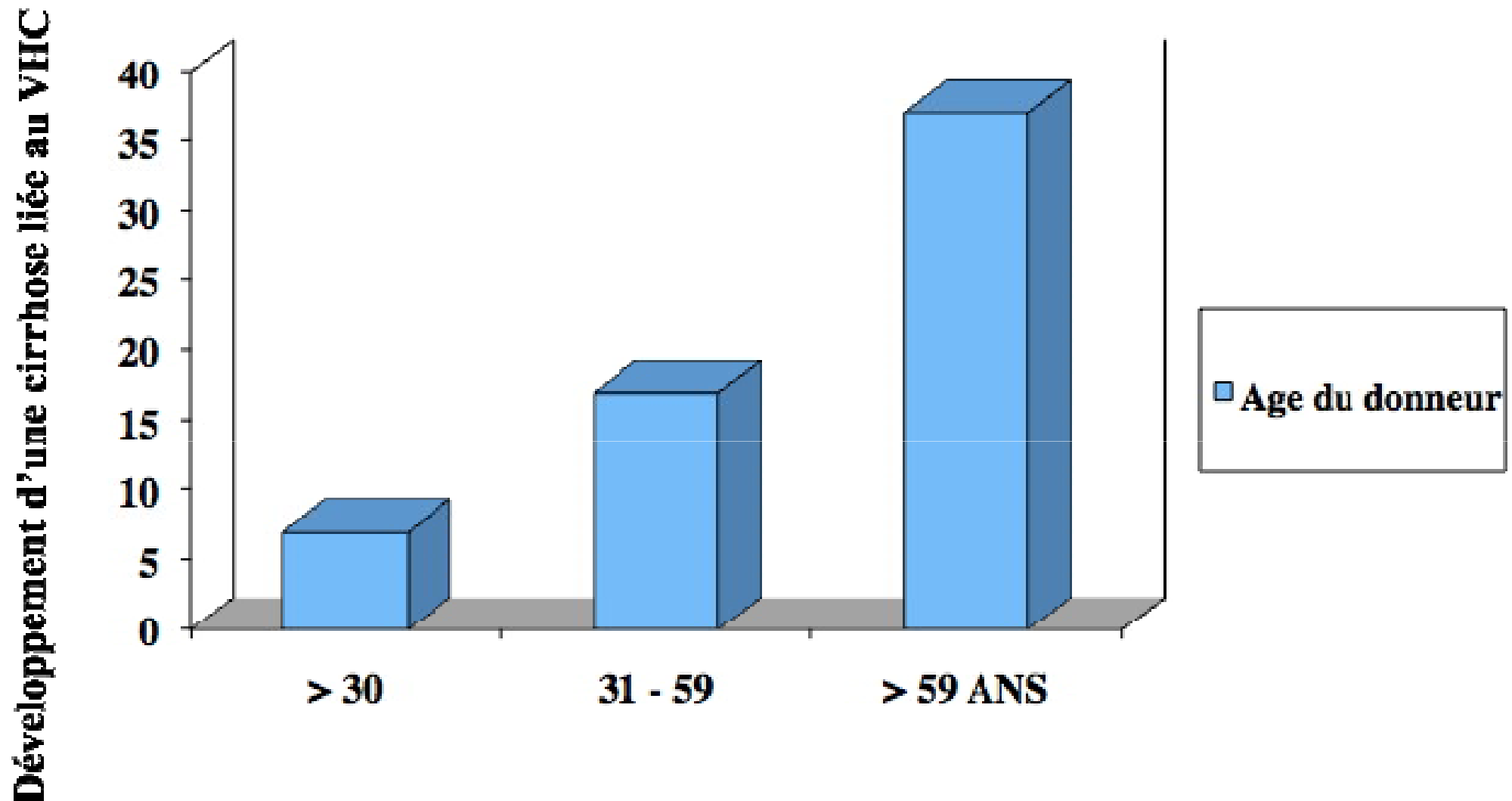
Modes d'Evolution de la Fibrose en Fonction Elasticité Foie

Carion et al Gastroenterology 2007



Age du donneur et récidence VHC postTH

Berenguer et al Liver Transpl 2003 ; 9 : S44-S47



Facteurs influençant récurrence VHC postTH

Ghobrial MR et al Ann Surg 2005

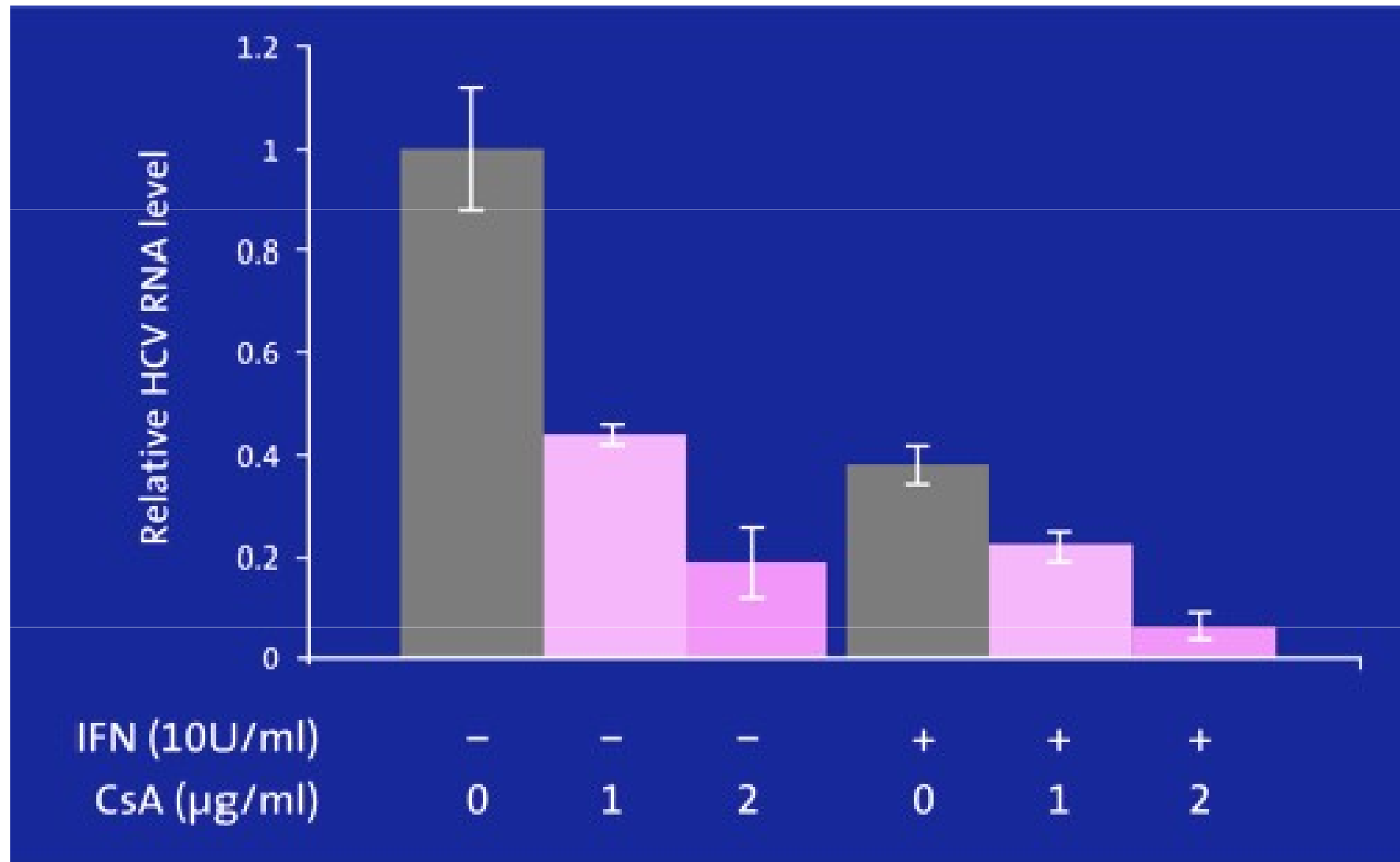
• RECEVEUR

- Immunosuppression
 - Corticothérapie ++ arrêt < 6 mois
- CMV/HIV
- TTT anti-rejet (bolus cortic)
- Génotype du VHC 1 ou 1b
- charge virale pré-TH > 10^6
- ALAT > 81UI/l

• DONNEUR

- AGE > 40ans
- VHC -
- Stéatose > 40%
- Temps d'ischémie chaude > 45 min
- Temps d'ischémie froide > 10 h
- Durée hospitalisation donneur > 5 jours

CsA + IFN effet additionnel in vitro



Relative HCV RNA levels in GSB1 treated by CsA and/
or IFN α for 48 h [Firpi et al. Liver Transpl 2006;12:51-7](#)

Rejet et Hépatite C

- Incidence du rejet est la même chez les patients VHC+ et ceux VHC-
- Diagnostic difficile +++ > 2 mois post TH
Neumann et al Transplantation 2004 ; 77 : 226-31
- RA influence la survie chez VHC+:
 - x3 mortalité si RA ttt par bolus de corticoïdes
 - x5 mortalité si RA corticorésistant*Rosen et al Am J Gastroenterol 1997; 92 : 1453-7*

Rejet vs Récidive Hépatite C lésions parenchyme

Récidive VHC

- . Inflammation :
oui, variable
- . Nécrose : oui,
variable
- . Cholestase : non
- . Endothélite
centrale : non
- . Stéatose : oui

Rejet aigu

- . Inflammation :
légère
- . Nécrose : non
- . Cholestase : oui
- . Endothélite
centrale : oui
- . Stéatose : non

Rejet vs Récidive Hépatite C

lésions espace porte

Récidive VHC

- . Infiltrat : petits lymphocytes + nodules lymphoïdes
- . Hépatite d'interface : variable
- . Inflammation des canaux biliaires : rare
- . Endothélite : non
- . Fibrose : oui, variable

Rejet aigu

- . Infiltrat : mononucléé lymphoblastes ++
- . Hépatite d'interface : légère
- . Inflammation des canaux biliaires : fréquente (Banff)
- . Endothélite : + (Banff)
- . Fibrose : non

Diagnostiques Différentiels

Récidive VHC postTH

- 1. Rejet Chronique**
- 2. Artériopathie oblitérante du greffon (DCF)**
- 3. Cholestase sur obstacle biliaire (foie partiel++)**
- 4. Maladie autoimmune**
- 5. Hépatopathies virales (autres que VHC)**
- 6. Autres**

VHC post TH

Quelle Surveillance

- BIOPSIE FOIE
- GRADIENT PORTO-CAVE (Blasco Hepatol 2006, Samonakis Liver Transpl 2007)
- METHODES non Invasives :
 - Fibroscan (Carrion, Liver Transpl 2006, Hepatology 2010)
 - Modèle de données biologiques (Benlloch Liver Transpl 2005)

Histoire naturelle de l'hépatite C postTH

Facteurs liés à l'hôte :

- . Système HLA, race, sexe, âge,
- . Diminution rép. multispécif. CT (CD4/8)
- . Diminution rép. innée NK/NKT (CD56)
- Cryoglobulinémie

Facteurs externes :

- . Immuno-suppression, alcool,
- . Co-infection virale, CMV,
- . Traitement anti-viral.

Facteurs viraux :

- . Réplication virale +++
- . Génotype 1
- . Coinfection VIII

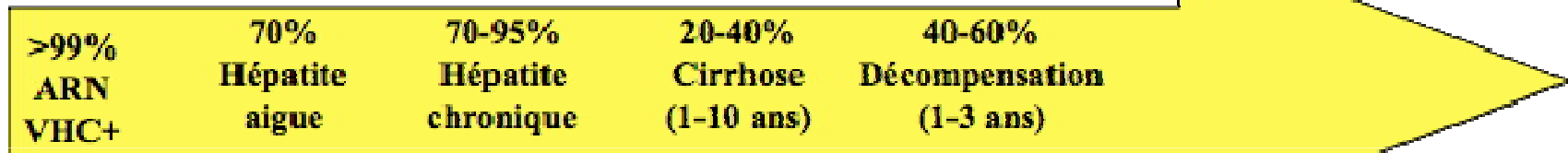
Facteurs du donneur :

- . Age, sexe, stéatose, ischémie, diabète.

Facteurs liés à la chirurgie :

- . Durée de l'ischémie

Tx



Accélèrent la progression

Donneurs âgés (> 45 ans)

Virémie pré-greffe (> 1Meq/ml) ou à 4 mois (> 1Meq/ml)

Ischémie prolongée

Rejet et traitement

Infection par CMV

Forte immuno-suppression initiale

When to treat VHC post LTx

EASL guidelines

J. Hepatol April 2011

Recommendations

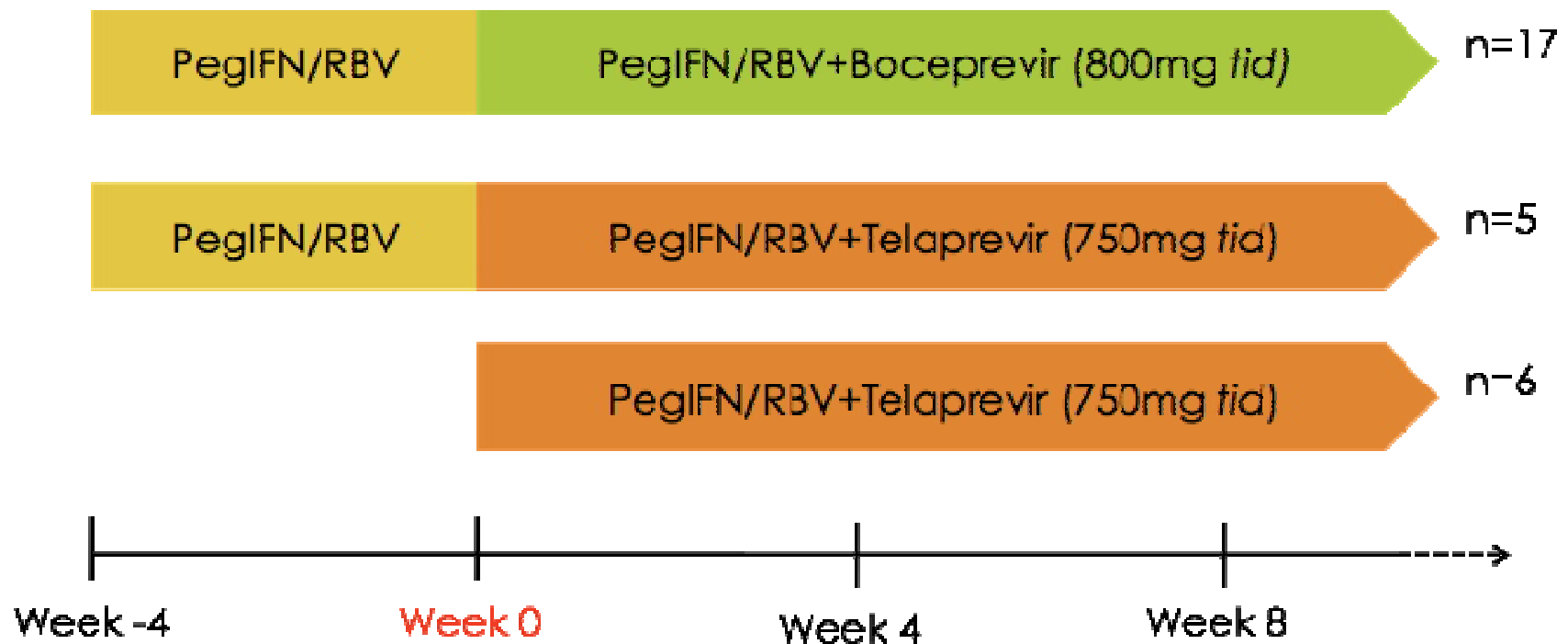
- (1) Patients with post-transplant recurrence of HCV infection should initiate therapy once chronic hepatitis is established and histologically proven (B2). Significant fibrosis or portal hypertension one year after transplantation predicts rapid disease progression and graft loss and indicates urgent antiviral treatment (B2).
- (2) There is no evidence of benefit from low-dose pegylated IFN- α maintenance therapy in patients who do not achieve an SVR (C2).
- (3) Graft rejection is rare but may occur during IFN- α treatment (C2). A liver biopsy should be performed whenever liver tests worsen upon antiviral therapy to guide treatment decisions (C2).

Protease Inhibitors and SVR

- Bi-thérapie + Telaprevir / Boceprevir augmentation RVS pour génotype 1 chez l'immunocompétent Sarazin et al J Hepatol 2012
- Problème des PI interactions médicamenteuses avec les CNI (CsA, TcI) ; CYP 3A4 Charlton Hepatology 2011
- Telaprevir chez volontaires sains augmente les taux sanguins de CsA de 4,6 x et de TcI de 70 x Garg Hepatology 2011
- Boceprevir chez volontaires sains augmente les taux sanguins de CsA de 2,7 x et de TcI de 9,9x Hulskote 16th annual meeting of HEP DART 2011
- Boceprevir chez transplantés hépatiques (n=5) diminue la clairance de la CsA de 50% et du TcI de 80% Coilly et al Submitted

5 centres français / n=28
Génotype 1 / récurrence VHC \geq F2

Patients and Methods



Baseline Characteristics

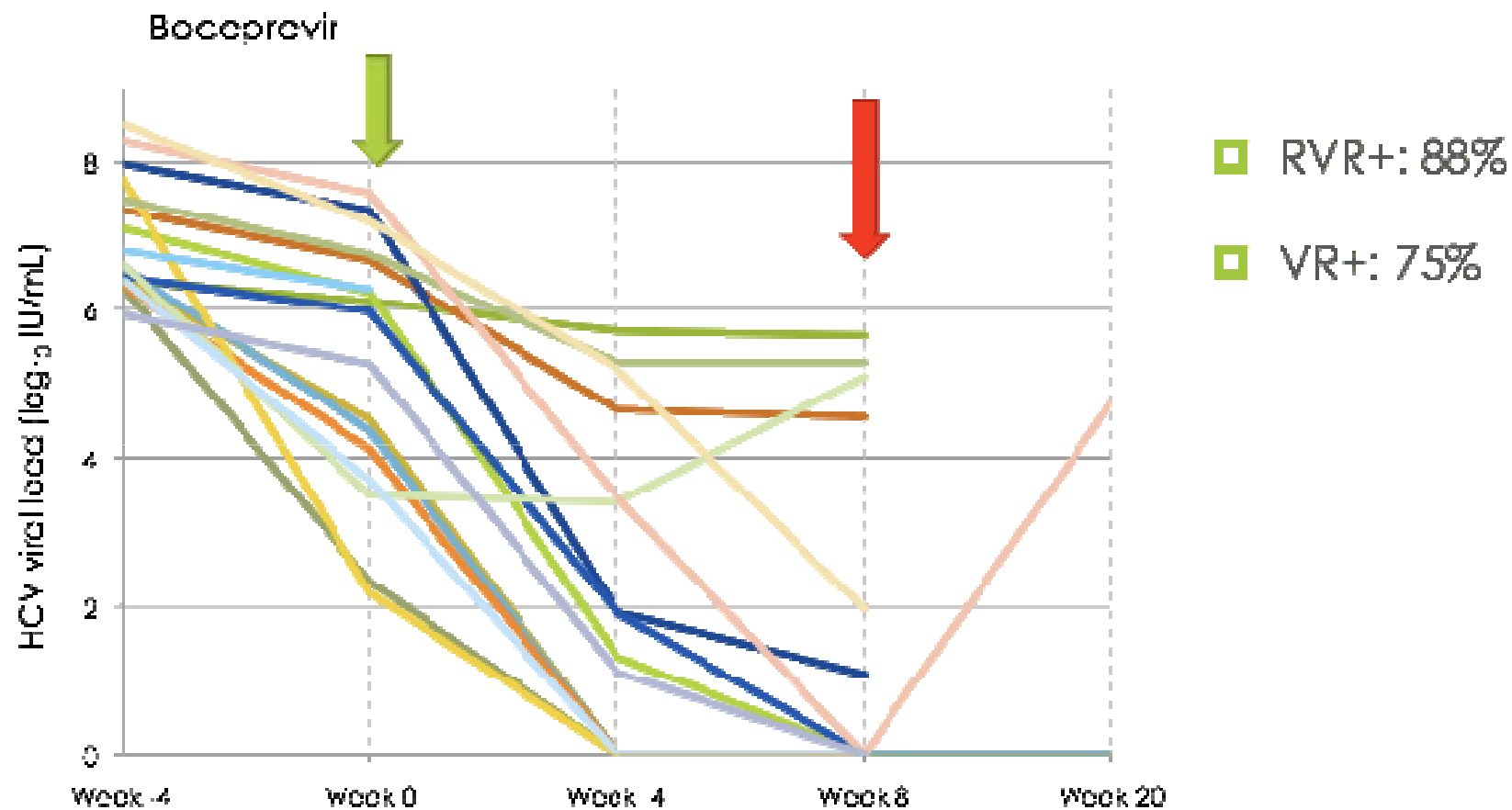
	Boceprevir (n=17)	Telaprevir (n=11)	P
Interval between LT and triple therapy (months)	124 ± 144 [-449]	82 ± 89 [4-317]	ns
METAVIR score			
Activity ($\leq 2 / \geq 2$)	4 (24%) / 13 (76%)	3 (27%) / 8 (73%)	ns
Fibrosis stage			
≥ F3	9 (53%)	6 (55%)	ns
F4	5 (29%)	0	
Cholestatic hepatitis	4 (24%)	4 (36%)	ns
Biological parameters			
Total bilirubin (μmol/L)	52 ± 86 [8-372]	47 ± 101 [8-333]	ns
ALT (IU/L)	191 ± 209 [40-801]	99 ± 53 [26-186]	0.01
INR	1.06 ± 0.12 [0.9-1.31]	1.08 ± 0.12 [1.0-1.35]	ns
Creatinine clearance (mL/min)	83 ± 31 [38-168]	73 ± 19 [39-113]	ns
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 1.9 [8.7-16.3]	13.5 ± 1.9 [9.5-16.8]	ns
Neutrophil count (G/L)	2.9 ± 1.7 [1.1-5.9]	2.10 ± 1.4 [0.9-5.2]	ns
Platelet count (G/L)	142 ± 68 [54-316]	145 ± 60 [34-212]	ns

Virological Characteristics

	Boceprevir (n=17)	Telaprevir (n=11)	P
Genotype: 1a/1b	11 (65%) / 6 (35%)	4 (36%) / 7 (64%)	ns
Pre-LT anti-HCV dual therapy			
Naive	8 (47%)	4 (36%)	ns
Non-responders	9 (53%)	7 (64%)	ns
Post-LT anti-HCV dual therapy			
Naive	8 (47%)	5 (45%)	ns
Non-responders	5 (30%)	6 (55%)	ns
At baseline			
Baseline HCV viral load (log ₁₀ IU/mL)	7.0 ± 0.8 [5.9-8.5]	7.1 ± 1.0 [5.2-8.3]	ns
Peg-IFNα 2a/2b	4 (24%) / 13 (76%)	8 (73%) / 3 (27%)	0.03
RBV dosage (mg/kg/day)	12 ± 3 [7-17]	11 ± 5 [3-19]	ns
Recipient IL-28b polymorphism			
CC	6 (35%)	1 (9%)	0.05
CT/TT	4 (24%) / 4 (24%)	4 (36%) / 0 (0%)	ns

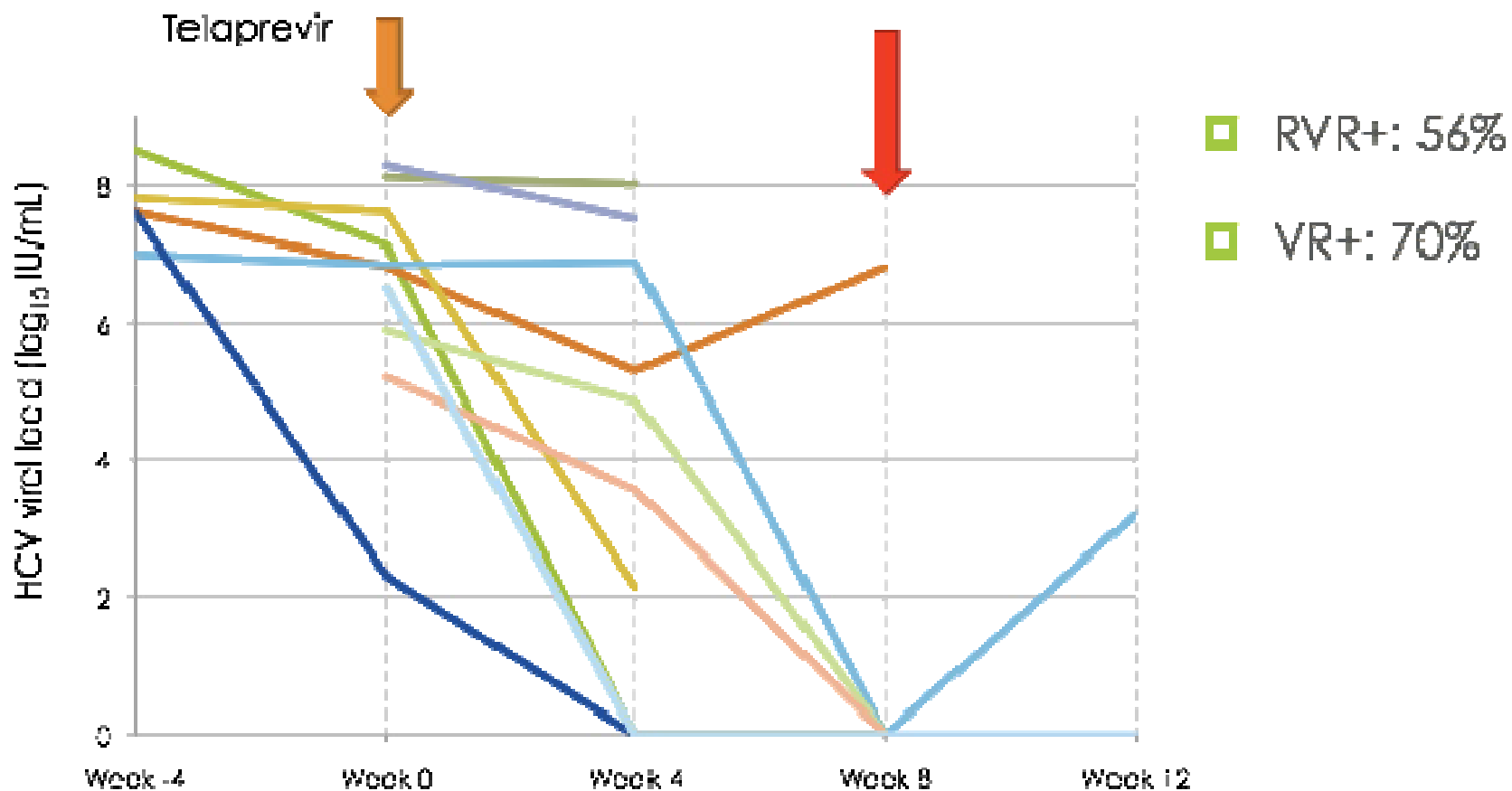
VIROLOGICAL RESPONSE

Mean time of triple therapy: 15 ± 7 wk [4-27]



VIROLOGICAL RESPONSE

Mean time of triple therapy: 13 ± 4 wk [6-22]

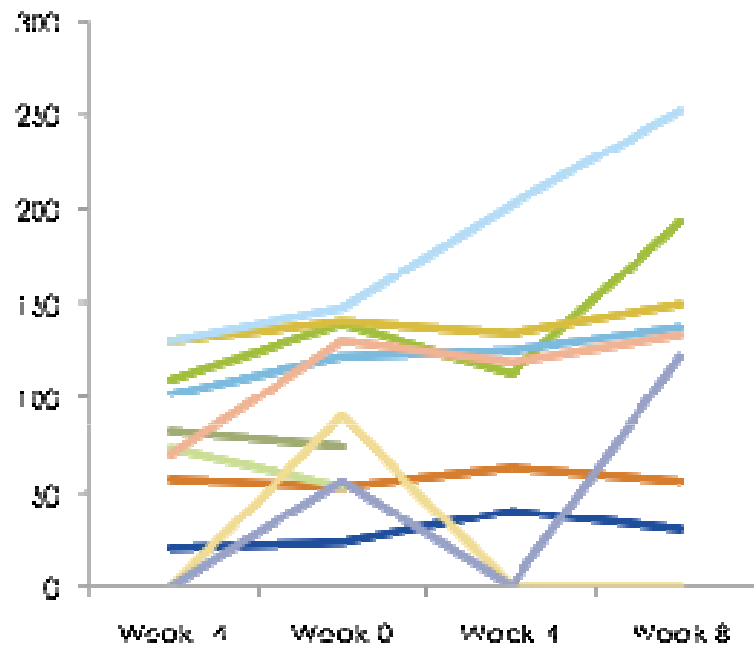


Adverse Events

	Boceprevir (n=17)	Telaprevir (n=11)	p
Death	0 (0%)	1 (9%)	ns
Infections	2 (12%)	2 (18%)	ns
Myelotoxicity			
Anemia			
<10g/dL	12 (71%)	6 (55%)	ns
< 8g/dL	3 (18%)	1 (9%)	
Neutropenia (<1 G/L)	4 (24%)	2 (18%)	
Thrombocytopenia (<50 G/L)	0	1 (9%)	
Dermatological AE	1 (6%)	1 (9%)	ns
Renal failure	0	1 (9%)	ns
Diabetes mellitus	2 (12%)	0	ns

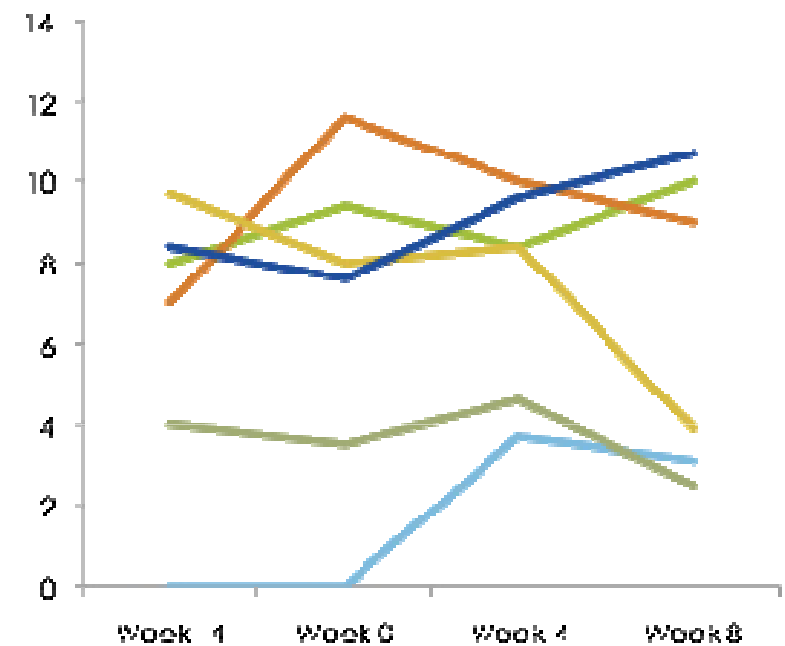
CNI - Boceprevir interactions

Cyclosporine



1.3-fold
[1.0-2.0]

Tacrolimus

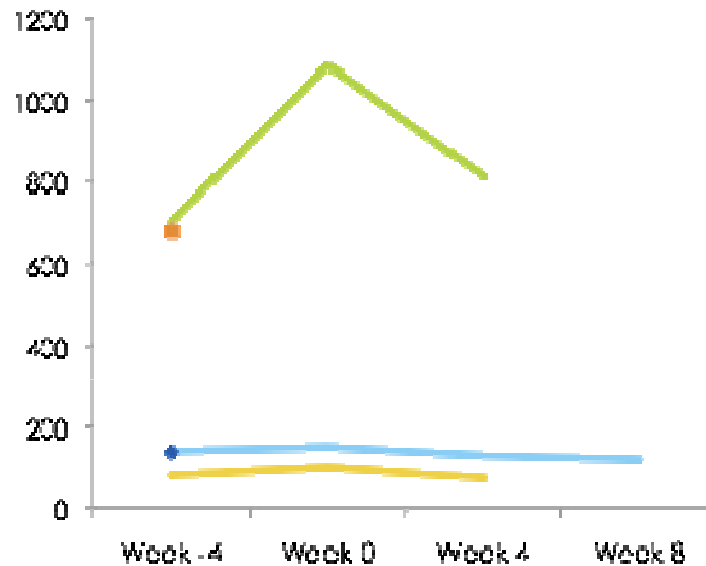


5-fold
[1.3-9.5]

**Dosage
reduction**

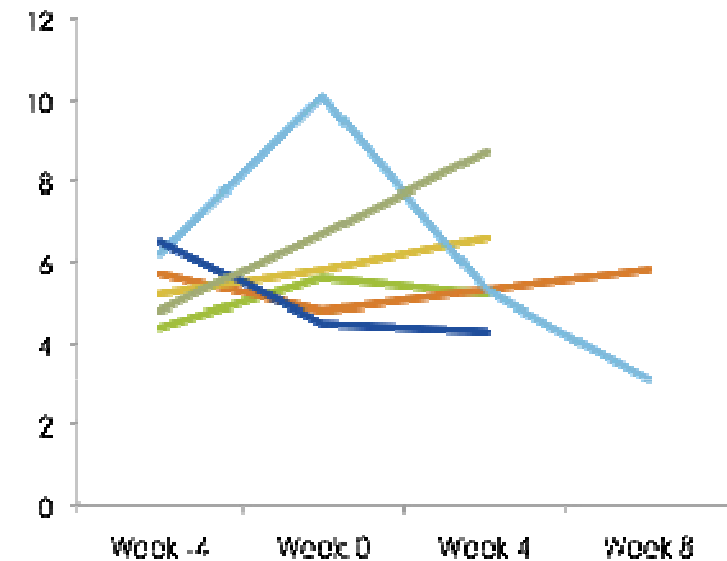
CNI - Telaprevir interactions

Cyclosporine



**4-fold
[2-5]**

Tacrolimus



**35-fold
[21-50]**

**Dosage
reduction**

Conclusions PI

● BOCEPREVIR

- S4 : 88% RVR+
- S8 : 75% VR+
- Csa : 1,3 x
- Tcl : 5 x

● TELAPREVIR

- S4 : 56% RVR+
- S8 : 70% VR+
- Csa : 4 x
- Tcl : 35 x

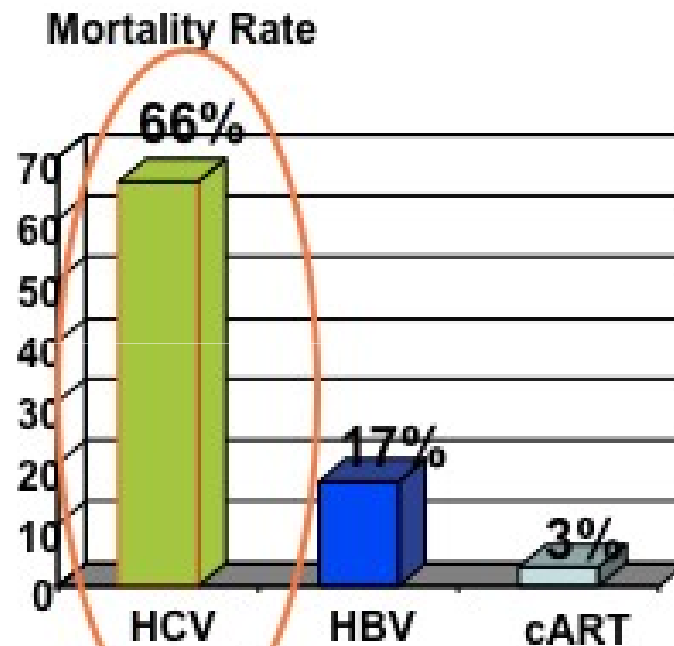
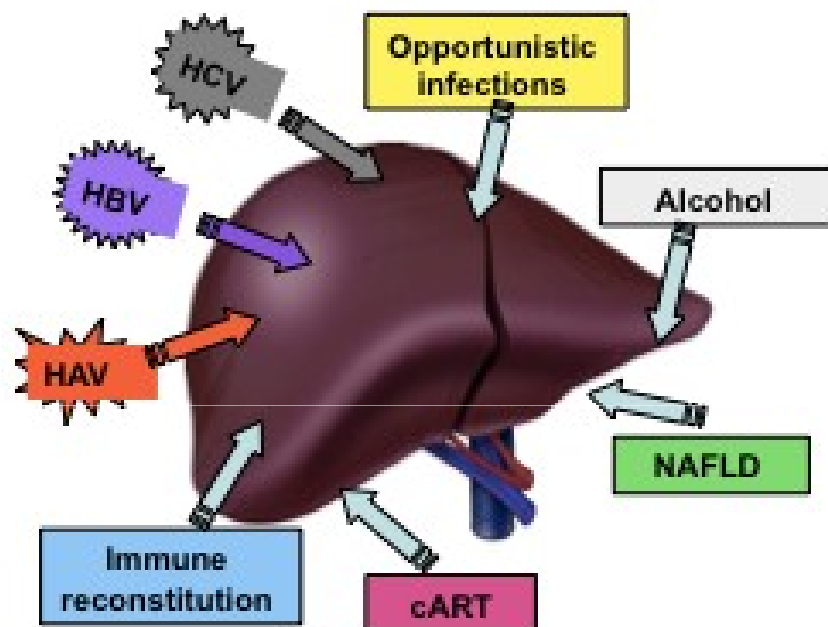
Conclusions

- **Obtenir RVS pré ou postTH**
- Bi voire trithérapie (PI)
- Risque de décompensation cirrhose en préTH
- Inscrire sur LA
- Trithérapie (IL28) postTH
- Interactions médicamenteuses CsA et Tcl +++
- Effets indésirables (peau)

Coinfection VIH

Liver Diseases and HIV infection

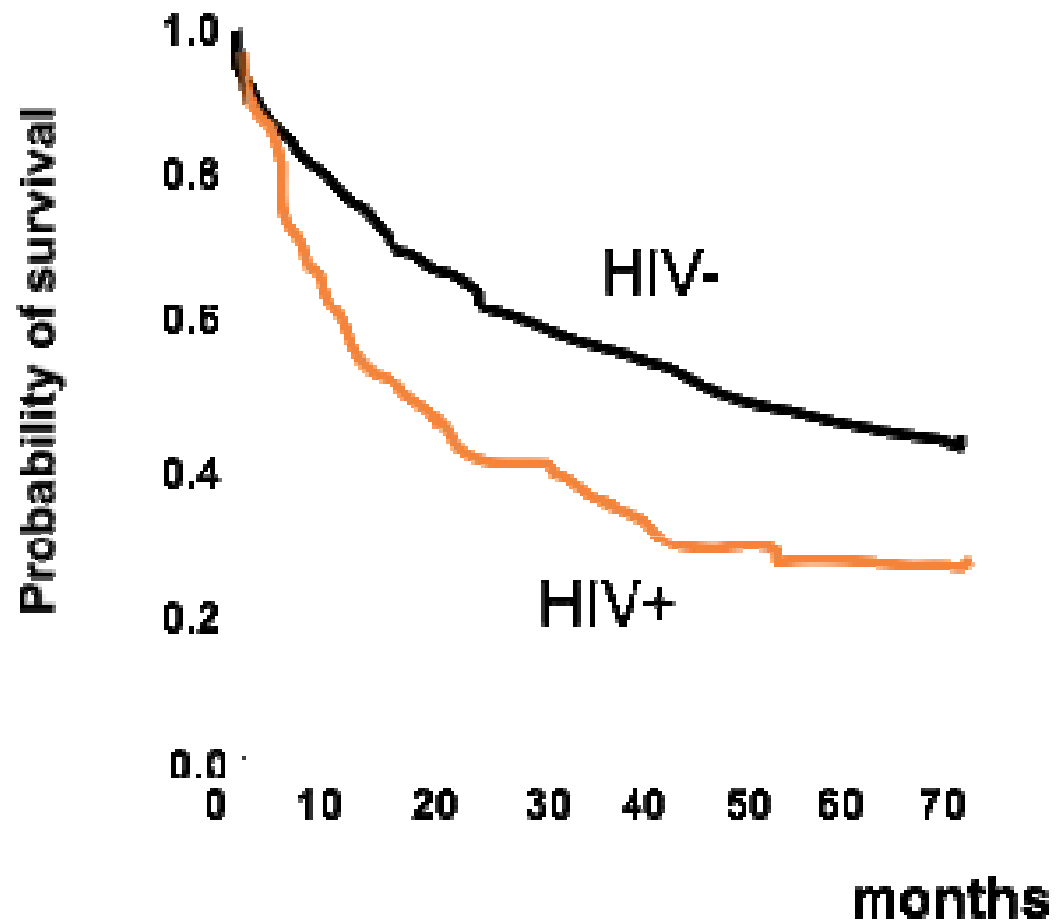
> 50% of deaths are not related to HIV infection



Joshi D et al. Lancet 2011
Weber et al. Arch Intern Med 2006
Salmon-Ceron D. et al. J Hepatol 2005

Courtoisie de JC Duclos Vallée

Coinfection VIH



Coinfection VIH et TH

HIV+/HBV+

Author/ Journal/ Year	n	Patient survival (%)	
		1yr	3 yrs
<i>Fung et al.</i> <i>Liver Transplant 2004</i>	3	100	-
<i>Norris et al.</i> <i>Liver Transplant 2004</i>	4	100	-
<i>Duclos-Vallée et al.</i> <i>J Hepatol 2006</i>	5	100	-
<i>Schreibman et al.</i> <i>Transplantation 2007</i>	8	75	-
<i>Roland et al.</i> <i>Am J Transplant 2007</i>	5	100	-
<i>Tateo, et al.</i> <i>AIDS 2009</i>	13		100

HIV+/HCV+

Author/ Journal/ Year	n	Patient survival (%)	
		3 yrs	5 yrs
<i>Ragni et al.</i> <i>J Infect Dis 2003</i>	15	57	-
<i>De Vera et al.</i> <i>Am J Transpl 2007</i>	27	56	33
<i>Schreibman et al.</i> <i>Transplantation 2007</i>	15	73	-
<i>Vennreggi et al.</i> <i>Transpl Proc 2007</i>	12	58	-
<i>Duclos-Vallée et al.</i> <i>Hepatology 2008</i>	35	73	51
<i>Terrault et al.</i> <i>Hepatology 2009</i>	81	59	-

Infections opportunistes PostTH pour VIH et VHC

Id	Type	Delay post LT (Mo)	HIV (Log IU/mL)	CD4 cell count	HAART	Isupp. Therapy
1	Oes. Candidosis	11	3.7	180	3TC/d4T/EFV	Tac.
2	Oes. Candidosis	23	4	190	TDF/ABC/LPV	Tac+MMF +Ster.
3	CMV infect.	11	<1.6	130	TDF/ABC/LPV	Ciclosp.
4	CMV infect.	14	<1.6	390	TDF/FTC/FPV/ RTV	Ciclosp. + MMF + Ster.
5	CMV colitis	21	<1.6	80	3TC/ABC/ATV/ RTV	Tac+MMF +Ster.
6	Gg tubercul.	12	<1.6	410	3TC/ABC/FPV/ RTV	Ciclosp.

TH pour VIH et VHC

Total number	40
HCV recurrence	20 (50%)
HCC recurrence	5 (12.5%)
Sepsis	5 (12.5 %)
Myocardial infarction	2 (5%)
Cerebrovascular events	2 (5%)
Lactic acidosis	1 (2.5 %)
Pancreas adenocarcinoma	1 (2.5 %)
Pulmonary embolism	1 (2.5 %)
Digestive hemorrhage	1 (2.5 %)
Rupture of the hepatic artery	1 (2.5 %)
De novo cholangiocarcinoma	1 (2.5 %)

Conclusions

- **Obtenir RVS VHC pré ou postTH**
- Meilleur pronostic des VHB/VIH que VHC/VIH
- Risque de décompensation cirrhose en préTH est très rapide : précocité de l'inscription Critères différents des VIH- (étude Prethevic)
- Majoration infections opportunistes : prophylaxie +++
- Récidive VHC et CHC > aux VIH -
- Interactions médicamenteuses CsA et Tcl +++
- Effets indésirables (peau)