



©njbs

## Nouveautés en transplantation hépatique

65<sup>e</sup> congrès de l'American Association for the Study of Liver Disease

Boston, 7-11 novembre 2014

F. Saliba\*

La 65<sup>e</sup> édition du congrès de l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) s'est déroulée comme à l'accoutumée dans la ville de Boston. Le congrès, comme les années précédentes, était riche en communications: les nouvelles études et molécules antivirales C ont dominé la manifestation. La représentation médicale française était relativement importante malgré la crise, les restrictions budgétaires et le souci des liens d'intérêts. Nous résumons ci-dessous quelques communications, des 2 106 abstracts, qui nous ont paru soit innovantes, soit intéressantes des points de vue clinique et thérapeutique. Deux grandes thématiques seront particulièrement détaillées: les nouveaux traitements de l'hépatite C et le traitement du carcinome hépatocellulaire.

### Hépatite virale C et transplantation hépatique

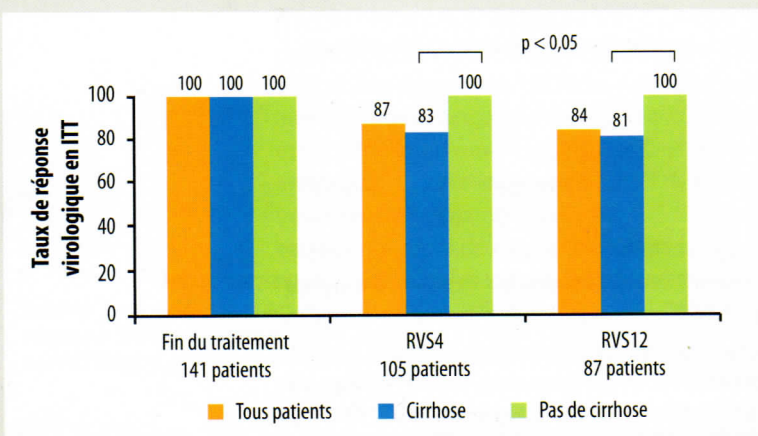
#### Sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine chez les patients en attente de transplantation hépatique

(Aqel B et al., États-Unis, abstract 19 actualisé)

Le sofosbuvir (SOF), un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B, actif sur les génotypes 1 à 6, avec une haute barrière à la résistance, est administré en une fois

à la dose de 400 mg/j. Le siméprévir (SMV), un inhibiteur de la protéase actif sur les génotypes 1 et 4, est administré en une fois à la dose de 150 mg/j. Cette étude a colligé les informations relatives aux patients traités par SOF et SMV dans 3 centres aux États-Unis. Les patients étaient traités soit par SOF + SMV pendant 12 semaines (n = 127), soit par SOF + SMV + ribavirine (RBV) pendant 12 semaines (n = 20). L'introduction de la RBV était à la discrétion du clinicien. Quatre-vingt-treize patients (63%) étaient en attente de transplantation hépatique (TH). La médiane du MELD était de 12 (7-17) et tous avaient une clairance de la créatinine > 30 ml/mn. Soixante-dix pour cent des patients avaient un génotype 1a, 78% étaient des cirrhotiques de Child-Pugh A (80%) ou B (20%), et 79% avaient un statut IL28 non CC. Cent quarante et un patients ont complété le traitement, 105 ont atteint la réponse virologique soutenue à 4 semaines (RVS4), et 87, la RVS12. La RVS12 globale était de 84%. La réponse virologique en intention de traiter (ITT) et en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose est illustrée dans la **figure 1**. La réponse virologique en ITT et en fonction de l'existence d'une cirrhose de Child-Pugh A ou B et de la prise ou non de RBV ainsi que la réponse virologique en ITT et en fonction du génotype 1a ou 1b ou du fait que les patients soient naïfs ou traités antérieurement sont présentées dans les **figures 2 et 3**. La RVS12 chez les 93 patients en attente de transplantation hépatique (TH) était de 83%. Quatre patients ont été transplantés durant la période de l'étude; 3 patients avaient une RVS4 et sont restés négatifs après TH et 1 patient était non répondeur et a été transplanté avec une virémie active. Au total, 16 patients sur 147 (11%) étaient en échec de traitement. Parmi les 14 échecs virologiques, 12 ont eu lieu durant les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Un patient est décédé 6 semaines après la fin du traitement d'une aggravation progressive de la cirrhose malgré une RVS. Quinze patients (10%) ont développé des effets indésirables. Une hyperbilirubinémie (1-2 N) était observée chez 2 patients qui ont complété les 12 semaines de traitement. Une hyperbilirubinémie (3-4 N) était rapportée chez 2 autres patients, nécessitant un arrêt du traitement à 8 et 11 semaines après son instauration; les 2 ont eu une RVS4.

\*Hôpital Paul-Brousse (AP-HP), centre hépato-biliaire, Villejuif; université Paris Sud, UMR-S 785, Villejuif; Inserm, unité 785, Villejuif.



**Figure 1.** Sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine chez les patients en attente de transplantation hépatique : réponse virologique en intention de traiter. Réponse virologique soutenue à 4 et 12 semaines.

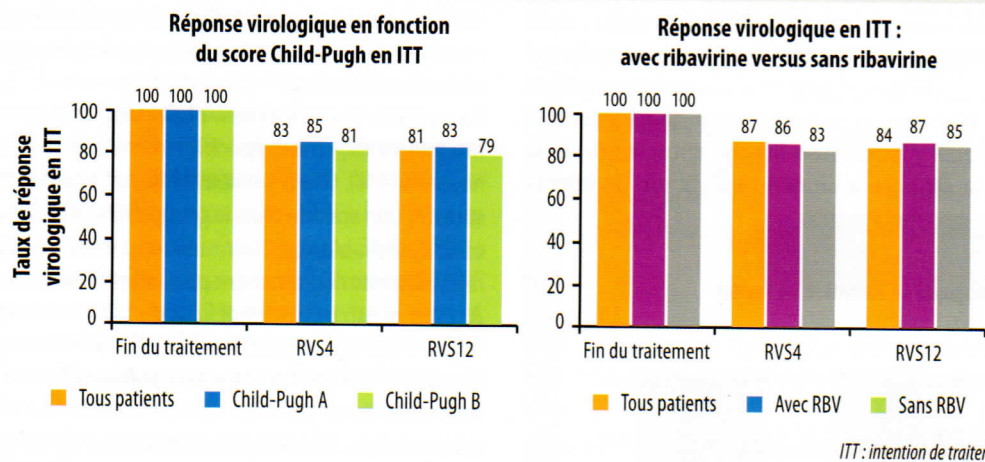


Figure 2. La réponse virologique en intention de traiter et en fonction de l'existence d'une cirrhose de score Child-Pugh A ou B et de la prise ou non de ribavirine : réponse virologique soutenue à 4 et 12 semaines.

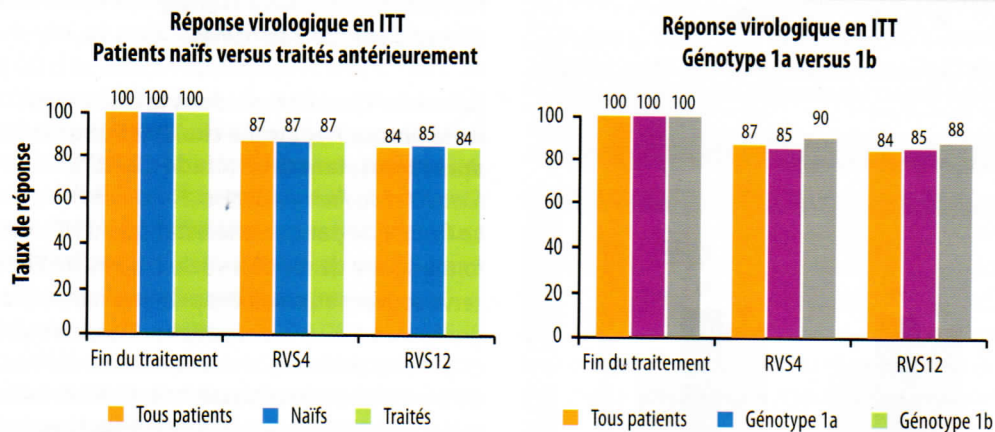


Figure 3. Réponse virologique en intention de traiter chez les patients naïfs ou antérieurement traités et en fonction du génotype 1a et 1b : réponse virologique soutenue à 4 et 12 semaines.

Au total, la RVS12 était de 84 %, elle était plus faible, à 79 %, pour les cirrhoses décompensées. Une hyperbilirubinémie était rapportée chez 3 % des patients.

### Sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation (génotype 1)

(Pungpapong S et al., États-Unis, abstract 9 actualisé)

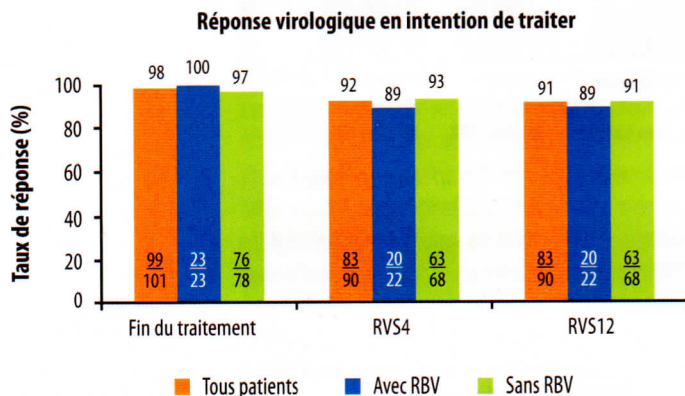
L'objectif de cette étude randomisée multicentrique était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une association de SOF (400 mg/j), un inhibiteur de la NS5B, et de SMV (150 mg/j), un inhibiteur de la protéase ± RBV à la dose de 600-1 200 mg/j pendant 12 semaines

chez les patients de génotype 1 ayant une récurrence virale C post-transplantation. Des 109 patients transplantés ayant une récurrence du VHC prouvée histologiquement inclus dans l'étude, 101 patients ont fini le traitement, 90 ont atteint la RVS4, et 66, la RVS12. Parmi les caractéristiques des patients, une récurrence cholestatique était présente chez 11 % d'entre eux, et 29 % des patients avaient un score METAVIR F3-F4. Le délai médian post-transplantation était de 29 mois et le suivi médian des patients était de 23 semaines. Le traitement immunosuppresseur de base était le tacrolimus (n = 99), la ciclosporine (n = 9) et le sirolimus (n = 1). Les réponses virologiques globales, en

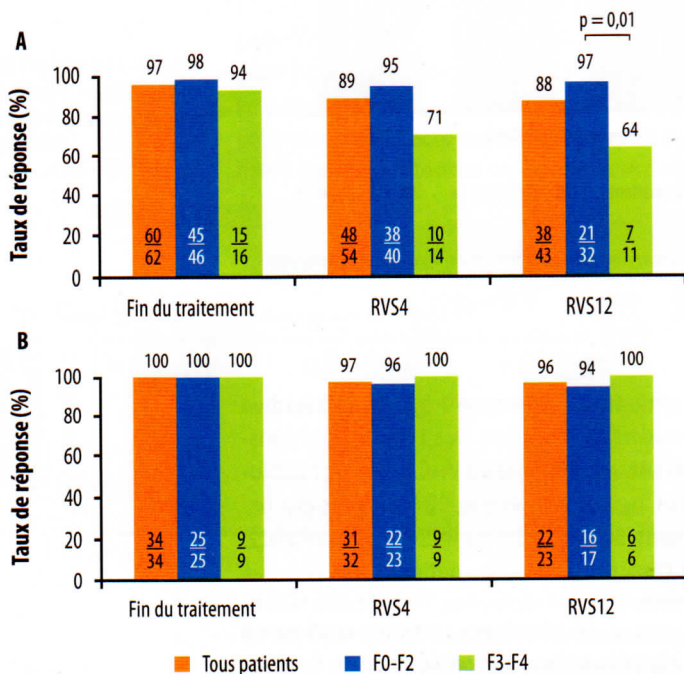
ITT et en fonction de la prise ou non de RBV, sont présentées dans la **figure 4**. La réponse n'est pas significativement différente, qu'il y ait ou non prise de RBV, échec à un traitement antérieur par interféron pégylé ou par SOF, que les patients soient de génotype 1a ou 1b, qu'il y ait ou non fibrose cholestatique ou RVS4. La réponse en fonction du stade de fibrose

(F0-F2 versus F3-F4) et du génotype 1a ou 1b est illustrée dans la **figure 5**. Elle est significativement plus basse (64 %) chez les patients de génotype 1a avec fibrose sévère.

Les effets indésirables observés étaient une fatigue (9 %), une hyperbilirubinémie (5 %), des nausées (4 %), des céphalées (4 %), un prurit (3 %) et, surtout, une anémie dans le groupe RBV (42%). Aucun effet indésirable lié à l'immunosuppression et aucun rejet aigu histologiquement prouvé n'ont été observés. À noter qu'un patient recevant du SOF/SMV a développé un effet indésirable grave (EIG) : une pancréatite aiguë. Le traitement a été arrêté pendant 2 semaines, puis repris après guérison de la pancréatite. Il n'y a pas eu de récurrence de celle-ci et le traitement a été poursuivi pendant 12 semaines, avec une bonne RVS12. Un autre patient a développé une pneumopathie, et une biopsie pulmonaire a montré qu'elle pouvait être compatible avec une cause médicamenteuse. L'évolution a été marquée par une détresse respiratoire, puis par une défaillance multiorganes responsable de décès à l'issue de 2 semaines.



**Figure 4.** Sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation (génotype 1).



**Figure 5.** Réponse virologique en fonction du stade de fibrose F0-F2 versus F3-F4 : A. génotype 1a ; B. génotype 1b.

**Sofosbuvir/daclatasvir dans le traitement de la fibrose hépatique cholestatique après transplantation (étude CUPILT)**

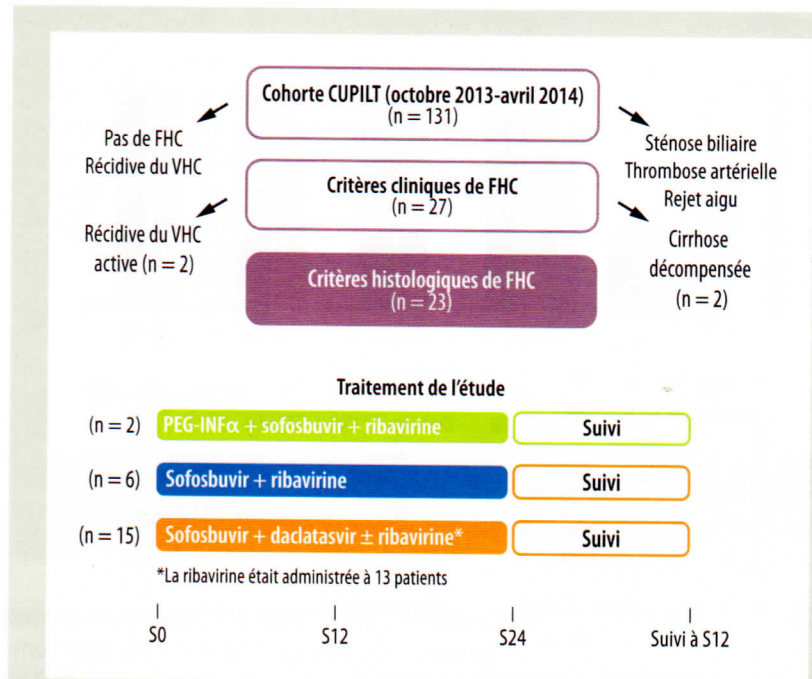
(Leroy V et al., France, abstract 21 actualisé)

La fibrose hépatique cholestatique (FHC) est une forme sévère de récurrence virale C après TH. Elle s'observe souvent au cours des premiers mois suivant la greffe chez 5 à 10% des patients. Dans une série de 26 patients publiée récemment, la survie était de 20 % à 3 ans. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association SOF ± daclatasvir (DCV) dans cette indication. L'étude française prospective de cohorte CUPILT (cohorte C023 ANRS), multicentrique, inclut les patients traités par des antiviraux directs de deuxième génération pour une récurrence virale C après TH. V. Leroy et al. rapportent ici les résultats de 23 patients atteints de FHC, inclus entre octobre 2013 et février 2014. Le diagnostic de FHC était fondé sur des critères biologiques (bilirubine totale > 34 µmol/l, gamma GT > 150 UI/ml, ASAT > 70 UI/ml), virologiques (ARN du VHC > 6 log UI/ml à 4 semaines après transplantation) et l'absence de complications vasculaires ou biliaires. Le diagnostic était confirmé histologiquement, et une relecture histologique était effectuée par un expert anatomopathologiste. Les schémas thérapeutiques comportant SOF ± DCV étaient prescrits à la discrétion des investigateurs. L'objectif principal était la réponse clinique complète à S24 (en vie, sans nouvelle transplantation, sans ascite, sans encéphalopathie avec bili-

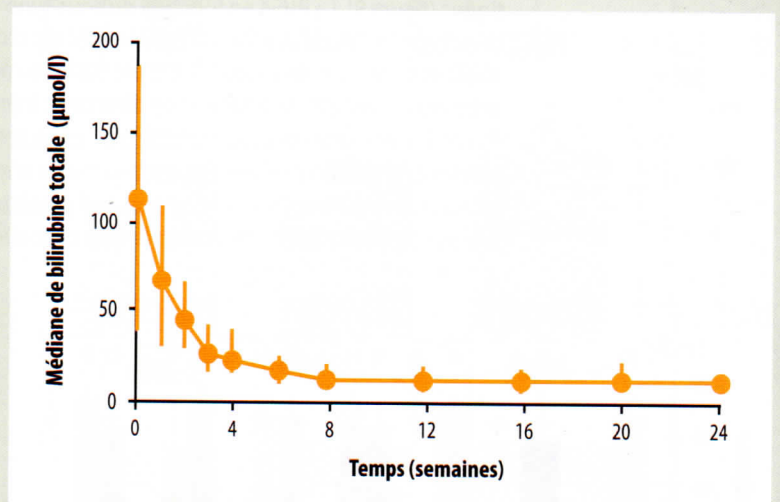
rubine < 34 µmol/l), et les objectifs secondaires étaient les réponses biochimiques et virologiques, le statut nutritionnel et la tolérance. Le recrutement des patients et les traitements réalisés sont présentés dans la **figure 6**. Les caractéristiques des patients en termes d'âge, de génotype, de charge virale C et de type de traitement antérieur étaient comparables. L'ascite était présente chez 4/8 patients du groupe SOF + RBV ± PEG-IFNα et chez 4/15 (27%) des patients du groupe SOF + DCV ± RBV. Les pourcentages de patients avec un score METAVIR F3-F4 étaient de 25% et 13%, respectivement, dans les groupes SOF + RBV ± PEG-IFNα et SOF + DCV ± RBV. La réponse clinique complète à S24 était observée chez 20 patients (87%). L'évolution des taux de bilirubine et de l'ascite entre S0 et S24 était favorable, avec normalisation de la bilirubine à S24 (**figure 7**) et disparition ou meilleur contrôle de l'ascite. Entre S0 et S24, l'IMC augmentait significativement (20,5 kg/m<sup>2</sup> à 22,6 kg/m<sup>2</sup>; p < 0,02), de même que l'albuminémie (32,3 g/l à 37,2 g/l; p < 0,02). La RVS12 était de 88% dans le groupe traité par SOF + RBV, et de 100% dans le groupe traité par SOF + DCV ± RBV (**figure 8, p. 66**). La tolérance est moyenne dans ce groupe de patients très gravement atteints au moment de l'instauration du traitement (anémie de grade 3-4: 6 [26%]); infection: 7 [30%]; neutropénie de grade 3-4: 3 [13%]; 1 cas d'insuffisance rénale chez 1 patient). Il n'a pas été observé d'interaction médicamenteuse significative avec les immunosuppresseurs, notamment les inhibiteurs de la calcineurine. Dans l'ensemble, l'association SOF ± DCV dans la FHC liée au VHC après TH est associée à 100% de survie sans nouvelle transplantation à S36, à une amélioration clinique, un taux élevé de RVS et à une bonne tolérance, sans interaction significative avec les inhibiteurs de la calcineurine.

**Étude TARGET : sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation dans la vraie vie**

(Brown RS et al., États-Unis, abstract LB-4 actualisé)  
L'étude TARGET, longitudinale, observationnelle et multicentrique (États-Unis, Canada, Allemagne), porte sur des patients ayant une hépatite chronique virale C traitée suivant un schéma thérapeutique à base de SOF. Nous en mentionnerons les données relatives aux patients transplantés hépatiques (n = 245). À ce stade de l'étude, 227 patients transplantés avec récurrence du VHC ont commencé à recevoir le traitement: SOF + PEG-IFNα + RBV (n = 27), SOF + RBV (n = 57), SOF + SMV (n = 111), SOF + SMV + RBV (n = 32). Parmi les principales caractéristiques des patients, 128 patients (56,4%)

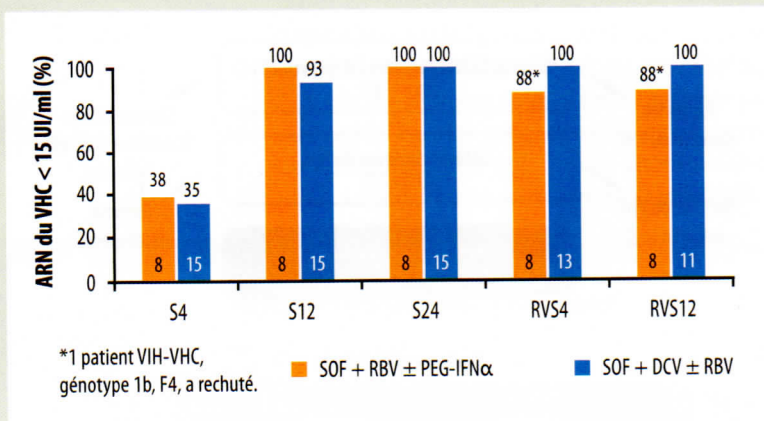


**Figure 6.** Étude CUPILT : sofosbuvir/daclatasvir dans le traitement de la fibrose hépatique cholestatique après transplantation.



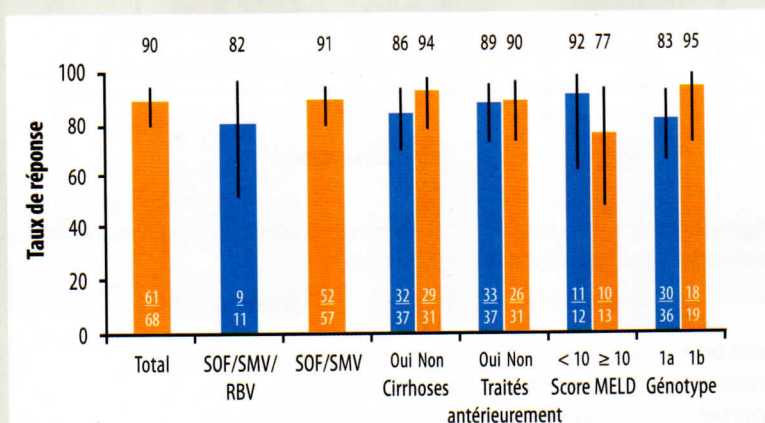
**Figure 7.** Évolution de la bilirubine à 24 semaines des patients ayant une fibrose hépatique cholestatique après transplantation, traités dans l'étude CUPILT.

avaient une cirrhose et 57,3% avaient été traités antérieurement. Le traitement immunosuppresseur comportait un inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus pour 76,7% des patients et la ciclosporine pour 12,3%, un inhibiteur des mTOR pour 15,9% des patients, et, enfin, du mycophénolate mofétil (MMF) ou de l'acide mycophénolique (MPA) pour 42,3%.



**Figure 8.** Réponse virologique en fonction du type de combinaison antivirale des patients ayant une fibrose hépatique cholestatique après transplantation, traités dans l'étude CUPILT.

Nous rapportons en l'occurrence les résultats des 131 patients de génotype 1 transplantés ayant une récurrence du VHC et traités par une association SOF/SMV ± RBV. Soixante-huit patients ont atteint la semaine 4 après arrêt de traitement. La RVS4 était observée chez 61 patients sur 68 (90%). Elle était de 86% chez les cirrhotiques et de 94% chez les patients non cirrhotiques (figure 9). La RVS4 en fonction du sous-type de génotype 1a/1b, de la prise ou non de RBV, du score MELD et du fait que les patients aient été traités ou non antérieurement est aussi rapportée dans cette même figure 9. Dans une analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une faible RVS4 étaient l'existence d'une cirrhose, l'échec d'un traitement antiviral préalable, une décompensation antérieure et le type cancasien.



**Figure 9.** Étude TARGET — sofosbuvir/siméprévir ± ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation : réponse virologique soutenue à 4 semaines des patients évaluable parmi les génotypes 1 (n = 68).

La tolérance, comparable à celle rapportée dans les études pivotales, était globalement bonne. À noter l'absence d'épisode de rejet aigu signalé. Au total, 14 EIG ont été rapportés chez les 227 patients traités ; parmi eux, 3 patients ont décédé dans les groupes comportant SOF + SMV + RBV. La cause de décès était une insuffisance hépatique et rénale (n = 1), une pneumopathie d'inhalation (n = 1) et 1 suicide. Les résultats définitifs de cette étude sont attendus.

### Sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation (génotypes 1 ou 4)

(Rajender Reddy K et al., États-Unis, abstract 8 actualisé)  
L'objectif de cette étude randomisée multicentrique était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une association de SOF, inhibiteur de la NS5B, de LDV, inhibiteur de la NS5A (soit 1 comprimé 400/90 mg/j), et de RBV à la dose de 600-1 200 mg/j pendant 12 ou 24 semaines chez les patients de génotype 1 ou 4 ayant une récurrence virale C après transplantation. Les critères d'inclusion étaient un délai ≥ 3 mois après la greffe, l'absence de carcinome hépatocellulaire (CHC), une clairance de la créatinine ≥ 40 ml/mn, une bilirubine totale ≤ 10 mg/dl, une hémoglobine ≥ 10 mg/dl et des plaquettes ≥ 300 000/mm<sup>3</sup>. À la date de la présentation, 223 patients transplantés ont été randomisés dans les 2 groupes de 12 et 24 semaines. Les patients étaient stratifiés selon le stade de fibrose F0-F3 (n = 111) et le score de Child-Pugh : A (n = 51), B (n = 52) et C (n = 9). Les patients étaient tous de génotype 1, mis à part 2 patients de génotype 4, et 82% avaient un gène IL28 non CC. Près de 83% des patients avaient antérieurement reçu un traitement pour leur hépatite virale C. Le délai médian après TH était de 4,4 ans (extrêmes : 0,4-23,3). La moyenne de clairance de la créatinine était de 65,5 ml/mn (extrêmes : 20,4-118,9). La RVS12 en fonction de la durée du traitement et des groupes de stratification est représentée dans la figure 10. À la semaine 4 après l'arrêt de traitement et dans les 2 groupes, la bilirubine totale a significativement diminué chez les patients de score Child-Pugh A et B (p < 0,001) et, parallèlement, il était rapporté une amélioration du taux d'albuminémie (p < 0,01) (figure 11). Aucun échappement virologique sous traitement n'a été observé. Sur le plan de la tolérance du traitement, 9 EIG liés à l'étude ont été rapportés chez 8 patients : anémie (n = 4), anémie hémolytique (n = 2), arythmie sinusale (n = 2) et thrombose portale (n = 1). Aucun des EIG ayant évolué vers le décès n'était rapporté comme lié au traitement (détresse respiratoire, hémopéritoine, dis-

section d'un anévrisme de l'aorte thoracique, convulsions, cytolyse et dyspnée). Au total, 7 patients sont décédés (2 dans le groupe cirrhose Child-Pugh A et 5 dans le groupe Child-Pugh B); parmi eux, 4 patients recevant le traitement sont décédés d'une leucoencéphalite multifocale progressive, d'une dissection d'un anévrisme de l'aorte thoracique, d'une hémorragie interne et des complications de la cirrhose. En conclusion, l'association SOF/LDV + RBV apporte un taux élevé de RVS12, indépendamment de la durée du traitement (12 ou 24 semaines) et de la sévérité de la maladie, avec une très bonne tolérance et très peu d'arrêts de traitement. Il faut interpréter avec prudence les quelques cas de patients atteints de cirrhose de stade Child-Pugh C. Tout de même, on devrait voir de plus en plus rarement des patients arriver à ce stade après transplantation. Enfin, cette étude ne répond pas à l'intérêt ou non de la RBV.

**ABT-450/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirine : des résultats prometteurs chez le patient transplanté hépatique (CORAL-1)**

(Mantry PS et al., États-Unis, abstract 198 actualisé) L'ABT-450 est un inhibiteur de la protéase NS3/4A, dont l'activité est boostée par l'ajout d'une faible dose de ritonavir (r). L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A. Le dasabuvir est un inhibiteur, non nucléosidique de la polymérase NS5B.

L'étude de phase II CORAL-1 évalue l'efficacité et la tolérance du schéma thérapeutique "3D + RBV" pendant 24 semaines, incluant l'ABT-450/r/ombitasvir (150 mg/100 mg/25 mg/j) + du dasabuvir (250 mg x 2/j) + de la RBV chez les patients de génotype 1 ayant une récurrence virale C après TH et une fibrose légère à modérée, et naïfs de traitement antiviral après transplantation. La gestion de la dose de RBV était laissée à l'appréciation de l'investigateur. Du fait de l'antiprotéase boostée par le ritonavir, l'ABT-450/r, un ajustement de la dose des inhibiteurs de la calcineurine est nécessaire avant l'instauration du traitement (les patients sous inhibiteurs de mTOR étaient exclus de l'étude). L'adaptation des anticalcineurines était faite comme suit : tacrolimus à 0,5 mg/sem. ou 0,2 mg tous les 3 jours; 1/5 de la dose initiale quotidienne de ciclosporine en une prise. Les résultats à S24 après le traitement sont rapportés ici. Le délai médian du traitement par rapport à la TH était de 39,5 mois. Le génotype 1a était prédominant (85,3%). La RVS24 post-traitement était de 33/34 (97,1%) [figure 12, p. 68]. Il n'a pas été observé d'échappement viral en cours de traitement. Un patient a présenté une rechute à J3 après le traitement, avec l'apparition de mutations multiples de novo : R155K dans NS3, M28T +

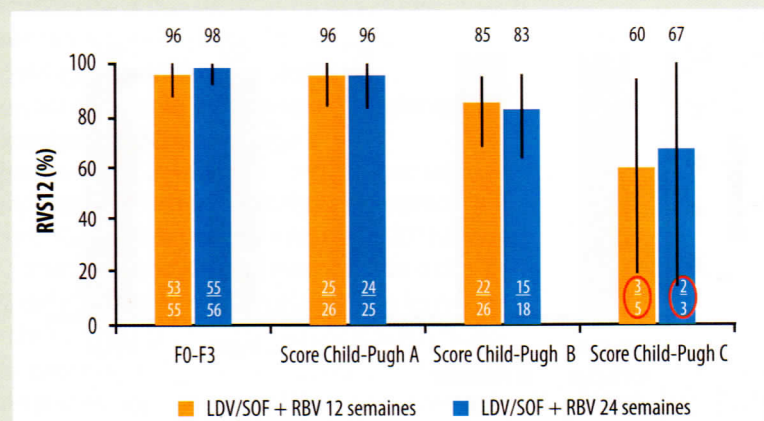


Figure 10. Sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation hépatique (génotypes 1 ou 4) : réponse virologique soutenue à 12 semaines.

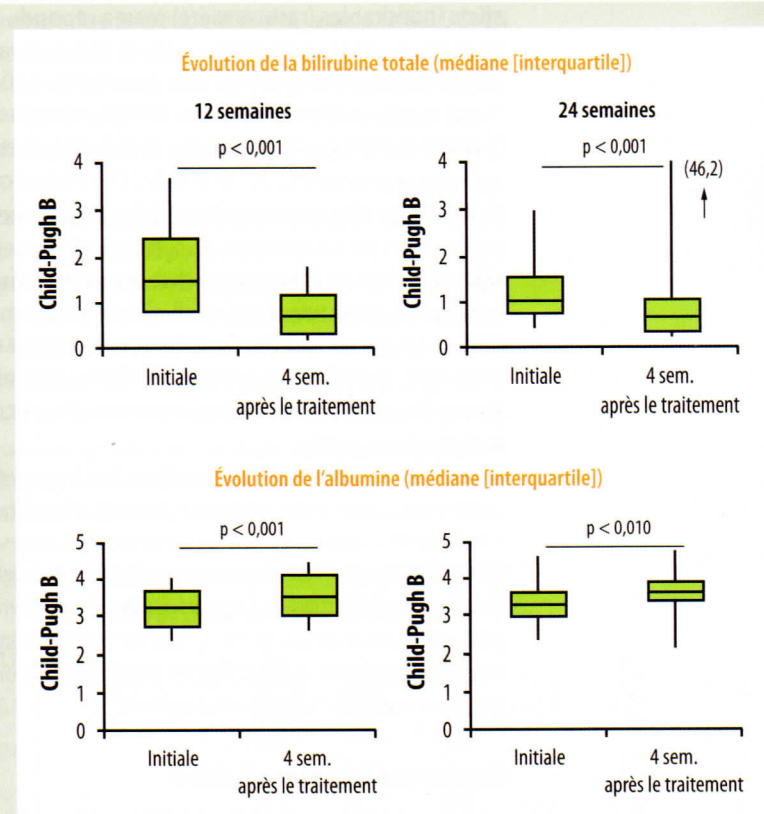


Figure 11. Sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation hépatique (génotypes 1 ou 4) : évolution de la bilirubine totale et évolution de l'albumine.

Q30R dans NS5A et G554S dans NS5B. Les effets indésirables rapportés étaient essentiellement une fatigue, des céphalées, une toux et une anémie. Un patient a nécessité un arrêt prématuré de traitement à J144 pour

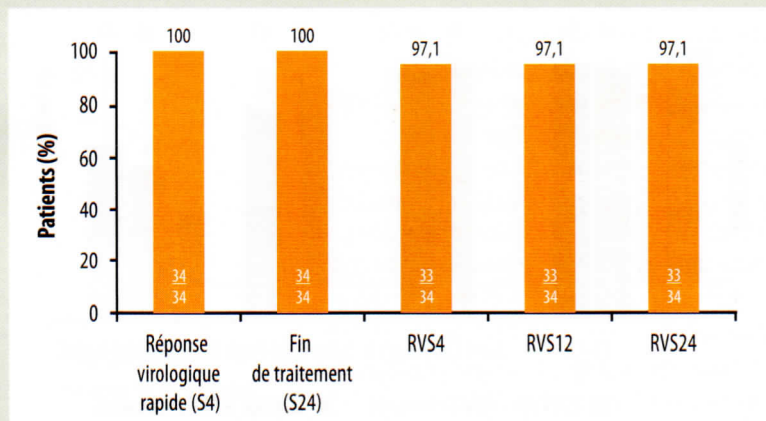


Figure 12. Étude CORAL-1 : ABT-450/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirine × 24 semaines chez le patient transplanté hépatique.

effets indésirables (rash, anxiété) mais a répondu au traitement. Une hyperbilirubinémie (> 3N) était rapportée chez 2 patients (5,9%). Une anémie (Hb < 10 g/dl) est survenue chez 10 patients (29,4%), nécessitant l'administration d'érythropoïétine chez 5 d'entre eux, mais aucun patient n'a été transfusé. Des réductions de la dose de RBV entre le début et la fin du traitement étaient souvent nécessaires. Aucun épisode de rejet aigu du greffon n'a été rapporté chez ces patients, mais 5 patients ont eu une dose résiduelle de tacrolimus (TAC) > 15 ng/ml (15,7-34), ce qui a entraîné une augmentation réversible de la créatinine chez 2 patients; le taux de créatinine des patients recevant de la ciclosporine restait stable.

En conclusion, cette étude fait état d'une très bonne efficacité virologique, mais, malheureusement, d'un risque d'anémie lié à la prise de RBV et d'interactions nécessitant une adaptation du traitement immunosuppresseur, notamment du tacrolimus. La poursuite de l'étude devrait permettre une évaluation de l'efficacité de ce schéma thérapeutique sans la RBV chez les patients ayant une récurrence sévère de l'hépatite liée au VHC.

### Carcinome hépatocellulaire

#### Résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire après réduction tumorale (downstaging) dans les critères de Milan avant transplantation hépatique : expérience américaine

(Mehta N et al., États-Unis, abstract 111 actualisé)

Dans le cadre des indications de TH pour CHC, les critères de Milan sont reconnus et admis par la majorité des centres de transplantation (1 nodule de diamètre

≤ 5 cm ou 3 nodules maximum, chacun de diamètre ≤ 3 cm). En 2001, une équipe de San Francisco a proposé les critères de l'UCSF (université de Californie, San Francisco), qui vont au-delà des critères de Milan et qui sont les suivants: 1 nodule de diamètre ≤ 6,5 cm, ou 3 nodules maximum, chacun de diamètre ≤ 4,5 cm, avec un diamètre total des nodules ≤ 8 cm, nodules classés comme suit: T1: 1 nodule ≤ 1,9 cm; T2: 1 nodule de diamètre compris entre 2 et 5 cm ou 2-3 nodules de diamètre ≤ 3 cm; T3: 1 nodule de diamètre > 5 cm ou 2-3 nodules dont au moins 1 nodule de diamètre > 3 cm; T3 A: 1 nodule de diamètre compris entre 5 et 6,5 cm ou 3 nodules maximum de diamètre ≤ 4,5 cm chacun (la somme des diamètres ne devant pas excéder 8 cm).

Ces critères ne sont pas admis par toutes les équipes, particulièrement du fait de la pénurie des greffons. La question toujours débattue consiste à savoir si les critères de Milan ou de l'UCSF, qui s'appliquent avant réduction tumorale, pourraient s'appliquer après la réduction telle que la permettent les thérapeutiques courantes actuelles. En d'autres termes, est-ce qu'un patient refusé pour la transplantation pour cause de grosse tumeur (dans une certaine limite: absence d'envahissement vasculaire macroscopique, tumeur > 5 cm mais < 8 cm), et donc hors critères de transplantation, pourrait, après réduction tumorale (dans les critères de Milan), avoir accès à la greffe? L'autre point est de davantage réduire le risque de récurrence après la greffe en diminuant le volume tumoral, même au sein des critères de Milan. L'équipe de San Francisco a déjà publié les résultats du "downstaging" auquel elle a procédé: ceux relatifs à la survie sont excellents (1). Plus récemment, l'équipe de l'UCSF a rapporté que la survie, en ITT et après transplantation, des patients ayant eu une réduction tumorale du CHC (n = 68) était comparable à celle des patients transplantés durant la même période (n = 332) atteints d'un CHC dans les critères de Milan ou T2 de l'UCSF (2).

Cette étude avait pour objectif de valider ces résultats dans une cohorte plus large, multicentrique. Un suivi d'une durée minimale de 3 mois était prévu dans le protocole pour évaluer l'effet de la réduction tumorale ("downstaging") avant la transplantation. Les critères de succès de ce "downstaging" étaient une réduction de la tumeur jusqu'à ce qu'elle puisse être définie selon les critères de Milan ou une nécrose totale sans prise de contraste à l'imagerie. Mais les recommandations étaient que les patients étaient éligibles à une TH 3 mois après le downstaging: de donneur cadavérique s'ils étaient dans les critères de Milan, ou de donneur vivant s'ils étaient dans les critères T3A de l'UCSF.

De 2002 à 2012, 187 patients (82 % de sexe masculin) ayant un CHC au-delà des critères de Milan étaient inclus dans l'étude. L'étiologie de la cirrhose était virale chez 82 % d'entre eux. La répartition du score de Child-Pugh était : A (51 %), B (32 %) et C (11 %). La médiane de l'alfa-fœtoprotéine (AFP) était de 24 (écart interquartile [IQR]: 8-154), 16 % des patients avaient une AFP > 500 ng/ml. Les patients étaient traités par chimio-embolisation (50%), par radiofréquence (6%) ou par la combinaison des 2 (43%). Cent dix-neuf patients (63,6 %) ont été mis sur liste d'attente de TH et 109 ont reçu une greffe. Il y a eu un échec du "downstaging" chez 68 patients (36,4%), qui ont été sortis de liste dans un délai médian de 7,8 mois (IQR: 4-14) à partir du premier traitement de réduction. Les facteurs prédictifs de sortie de la liste d'attente étaient : une cirrhose Child-Pugh C versus A (HR = 3,2; p = 0,005) et cirrhose Child-Pugh B versus A (HR = 1,9; p = 0,02). En considérant l'ensemble de la population des 187 patients, les survies actuarielles à 1 et 5 ans en ITT, à partir du premier traitement de réduction tumorale, étaient respectivement de 84 % et 56 %. La survie après transplantation à 1 et 5 ans était de 95 % et de 80 %. Il est à noter que ces résultats sont globalement identiques si on analyse la survie dans chacun des centres (figure 13). C'est la première fois qu'une telle validation externe est proposée par l'équipe de l'UCSF.

Douze patients (11 %) ont développé une récurrence de leur CHC avec un suivi médian après transplantation de 4,3 ans. Les survies sans récurrence à 1 an et à 5 ans étaient respectivement de 95 % et 87 %. Les facteurs prédictifs de récurrence étaient : un niveau d'AFP > 500 ng/ml (HR = 8,4; p = 0,003) et l'invasion microvasculaire (HR = 7,3; p = 0,02).

### Résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire après réduction tumorale (downstaging) dans les critères de Milan avant transplantation hépatique : expérience belge

(Schreiber J et al., Belgique, abstract 550 actualisé)

Dans le cadre de l'expérience belge de transplantation pour CHC, de décembre 2006 à décembre 2011, sur les 381 patients ayant un CHC qui étaient sur liste d'attente, 320 ont été transplantés; 248 étaient dans les critères de Milan (groupe MILIN), 62 ont eu une réduction tumorale (downstaging) [groupe MILDOWN] et 10 ont été transplantés hors critères de Milan. Les traitements de réduction tumorale étaient la chimio-embolisation (n = 26), la radiofréquence (n = 9), la radio-embolisation (n = 4), la résection (n = 3), l'alcoolisation (n = 2) et une combinaison de traitements (n = 18). La survie après transplantation à 1 an n'était pas significativement différente entre le groupe MILIN et le groupe MILDOWN et était respectivement de 87,1 % et de 79 % (p = 0,12). La survie sans récurrence à 1 an était de 83,9 % et 74,2 % (p = 0,07) [figure 14, p. 70]. Un recul plus long de suivi après transplantation est nécessaire.

### Pronostic des patients ayant une récurrence du carcinome hépatocellulaire après transplantation

(Sapisochin G et al., Canada, abstract 1362 actualisé)

La littérature est très riche sur les facteurs qui exposent à la récurrence du CHC après transplantation. Cependant, les informations, tant sur le devenir des patients atteints d'un CHC récidivant que sur les facteurs déterminant leur pronostic, sont limitées. Dans le cadre d'une étude rétrospective bicentrique canadienne et européenne,

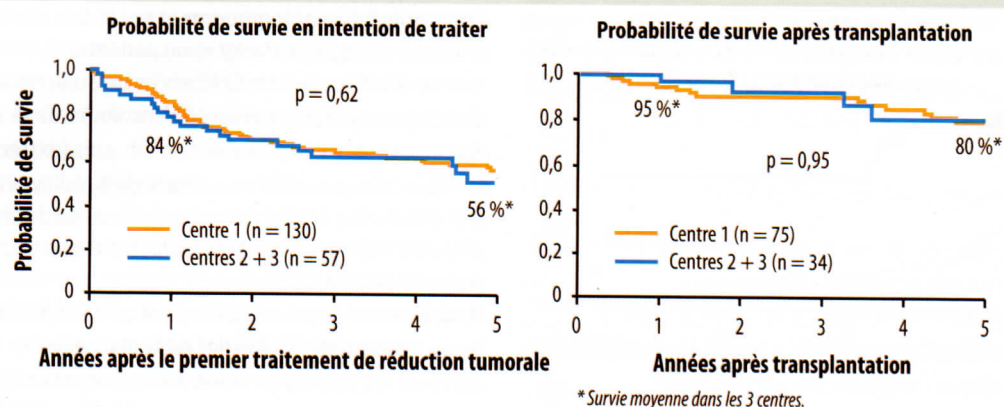


Figure 13. Résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire après réduction tumorale (downstaging) dans les critères de Milan avant transplantation, en fonction des centres en intention de traiter et après transplantation.



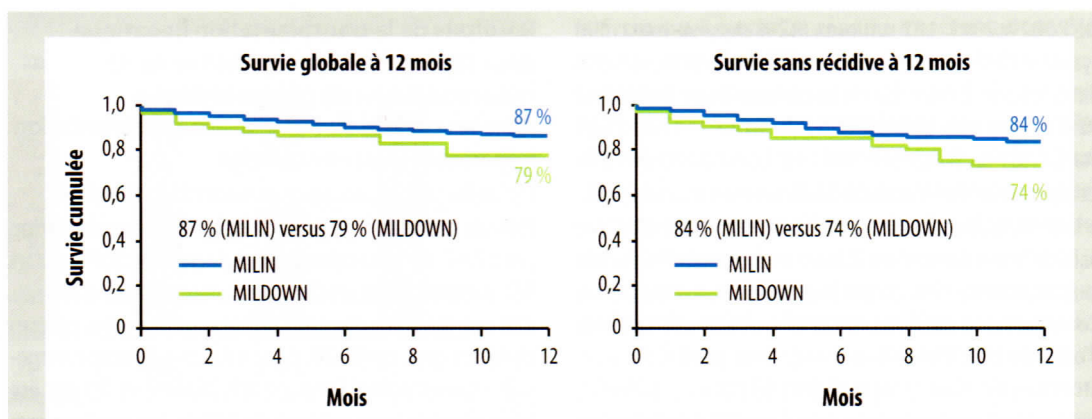


Figure 14. Survie globale et survie sans récurrence à la suite d'une transplantation pour carcinome hépatocellulaire après réduction tumorale (downstaging) au sein des critères de Milan avant transplantation.

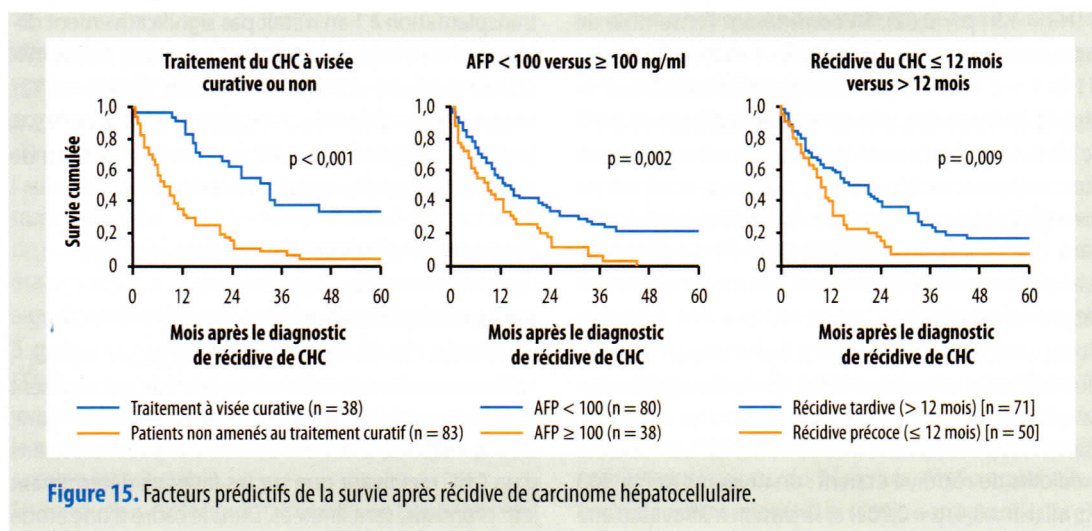


Figure 15. Facteurs prédictifs de la survie après récurrence de carcinome hépatocellulaire.

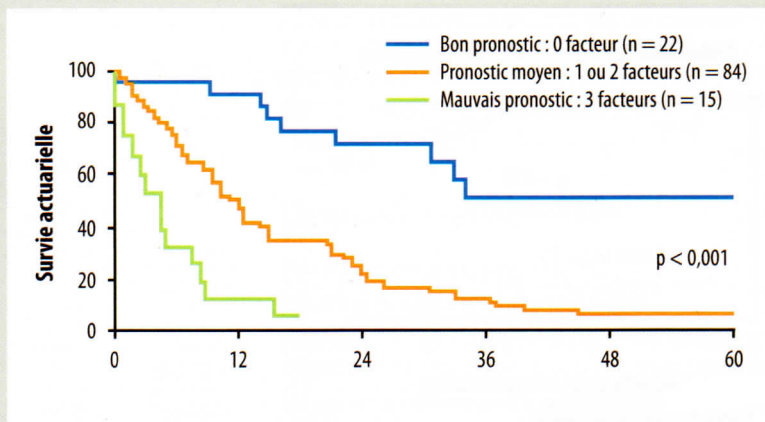


Figure 16. Survie actuarielle en fonction du nombre de facteurs pronostiques présents (établie par les auteurs).

de 2000 à 2012, 780 patients transplantés atteints d'un CHC confirmé histologiquement sur le foie explanté ont été analysés. Cent vingt et un patients (15,5%) ont eu une récurrence de leur CHC après un suivi minimal de 2,5 ans. Le délai médian de survenue de la récurrence par rapport à la TH était de 14 mois (extrêmes : 1,4-98,2). Le niveau d'AFP au moment de la récurrence était > 100 ng/ml chez 31,6% des patients. Le siège de la récurrence était hépatique (13,2%), extra-hépatique (52,1%), ou les 2 (34,7%).

Le traitement de ces récurrences était effectué en intention curative chez 31,4% des patients, palliative chez 42,1% et il s'agissait de soins de support chez 26,4% des patients. Le délai médian entre le diagnostic et le décès était de 12,2 mois (extrêmes : 0,1-112,5). Dans l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la survie après récurrence de CHC étaient le fait que le patient ait

pu bénéficier d'un traitement curatif dans l'intention de traiter (HR = 4,7;  $p < 0,001$ ), l'AFP au moment de la récurrence < 100 ng/ml (HR = 2;  $p = 0,002$ ) et la récurrence de CHC dans un délai > 12 mois (HR = 1,7;  $p = 0,017$ ). La survie actuarielle en fonction de chacun de ces facteurs est illustrée dans la **figure 15**.

Les auteurs ont établi un score pronostique en fonction de la présence de 0 à 3 de ces facteurs (**figure 16**). Curieusement, il est impossible de retrouver dans l'abstract ou sur le poster le nombre de décès sur les 112 cas de récurrence du CHC.

## Autres thématiques en transplantation

### Facteurs de risque de récurrence de la cholangite sclérosante primitive après transplantation hépatique : donneur cadavérique versus donneur vivant

(Gordon FD et al., États-Unis, abstract 2 actualisé)

La cholangite sclérosante primitive (CSP) récidive chez 15 à 25 % des patients lorsqu'elle donne lieu à une TH. Les facteurs affectant la récurrence, rapportés dans la littérature, sont : un score de MELD élevé, un donneur familial de premier degré, une infection par le cytomégalo virus et des complications biliaires précoces. L'objectif de cette étude du groupe américain A2ALL était de comparer le risque de récurrence de la CSP chez des patients transplantés pour CSP avec un donneur vivant et chez ceux transplantés avec un donneur cadavérique, et d'identifier les facteurs de risque de la récurrence. De 1998 à 2013, 241 TH avec un donneur cadavérique et 65 TH avec un donneur vivant ont été incluses dans l'étude. Le suivi médian était de 4,9 ans. La récurrence de la CSP était définie selon les critères de la Mayo Clinic : biologiquement, par des signes de cholestase chronique, radiologiquement, par la présence de sténoses intra- ou extra-hépatiques et l'absence de sténose anastomotique, et histologiquement, par la présence de lésions biliaires fibrosantes. Ont été exclus les transplantations ABO-incompatible et les patients qui ont développé une thrombose de l'artère hépatique ou un rejet chronique ou des angiocholites bactériennes récidivantes. Les taux de récurrence de la CSP à 3, 5 et 10 ans étaient respectivement de 4,3 %, 9,5 % et 24,7 %, sans différence significative selon le type de donneur, cadavérique ou vivant ( $p = 0,36$ ). Les facteurs prédictifs de la récurrence, dans l'analyse multivariée, étaient la survenue précoce des complications biliaires par rapport à la TH (HR = 2,35; IC<sub>95</sub>: 1-10,5;  $p = 0,03$ ), le score de MELD au moment de la TH (exprimé en points) [HR = 1,05; IC<sub>95</sub>: 1,01-1,09;  $p = 0,008$ ] et l'âge du donneur (exprimé en années) [HR = 1,04; IC<sub>95</sub>: 1,01-1,07;  $p = 0,007$ ].

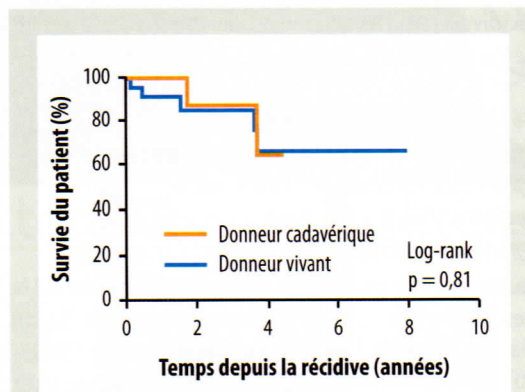


Figure 17. Survie des patients avec récurrence de cholangite sclérosante primitive.

Il n'y avait pas, non plus, de différence significative selon le degré de parenté du donneur vivant au receveur. Que le donneur ait été cadavérique ou vivant, la perte du greffon et la mortalité à 10 ans n'étaient pas significativement différentes : respectivement, la perte du greffon atteignait 27 % et 22 % des patients, et la mortalité, 21 % et 16 % d'entre eux. Enfin, il est intéressant de remarquer le devenir des patients dont la maladie

Tableau I. Survie du patient et du greffon en fonction de la présence ou non d'une thrombose portale après transplantation (données du registre américain UNOS [2002-2013], 6,6 % des patients).

	Thrombose portale (n = 3 321)	Pas de thrombose portale (n = 45 249)	p
Survie du patient à J90	91,5 %	95,1 %	p < 0,0001
Survie du patient à 5 ans	69,7 %	74,0 %	
Survie du greffon à J90	88,4 %	92,8 %	p < 0,0001
Survie du greffon à 5 ans	65,3 %	69,7 %	

Tableau II. Facteurs prédictifs de la mortalité à 90 jours après transplantation (données du registre américain UNOS [2002-2013], 6,6 % des patients).

Variable	Odds-ratio	IC <sub>95</sub>	p
Thrombose portale au moment de la TH	1,7	1,45-1,99	< 0,001
Âge	1,03	1,02-1,03	< 0,001
Diabète	1,21	1,07-1,36	0,002
Étiologie de la cirrhose, infection par le VHC	0,86	0,77-0,95	0,004
Score de MELD	1,03	1,02-1,03	< 0,001
Natrémie	1,01	1,004-1,02	0,007
En réanimation au moment de la TH	2,35	2,02-2,72	< 0,001
Index de risque du donneur	1,42	1,27-1,6	< 0,001

## Références bibliographiques

1. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(3):819-27.

2. Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE et al. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl* 2011;17 (Suppl. 2):s109-16.

F. Saliba déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Astellas, Gilead, MSD, Janssen, Chiesi, Gambro et Vital Therapies.

récidive à partir du diagnostic de la récidive en termes de survie du patient (*figure 17, p. 71*).

### La thrombose portale est un facteur de risque de perte de greffon et de mortalité après transplantation hépatique : registre UNOS

(Ghabril M et al., États-Unis, abstract 531 actualisé)

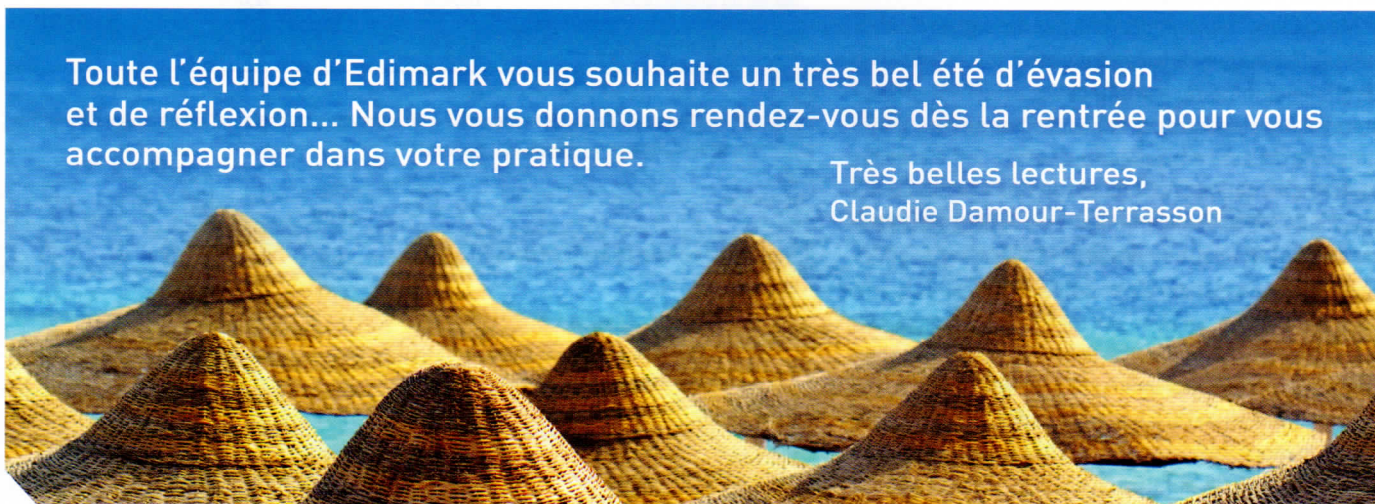
La thrombose portale est présente chez près de 7,8 % des patients en attente de transplantation. Selon les données du registre américain UNOS (2002-2013), une thrombose portale était présente chez 3 321/50 393 patients (6,6 %). Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces patients étaient comparées à celles des patients n'ayant pas de thrombose portale (n = 45 249). Comme prévu, les patients

ayant une thrombose portale présentaient significativement plus de signes de gravité que le groupe sans thrombose portale. La survie du patient et du greffon à 90 jours et à 5 ans était significativement moindre dans le groupe thrombose portale (*tableau I, p. 71*). Les résultats de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de la mortalité à 90 jours après transplantation sont rapportés dans le *tableau II, p. 71*. Les mêmes variables déterminaient la survie du greffon à 90 jours, à l'exclusion de l'âge.

L'association d'une thrombose portale avec un score de MELD > 27 ou avec une hospitalisation en réanimation au moment de la greffe était la plus prédictive de mortalité (mortalité à J90 respectivement de 16,8 % et 21,4 %). Tout de même, cela ne devrait pas constituer un frein à la transplantation de ces patients. ■

Toute l'équipe d'Edimark vous souhaite un très bel été d'évasion et de réflexion... Nous vous donnons rendez-vous dès la rentrée pour vous accompagner dans votre pratique.

Très belles lectures,  
Claudie Damour-Terrasson





## Les nouveaux antiviraux de l'hépatite C : particularités virologiques, différentes classes et mécanismes d'action

*New antiviral treatments for chronic hepatitis C: virological aspects, different classes and mechanisms of action*

C. Hézode\*

RÉSUMÉ

» Plusieurs familles d'antiviraux ont été développées pour le traitement du virus de l'hépatite C (VHC) grâce à la connaissance des étapes de son cycle viral. Plusieurs inhibiteurs de la protéase, de la polymérase, nucléotidiques ou non, et de la protéine virale NS5A existent et permettent de donner aux malades différentes stratégies thérapeutiques dont la puissance antivirale et la barrière contre la résistance sont élevées. L'utilisation de ces combinaisons pendant 12 semaines avec ou sans ribavirine est associée à une éradication du VHC chez plus de 90 % des malades avec un bon profil de tolérance. Dans un futur proche, de nouveaux résultats permettront de mieux individualiser la stratégie antivirale pour chaque patient en fonction des caractéristiques de ce dernier, du virus et de la maladie hépatique.

**Mots-clés :** Hépatite C – Antiviraux directs – Mécanisme d'action – Résistance – Tolérance.

SUMMARY

Based on the knowledge of the HCV life cycle, different antiviral drugs have been developed for chronic HCV infection. Several protease, polymerase and NS5A inhibitors are available and allow treating patients with different potent antiviral approaches with a high barrier to resistance. The use of these strategies for 12 weeks with or without ribavirin is associated with HCV eradication in more than 90% of the cases with a good safety profile. In the next future, additional results will offer the possibility to better individualize antiviral strategies for each patient according to the patient, HCV and liver disease characteristics.

**Keywords:** Hepatitis C – Direct antiviral agents – Mechanism of action – Resistance – Safety.

**L**e traitement de l'hépatite chronique C est actuellement en plein bouleversement. Après 10 ans de bithérapie pégylée (interféron pégylée et ribavirine) sont apparus les premiers antiviraux directs (AVD), le télaprévir et le bocéprévir, en 2011, et plusieurs dizaines de nouveaux AVD ont obtenu soit une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), soit une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou encore sont actuellement en cours de développement.

Le développement récent de ces molécules est lié à la connaissance des différentes étapes et acteurs du cycle viral. Virtuellement, chaque étape est une cible potentielle pour la mise au point d'inhibiteurs. La synthèse des protéines virales et la réplication sont les 2 cibles principales d'action des inhibiteurs spécifiques du VHC.

### Différentes classes d'antiviraux

Les inhibiteurs de la protéase (NS3/4A) bloquent la maturation des protéines virales après la synthèse

de la polyprotéine précurseur. Le télaprévir et le bocéprévir représentent les 2 premiers inhibiteurs de la première vague de la première génération. Bien que ces inhibiteurs aient une puissante activité antivirale, ils ont plusieurs limites. Les inhibiteurs de protéase sont très spécifiques, car la séquence amino-acidique du domaine de la protéase NS3 diffère significativement selon les génotypes du VHC. Ainsi, l'activité antivirale est très variable d'un génotype à l'autre, rapportée principalement sur le génotype 1. Par ailleurs, la barrière génétique à la résistance, qui est définie par le nombre de substitutions amino-acidiques requises pour conférer une résistance à la molécule, est globalement faible pour le télaprévir et le bocéprévir (figure). Les molécules de la deuxième vague de la première génération, comme l'asunaprévir, le siméprévir et le paritaprévir, sont également puissantes, la couverture génotypique étant plus étendue, à l'exception du génotype 3, mais la barrière contre la résistance reste faible. Enfin, les

\*Service d'hépatologie,  
hôpital Henri-Mondor,  
Créteil.

inhibiteurs de protéase de deuxième génération, comme le grazoprévir, ont une meilleure couverture génotypique (efficacité totale sur tous les génotypes excepté le génotype 3, pour lequel elle est partielle) et la barrière contre la résistance est également améliorée (figure). En pratique, les inhibiteurs de la protéase de la deuxième vague de la première génération ont remplacé le télaprévir et le bocéprévir en raison de leur efficacité au moins similaire, d'un meilleur profil de tolérance et de leur simplicité d'administration (une prise quotidienne). Le siméprévir (150 mg/j en une prise quotidienne) et le paritaprévir "boosté" par le ritonavir ont, en 2015, reçu une AMM en France. Ces inhibiteurs peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale. Il est à noter qu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses associées à la prise des inhibiteurs de la protéase du VHC.

Plusieurs familles d'inhibiteurs de la production de nouveaux génomes viraux (réplication virale) ont été développées, utilisant différents mécanismes.

Les analogues de nucléotides ou de nucléosides bloquent la synthèse de la chaîne d'acide ribonucléique (ARN) en étant incorporés en son sein par la polymérase virale (NS5B). Ces inhibiteurs de la polymérase, comme le sofosbuvir, ont une activité antivirale puissante et pangénotypique associée à une barrière contre la résistance élevée (figure). En pratique, le sofosbuvir, qui a reçu une AMM en 2014, est administré à la dose de 400 mg/j en une prise et a un profil pharmacologique favorable, sans effet de l'alimentation sur son absorption et avec des interactions médicamenteuses limitées. Éliminé par le rein, le sofosbuvir ne doit pas être utilisé en théorie chez des malades ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase, comme le dasabuvir et le béclabuvir, dont le mécanisme d'action est une altération de la fonction catalytique de la polymérase par un changement conformationnel, ont généralement une activité antivirale moins puissante, restreinte au génotype 1, et associée à une barrière contre la résistance faible (figure). Ainsi, ces inhibiteurs de la polymérase non nucléotidiques ne peuvent pas constituer le pilier d'une combinaison antivirale, mais sont plutôt des molécules d'appoint souvent utilisées en tant que troisième molécule d'une combinaison antivirale orale. C'est le cas du dasabuvir, qui a reçu une AMM en 2015 en association avec le paritaprévir "boosté" par le ritonavir et l'ombitasvir (inhibiteur de NS5A). La protéine virale NS5A joue un rôle important de régulation de l'activité catalytique de la polymérase. Des inhibiteurs de la protéine NS5A, comme le daclatasvir,

Antiviraux	Pangénotypique	Efficacité	Résistance	Tolérance
Inhibiteurs de la protéase, 1 <sup>re</sup> génération, première vague	●	●	●	●
Nouveaux inhibiteurs de la protéase	●	●	●	●
Inhibiteurs de NS5A	●	●	●	●
Inhibiteurs de la polymérase non nucléosidiques	●	●	●	●
Inhibiteurs de la polymérase nucléotidiques	●	●	●	●

● Profil favorable  
● Profil intermédiaire  
● Profil moins favorable

Figure. Comparaison des profils des différents antiviraux directs.

le lédirpasvir et l'ombitasvir, ont une activité antivirale puissante quasi pangénotypique, mais qui peut varier d'une molécule à l'autre et d'un génotype à l'autre. La barrière génétique contre la résistance de ces molécules est élevée, à l'exception du génotype 1a (figure). Des inhibiteurs de NS5A de deuxième génération, comme l'elbasvir et le GS-5816, sont en cours de développement et semblent avoir une activité antivirale puissante ainsi qu'une barrière contre la résistance élevée pour tous les génotypes.

Enfin, les inhibiteurs de la cyclophiline inhibent la réplication virale en ne bloquant pas l'activité d'une protéine du VHC, mais en inhibant la cyclophiline A, protéine de l'hôte présente dans les hépatocytes, qui interagit avec la protéine NS5A et la polymérase virale. L'activité antivirale est puissante et pangénotypique, puisque le mécanisme d'action ne cible pas le VHC. La barrière contre la résistance est élevée et ces molécules qui inhibent la ciclosporine A sont dénuées d'activité anticalcineurine immunosuppressive.

### Traitements oraux de l'hépatite chronique C

Deux grandes approches sont possibles pour le développement de stratégies antivirales orales sans interféron. La première est fondée sur l'administration d'un inhibiteur nucléotidique de la polymérase (sofosbuvir), seul ou en combinaison avec un autre inhibiteur ayant une barrière contre la résistance plus faible, comme la majorité des inhibiteurs de la protéase et de NS5A, avec ou sans ribavirine. La seconde stratégie est fondée sur la combinaison de 3 molécules antivirales qui ont à l'échelon individuel une barrière contre la

## Dossier

résistance faible, tels les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase et de NS5A, avec ou sans ribavirine.

**Combinaisons orales  
avec un inhibiteur nucléotidique  
de la polymérase**

L'efficacité et la tolérance du sofosbuvir associé à la ribavirine ont été évaluées pendant 12 à 24 semaines chez des malades infectés par les génotypes 1, 2, 3 ou 4. Globalement, cette stratégie n'est plus recommandée en raison de taux de réponse virologique soutenue (RVS) inférieurs à 90 %, notamment chez les malades ayant une cirrhose. Cependant, cette stratégie administrée pendant 12 à 16 semaines est actuellement le traitement de référence pour le VHC de génotype 2 (1).

L'un des traitements antiviraux oraux semblant le mieux adapté chez les malades de génotype 1 est la combinaison du sofosbuvir à un inhibiteur de NS5A avec ou sans ribavirine. Plusieurs études de phase III ont montré que l'association de sofosbuvir et de lédipasvir était une stratégie optimale permettant d'obtenir une éradication du VHC de génotype 1 chez plus de 90 % des malades avec un excellent profil de tolérance (2-4). Une durée de 8 semaines pourrait être utilisée chez les malades naïfs sans cirrhose ni fibrose sévère (F0-F2) ayant une charge virale initiale inférieure à 6 millions d'unités. Ces études suggèrent que cette combinaison donnée 12 semaines avec de la ribavirine serait optimale chez les malades cirrhotiques, incluant ceux atteints d'une cirrhose en échec d'une trithérapie comprenant du télaprévir ou du bocéprévir (5). En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, les malades pourraient recevoir cette combinaison pendant 24 semaines. Enfin, les autres malades infectés par un VHC de génotype 1 pourraient être traités pendant 12 semaines sans ribavirine. D'autres résultats, incluant également des malades infectés par d'autres génotypes, sont attendus pour le sofosbuvir et le lédipasvir et pour le sofosbuvir et le daclatasvir (6) à partir de grandes cohortes nationales. En pratique, les associations sofosbuvir/lédipasvir (les 2 molécules dans un comprimé) et sofosbuvir/daclatasvir ont une AMM et sont largement utilisées chez les malades qui ont un accès au traitement antiviral. Le daclatasvir peut être administré sans adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale.

Une autre stratégie possible est l'administration du sofosbuvir et d'un inhibiteur de la protéase, avec ou sans ribavirine. Les résultats d'une étude de phase II sur 2 cohortes d'environ 80 malades chacune, infectés par un VHC de génotype 1, incluant des répondeurs nuls,

F0-F2 pour l'une et des malades naïfs ou répondeurs nuls F3-F4 pour l'autre, ont montré des taux de RVS supérieurs à 90 %, que les malades aient reçu 12 ou 24 semaines de traitement, avec ou sans ribavirine (7). Fondée sur ces résultats, une combinaison sofosbuvir et siméprévir pendant 12 semaines est l'une des stratégies sans interféron optimale et disponible depuis 2014. Ces résultats ont été récemment confirmés par 2 cohortes américaines. L'intérêt de l'utilisation de la ribavirine et/ou de la prolongation du traitement au-delà de 12 semaines, notamment chez les malades les plus difficiles à traiter, n'a pas été évalué. De prochaines données issues d'importantes cohortes nationales devraient permettre de répondre à ces questions. L'activité antivirale du sofosbuvir et du siméprévir étant puissante sur le génotype 4, cette combinaison pourrait également être intéressante chez ces malades.

**Combinaisons orales avec inhibiteur  
de la protéase, inhibiteur non nucléosidique  
de la polymérase et inhibiteur de NS5A**

La combinaison sans inhibiteur nucléotidique de la polymérase, le paritaprévir "boosté" par le ritonavir, le dasabuvir et l'ombitasvir avec ou sans ribavirine, a été évaluée dans différents essais de phase III chez des malades infectés par un VHC de génotype 1 (8-12). Globalement, les taux d'éradication virale sont supérieurs à 90 % pour une durée de 12 semaines chez l'immense majorité des malades, avec un excellent profil de tolérance. Les malades non cirrhotiques infectés par le génotype 1b peuvent être traités sans ribavirine, alors que ceux infectés par un génotype 1a et ceux ayant une cirrhose quel que soit le génotype doivent recevoir de la ribavirine avec cette combinaison. Enfin, il est recommandé de traiter pendant 24 semaines avec de la ribavirine les malades infectés par un VHC de génotype 1a, cirrhotiques et non répondeurs avec réponse nulle à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine. Il n'y a aucune donnée disponible chez les malades en échec d'une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase de première génération. Récemment, l'efficacité et la tolérance de cette stratégie a été évaluée avec succès chez des malades infectés par un VHC de génotype 4 sans cirrhose. Chez tous les malades, naïfs ou prétraités, qui ont reçu 12 semaines de cette combinaison avec ribavirine, le VHC a été éradiqué (13). En pratique, cette stratégie a reçu une AMM en 2015 pour les malades infectés par un VHC de génotypes 1 et 4. Des essais de phase II font état des résultats très intéressants de l'association asunaprévir, daclatasvir et béclabuvir, avec ou sans ribavirine, chez des malades infectés par un VHC de génotype 1.

## Conclusion

Les résultats obtenus avec ces traitements oraux sans interféron sont robustes et suffisent à en faire des traitements de référence de l'hépatite chronique C.

Des données issues de grandes cohortes nationales devraient permettre d'individualiser les stratégies thérapeutiques à partir des caractéristiques initiales du malade, du virus et de la maladie hépatique, permettant d'éradiquer le virus dans plus de 90 % des cas. ■

C. Hézode déclare avoir des liens d'intérêts comme orateur ou consultant pour Abbvie, BMS, Gilead, Janssen et MSD.

## Références bibliographiques

1. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.
2. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(20):1879-88.
3. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889-98.
4. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-93.
5. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination is Safe and Efficacious in Cirrhotic Patients Who Have Previously Failed Protease-Inhibitor Based Triple Therapy. *Lancet Infect Dis* 2015 Mar 12.
6. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370(3):211-21.
7. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384(9956):1756-65.
8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1594-603.
9. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370(21):1983-92.
10. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1604-14.
11. Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147(2):359-65.
12. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(21):1973-82.
13. Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. A randomized, open-label study of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): results in patients with genotype 4 infection. *Lancet* 2015 Mar 30 [Epub ahead of print].

Une revue indépendante vit grâce à votre adhésion



Soutenez-nous en vous abonnant



## Actualités pour la prise en charge de l'hépatite C dans le contexte de la transplantation hépatique

*Updates regarding management of hepatitis C in the liver transplantation field*

A. Coilly\*, F. Saliba\*

Résumé

» Le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des principales indications de transplantation hépatique. La récurrence de l'infection sur le greffon se produit chez tous les patients ayant une charge virale détectable au moment de la transplantation, conduisant à une cirrhose 20 à 30% des patients dans les 5 ans suivant la greffe. L'éradication virale, via l'utilisation d'un traitement, s'est montrée bénéfique tant à la survie des patients qu'à celle du greffon. L'interféron pégylé et la ribavirine permettent d'obtenir une réponse virologique soutenue chez environ 30% des greffés hépatiques aux prix d'effets indésirables importants. Les premières générations d'inhibiteurs de protéase ont permis d'augmenter l'efficacité du traitement chez le patient de génotype 1, mais la tolérance médiocre et l'importance des interactions médicamenteuses ont rapidement fait abandonner ces molécules au profit d'antiviraux de deuxième génération, notamment dans le contexte de la greffe. L'association de ces derniers entre eux permet une efficacité > 90%, avant comme après la greffe. La tolérance est bonne. Même si les données restent peu nombreuses ou préliminaires, il est certain que le pronostic des patients transplantés et infectés par le VHC va être considérablement amélioré.

**Mots-clés:** Transplantation hépatique – Hépatite C – Antiviraux directs – Traitements – Immunosuppression.

SUMMARY

» End-stage liver disease related to the hepatitis C virus (HCV) is one of the main indications of liver transplantation. Recurrence of infection on the graft occurs in all patients having a detectable viral load at the time of transplantation, leading to cirrhosis in 20 to 30% of patients within 5 years after transplantation. The viral eradication using antiviral therapy showed a benefit to improve patient and graft survivals. Pegylated interferon and ribavirin enable a sustained virological response in approximately 30% of patients but with significant adverse effects. The first generation of protease inhibitors have increased the efficacy of treatment in genotype 1 patients but poor tolerance and the importance of drug-drug interactions lead to abandon these antiviral drugs for second generation, particularly in the context of transplantation. The combination of second generation drugs is very effective, with a SVR12 > 90% before and after the transplantation. Tolerance is good. Although data are still limited or preliminary, it is certain that the prognosis of transplant patients with a chronic HCV will be dramatically improved.

**Keywords:** Liver transplantation – Hepatitis C – Direct antivirals – Treatments – Immunosuppression.

L'arrivée d'une nouvelle génération de molécules pour traiter le virus de l'hépatite C (VHC) a complètement révolutionné la prise en charge des patients en attente de transplantation hépatique (TH) ou qui ont été transplantés (1). Bien que ces changements soient considérables, ils sont encore récents et l'infection par le VHC demeure une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) et, donc, l'une des principales indications de TH (2). La récurrence du VHC est systématique chez les patients ayant une charge virale positive au moment de la transplantation. Après TH, la progression de la maladie, principalement en termes de fibrose,

est accélérée en comparaison des patients non transplantés, influencée par de nombreux facteurs liés à l'hôte, la qualité du greffon et également le traitement immunosuppresseur (3). Une cirrhose est observée chez environ 20-30% des patients dans les 5 ans qui suivent la TH (4). Dans les cohortes historiques, la récurrence du VHC est la première cause de perte du greffon, mais aussi de décès (5). La possibilité d'inverser cette tendance est d'obtenir l'éradication virale avant ou après la TH (6). Dans cet article sont détaillées les principales avancées dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une infection virale C active dans la période péri-transplantation.

\* Centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse (AP-HP), Villejuif ; université Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif ; Inserm, unité 1193, Villejuif ; Hepatinov, Villejuif.



## La récurrence virale C : un fléau durant deux décennies

### Histoire naturelle de la récurrence

L'infection par le VHC est l'une des principales causes de maladie du foie dans le monde entier et l'une des premières indications de TH (7). Lorsque les patients sont transplantés avec une charge virale détectable et une infection active, la récurrence sur le greffon est constante et l'histoire naturelle est accélérée par rapport aux patients non transplantés. La survie globale est de 61-75% et de 68% à 5 et 10 ans après TH (8, 9). Lorsqu'une cirrhose affecte le greffon, le taux de décompensation est de 40% dans l'année qui suit le diagnostic (5). En l'absence de traitement de l'infection, une nouvelle transplantation est la seule option chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée. La meilleure stratégie est donc d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) avec un traitement antiviral avant la TH et d'éliminer le risque d'infection par le VHC sur le greffon. En effet, la RVS est associée à de meilleurs résultats à long terme, avec une amélioration de la fibrose du greffon et de la survie (10).

Chez 2 à 8% des patients, on observe une forme de récurrence particulièrement sévère appelée hépatite fibrosante et cholestatique (HFC), caractérisée par une charge virale élevée et, à l'histologie, la présence d'une fibrose portale dense avec des septa se prolongeant dans les espaces sinusoidaux, une prolifération canalaire, une cholestase et une inflammation modérée (11). Le pronostic est effrayant chez les patients qui ne répondent pas au traitement (12).

### Facteurs qui influencent la récurrence virale C

Certains facteurs sont associés à une progression accélérée de la fibrose chez les patients infectés par le VHC et à une perte accrue du greffon (4). Par exemple, des taux d'ARN du VHC élevés à la fois dans le sérum et le foie au moment de la TH ou immédiatement après celle-ci sont associés à un risque accru de progression vers la cirrhose, la perte du greffon et le décès (13). Bien que les données soient controversées, les génotypes 1 et 4 semblent être des facteurs pronostiques négatifs, principalement en raison d'une faible réponse à la bithérapie associant l'interféron pégylé (PEG-IFN) et la ribavirine (RBV) [14-16]. Les caractéristiques de l'hôte et du donneur sont aussi associées à la récurrence et de moins bons résultats sont obtenus chez les femmes, lorsque l'âge du donneur est élevé, en cas de stéatose du greffon, ou encore selon le génotype IL28B du donneur et du receveur (14, 17, 18). Après TH, l'infection à la fois par le cytomégalovirus et le virus

de l'herpès humain 6 a été décrite comme associée à une progression plus rapide de la récurrence virale C (19).

### Impact de l'immunosuppression sur la récurrence virale C

La relation entre le traitement immunosuppresseur utilisé après TH et la récurrence du virus C est étroite pour 2 raisons. Tout d'abord, le degré et le choix d'immunosuppression influencent la progression de la fibrose (20). Deuxièmement, les interactions médicamenteuses possibles avec le traitement immunosuppresseur doivent être prises en compte avant d'instaurer un traitement antiviral C (21).

Les anticalcineurines (ACN), tacrolimus (TAC) et ciclosporine (CsA), sont à la base du traitement immunosuppresseur à l'heure actuelle. Il a été suggéré que la CsA peut avoir une action antivirale en raison de la cyclophiline A, protéine cible de la CsA, impliquée dans la réplication du VHC (22). Cependant, plusieurs études ne montrent aucune différence entre CsA et TAC en termes de récurrence virale C (23). Au contraire, une étude rétrospective du registre américain UNOS suggère un effet délétère de la CsA (24). L'effet bénéfique de la CsA pourrait être observé durant un traitement antiviral, comme le suggèrent certaines études où les taux de réponse virologique soutenue (RVS) sont meilleurs avec la CsA qu'avec le TAC chez les patients transplantés hépatiques traités par PEG-IFN/RBV (25). Récemment, une méta-analyse de 7 études avec un peu plus de 40 patients dans chaque groupe (1 634 patients au total) a montré que la bithérapie PEG-IFN/RBV avec CsA était plus efficace pour l'obtention d'une RVS (RR = 1,23; IC<sub>95</sub>: 1,09-1,38; p < 0,001) [26]. Cependant, compte tenu de la puissance des nouveaux antiviraux directs (AD), il est fort probable que cet effet bénéfique ne subsiste pas. Mais un argument toujours favorable à la CsA est qu'elle implique des interactions médicamenteuses moins importantes que le TAC.

L'utilisation de corticoïdes chez les receveurs infectés par le VHC est aussi un sujet de controverse. Le traitement par corticoïdes en bolus d'un rejet aigu est de façon certaine à proscrire, car il aggrave la progression de la fibrose et est associé à un mauvais pronostic à long terme (27). En dehors de ce contexte, 2 essais multicentriques prospectifs randomisés ont conclu qu'un traitement immunosuppresseur sans corticoïdes était possible et efficace, mais n'a démontré aucun avantage chez les patients infectés par le VHC (28, 29). L'impact des autres médicaments immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil, les inhibiteurs de l'interleukine 2 ou les inhibiteurs de mTOR sur la récurrence virale C est encore peu clair, même si à ce jour il n'y a pas d'effet délétère observé (30).

### Des résultats mitigés pour prévenir ou traiter la récurrence virale C à l'ère de l'interféron pégylé

Avant l'avènement des AD, la première stratégie pour prévenir la récurrence virale C était d'éradiquer l'infection avant la TH. Mais les résultats de la bithérapie PEG-IFN/RBV chez les patients en attente de transplantation sont globalement décevants. Tout d'abord, le taux de RVS est faible, même s'il est meilleur pour les patients ayant un génotype non 1 (40-50% versus 15%) [31]. Mais surtout, cette combinaison est associée à une mauvaise tolérance et un risque élevé d'infection, en particulier chez les patients ayant une cirrhose décompensée (32). Les résultats de la trithérapie associant PEG-IFN/RBV à un inhibiteur de protéase (IP) de première génération (bocéprévir ou téléprévir) n'ont pas encore été rapportés chez des patients sur la liste d'attente de TH. Cependant, même si le taux de RVS attendu est plus élevé chez les patients atteints de cirrhose, le taux de complications sévères, en particulier infectieuses et hématologiques, limite leur utilisation avant transplantation (33). Après TH, la stratégie préemptive consistant à introduire un traitement antiviral avant la survenue d'une récurrence jugée significative a été abandonnée avec la bithérapie PEG-IFN/RBV en raison d'une faible efficacité et d'une mauvaise tolérance dans les suites immédiates (34, 35).

En traitement de la récurrence virale C, l'association de PEG-IFN/RBV permet l'obtention d'une RVS chez environ 30% des patients (36-38). Plusieurs facteurs associés à la RVS ont été identifiés, le plus fort étant l'obtention d'une réponse virologique précoce à 12 semaines du début du traitement. Cependant, la tolérance de ces traitements chez les patients transplantés reste l'écueil majeur avec une réduction des doses de RBV et/ou du PEG-IFN, voire l'arrêt prématuré du traitement nécessaire dans respectivement 70% et 30% des cas. Une spécificité du patient transplanté est le risque de rejet aigu ou chronique (ductopénie) induit par l'interféron.

L'utilisation de la première génération d'IP chez les patients de génotype 1 est aussi difficile après TH, principalement à cause d'importantes interactions médicamenteuses avec les ACN (39). Même si le taux de RVS est augmenté, la fréquence et la sévérité des effets indésirables, notamment hématologiques et infectieux, ont contribué à l'abandon de ces associations chez le patient transplanté (40).

### Prévention et traitement de la récurrence virale C à l'ère des nouveaux antiviraux directs

#### Présentation des molécules

L'utilisation des nouveaux AD dans le cadre de la TH a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Mais, bien que tous les espoirs soient

permis, de nombreuses questions sont non résolues à l'heure actuelle du fait du nombre limité de données concernant cette population.

La première molécule AD de seconde génération à avoir obtenu l'approbation pour sa commercialisation dans de nombreux pays est le sofosbuvir (SOF), un inhibiteur de la NS5B, qui reste la pierre angulaire de nombreux traitements. Un autre inhibiteur de la NS5B a été commercialisé cette année, le dasabuvir. Une deuxième génération d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A, active contre les génotypes 1 et 4 principalement, est actuellement disponible, le siméprévir (SIM) et le paritaprévir, mais d'autres sont en cours de développement. Enfin, les inhibiteurs de la NS5A tels que le daclatasvir (DCV), le lédipasvir (LDV) et l'ombitasvir viennent compléter la liste des AD actuellement commercialisés en France. Si certaines études de transition ont montré de bons résultats en associant certaines de ces molécules à la bithérapie PEG-IFN/RBV, nous nous concentrerons ici sur les résultats obtenus par les combinaisons de ces AD entre eux et sans utilisation d'interféron.

#### Avant la transplantation : éviter la récurrence, oui, mais éviter la transplantation ?

Les résultats sont disponibles de plusieurs études associant, chez le patient cirrhotique, des AD ayant en commun une efficacité remarquable et une bonne tolérance (41). Cependant, les études s'intéressant spécifiquement aux patients candidats à une TH sont peu nombreuses.

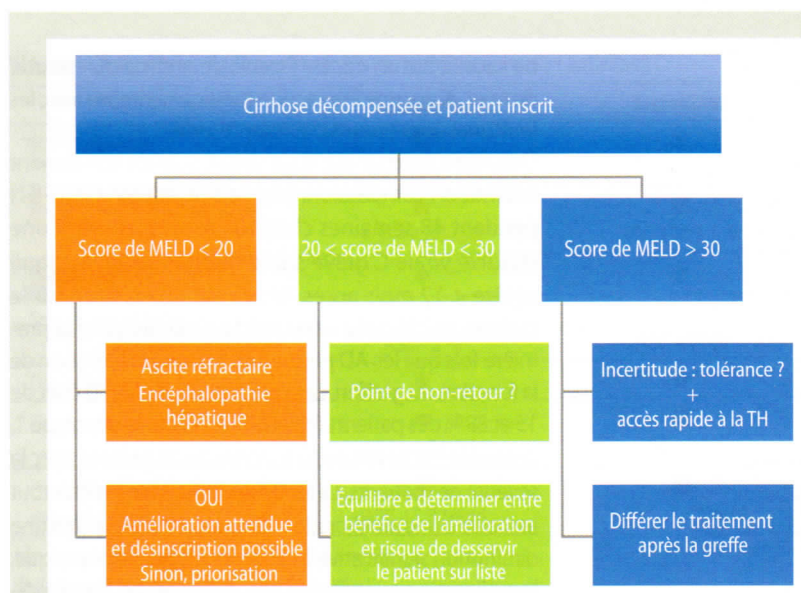
Une récente étude de phase II a évalué l'association de SOF + RBV dans le cadre prégreffe (42). Soixante et un patients infectés par le VHC, quel que soit le génotype, et cirrhotiques (score de Child-Pugh  $\leq 7$ ), sur la liste d'attente pour un CHC, ont reçu jusqu'à 48 semaines de traitement. Quarante-six patients ont été transplantés durant l'étude. Trente d'entre eux (70%) ont obtenu une RVS 12 semaines après la TH, 10 (23%) ont eu une récurrence, et 3 (7%) sont décédés (2 en raison d'une dysfonction primaire du greffon et 1 d'une thrombose de l'artère hépatique). Le risque de récurrence virale C était inversement proportionnel au nombre de jours consécutifs d'indélectabilité du virus C avant la TH. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue (38% des patients), des maux de tête (23%) et l'anémie (21%).

À ce jour, il n'y a pas de résultats publiés chez les patients atteints de cirrhose décompensée sur liste d'attente. Une seule étude communiquée s'est intéressée à l'association de SOF + LDV pour traiter des patients cirrhotiques décompensés, mais pas nécessairement des patients en attente de TH (Flamm S, Everson GT,

Chasltan M, AASLD 2014, abstr. 239). La combinaison a montré d'excellents résultats en termes d'efficacité (87 % et 89 % pour, respectivement, 12 et 24 semaines de traitement; n = 99) et un bon profil de tolérance, mais il faut retenir que les patients atteints d'une cirrhose avec un score de Child-Pugh C > 12 ont été exclus de cette étude. En fait, l'absence de données disponibles concernant les patients dont la gravité de la maladie correspond à des patients sur la liste d'attente ne permet pas à ce jour la recommandation d'une stratégie optimale. Si l'efficacité est probablement très bonne dans cette population, certains doutes subsistent quant à l'absence d'effets indésirables graves, susceptibles d'être méconnus dans cette population particulièrement fragile.

L'autre point crucial est de savoir si ces associations permettent l'amélioration de la fonction hépatique et, plus particulièrement, si le traitement du VHC avant TH permet d'éviter celle-ci. Les résultats encourageants d'une association de SOF + RBV pendant 24 semaines chez 25 patients présentant une cirrhose et une hypertension portale sévère ont été présentés lors du congrès de l'European Association for the Study of the liver (EASL) en 2014. Six patients ont présenté une ascite et 5 une encéphalopathie hépatique au début du traitement. À la fin du traitement, et l'ascite et l'encéphalopathie avaient disparu chez tous les patients (43). Ces données ont été confirmées par l'étude présentée par S. Flamm et al. à l'AASLD 2014, où les 2/3 des patients avaient amélioré leur score de MELD ou de Child-Pugh à 4 semaines de l'arrêt du traitement, ces paramètres restant stables ou s'aggravant chez le tiers restant. En revanche, aucune information solide n'existe à ce jour pour préconiser la désinscription des patients dont l'état s'améliore (44). Il est probable que, pour certains patients, cette évolution favorable sera possible comme celle observée sous traitement antiviral B. Mais il existe probablement aussi un point de non-retour qui reste indéterminé. Enfin, il faut veiller à ne pas desservir les patients traités avant la TH lorsque le système d'attribution des greffons est effectivement fondé sur la gravité. Si l'état d'un patient s'améliore sous traitement, mais pas suffisamment pour contre-indiquer la TH, le patient rétrograde sur la liste et est dans ce cas desservi par le traitement. La **figure** propose un algorithme décisionnel de traitement en prétransplantation.

Pour les patients dont l'indication de la TH est un CHC avec habituellement une cirrhose compensée, plusieurs schémas sont actuellement approuvés, mais le traitement pourrait être différé après la TH en ce qui concerne le pronostic oncologique. En fait, chez environ 30 % des patients, le traitement pourrait être futile (patients qui n'accéderont pas à la TH du fait d'une progression du CHC



**Figure.** Proposition d'algorithme décisionnel pour l'instauration d'un traitement antiviral C avant transplantation.

ou cas de récurrence du CHC précoce après TH). Malgré ces considérations, la majorité des équipes de transplantation traitent les patients dans cette indication.

### Après la transplantation : la révolution en marche

Les résultats de l'association des AD entre eux chez le patient transplanté hépatique sont spectaculaires et, pour la première fois de l'histoire, des données relatives à cette population ont été disponibles de façon concomitante à celles relatives aux patients non transplantés, permettant aux greffés de bénéficier en temps réel des avancées dans ce domaine.

Les premiers rapports ont inclus des patients avec une récurrence sévère qui ont reçu un traitement de façon compassionnelle. Un patient a été traité durant 24 semaines par trithérapie PEG-IFN/RBV et DCV pour une hépatite cholestatique fibrosante (HCF) à 3 mois d'une retransplantation et a obtenu une RVS (45). Le même groupe a rapporté la réussite d'un traitement par DCV + SOF sans PEG-IFN/RBV chez un patient sévère (46).

Dans une étude de phase II, 40 receveurs ayant une récurrence virale C compensée (63 %, avec un score de fibrose > 3, 83 % de génotype 1, seulement 12 % de patients naïfs) ont été traités avec SOF + RBV pendant 24 semaines (47). Une RVS 12 semaines après l'arrêt du traitement était obtenue chez 70 % des patients. Bien que non optimale pour ce génotype, cette association sans interféron a montré pour la première fois que l'efficacité des AD était équivalente chez les patients transplantés et les patients non transplantés, et que, surtout, le traitement était bien toléré,

ne causait aucun décès ni perte de greffon ou épisode de rejet, ni aucune interaction médicamenteuse avec les immunosuppresseurs pendant l'étude.

Une autre étude a été récemment publiée concernant l'utilisation compassionnelle de SOF et RBV ± PEG-IFN pendant 48 semaines chez 104 receveurs ayant une récurrence virale C grave sur le greffon (récurrence aiguë sévère < 12 mois après TH, n = 48 ou cirrhose sur le greffon, n = 56) [48]. Cette étude a montré pour la première fois que les AD permettaient une amélioration de la fonction du greffon. Le score médian de MELD était de 15 et 88% des patients étaient infectés par le génotype 1. Le taux de RVS était de 62%, à mettre en balance avec la sévérité des patients. La réponse virologique était surtout associée à une amélioration clinique, définie comme une diminution significative de l'encéphalopathie hépatique, l'amélioration ou la disparition de l'ascite ou l'amélioration des tests biologiques chez 62% des patients. Treize patients sont décédés pendant l'étude, ce qui reflète une nouvelle fois la gravité de la maladie à l'inclusion. La première étude montrant l'efficacité et la tolérance d'une association d'AD chez les patients transplantés est une étude de phase II durant laquelle 34 patients de génotype 1 ayant une récurrence peu sévère (fibrose ≤ 2, naïfs de traitement immédiatement après TH et plus de 1 an après) ont été traités par une quadrithérapie comprenant du paritaprèvir boosté par du ritonavir, du dasabuvir, de l'ombitasvir et de la RBV pendant 24 semaines (49). Le taux de RVS à 12 semaines était de 96% (seul 1 patient a rechuté). Le régime était bien toléré et aucun décès, perte de greffon ou épisode de rejet n'a été rapporté. Il faut cependant noter que des interactions médicamenteuses persistent avec cette combinaison et que les adaptations posologiques de TAC et de CsA sont indispensables (50). Depuis, les résultats de plusieurs études ont été communiqués, voire publiés, excellents en termes d'efficacité et de tolérance avec le SOF associé au LDV (Reddy KR *et al.*, AASLD 2014, *abstr.* 193), au SIM (51) ou au DCV (étude CUPILT-ANRS 023) [Leroy V *et al.*, AASLD 2014, *abstr.* 21 ; Coilly A *et al.*, EASL 2015, *abstr.* 615]. Toutes ces études montrent un taux de RVS supérieur à 90%, quels que soient le génotype, le stade de fibrose ou la réponse à un traitement antérieur. Environ 20% des patients présentent des événements indésirables graves, principalement l'anémie avec l'utilisation de la RBV.

#### Une population spéciale : les co-infectés VIH-VHC

Les progrès thérapeutiques à l'égard du VIH ont permis une augmentation significative de la survie des patients infectés et ont révélé une morbi-mortalité importante de ces patients de cause hépatique. L'accès à la TH est

possible sous certaines conditions (absence de maladie opportuniste, taux de CD4 au moins supérieur à 100, charge virale du VIH indétectable sous traitement) [52]. Cependant, la controverse quant à la transplantation des patients atteints de VIH vient des moins bons résultats obtenus chez les patients co-infectés par les VIH-VHC. Dans une étude française, la survie à 5 ans des patients co-infectés versus mono-infectés était de 51% contre 81% (53). La première cause de décès était la récurrence virale C. Depuis, ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes.

L'utilisation de PEG-IFN/RBV dans cette population a montré une efficacité limitée et une mauvaise tolérance. Dans l'expérience française, une RVS était obtenue chez seulement 15% des patients. Les données de la trithérapie fondée sur les IP de première génération sont limitées. Quelques cas rapportés et une étude sont disponibles, incluant un nombre limité de patients (54). Comme prévu, les données suggèrent que chez les patients co-infectés par les VIH-VHC, la trithérapie améliore l'efficacité, au prix d'effets indésirables fréquents. Parmi 7 patients, 1 RVS a été observée chez 60% (3/5) des patients traités avec le télaprèvir et il n'y a eu aucun répondeur dans le groupe bocéprèvir (n = 2). Le traitement a été interrompu prématurément chez 6 patients. L'une des principales limites de l'utilisation de la trithérapie est la gestion difficile des interactions médicamenteuses entre IP, ACN et traitement antirétroviral.

Actuellement, peu de données disponibles ont trait aux AD sans interféron chez les patients co-infectés en dehors du contexte de greffe, même s'il semble que l'efficacité soit similaire à celle relevée dans une population mono-infectée par le VHC. Dans une étude utilisant SOF + RBV pendant 12-24 semaines, les taux de RVS étaient de 85% pour le génotype 1, 88% pour le génotype 2, 89% pour le génotype 3 et 84% pour le génotype 4 (55). En ce qui concerne les patients co-infectés et transplantés hépatiques, seule la cohorte CUPILT-ANRS 023 fournit des données sur un régime fondé sur le SOF. Parmi 16 patients, 15 (94%) ont atteint la RVS. Mais 37% ont connu un événement indésirable grave, principalement l'anémie, due à une utilisation de la RBV. En termes d'interactions médicamenteuses, la variation moyenne du dosage d'ACN en cours de traitement était de -17,4% avec la CsA et de +10,7% avec le TAC (Antonini TM *et al.*, EASL 2015, *abstr.* PO804).

#### Les questions en suspens à considérer pour optimiser le traitement

##### La ribavirine est-elle obligatoire ?

La tolérance a toujours été un enjeu majeur des traitements du VHC après TH. Les effets indésirables liés à la

RBV, principalement l'anémie et l'insuffisance rénale, sont bien connus, en particulier dans cette population spécifique. Quand il devient possible de combiner de puissants AD ensemble, on espère logiquement pouvoir abandonner la RBV dans cette population. Toutefois, dans la majorité des études à promotion industrielle, la RBV reste d'actualité chez les patients atteints de cirrhose grave ou transplantés. Les patients transplantés hépatiques constituent un groupe difficile à traiter par excellence : ils ont souvent été traités sans succès au préalable, avec une fibrose significative sur le greffon ; et obtenir une RVS est déterminant pour améliorer leur pronostic. Ainsi, de nombreux experts n'ont pas encore pris le risque de s'abstenir de la RBV. Des preuves solides sont nécessaires pour clarifier cette question.

**Interactions médicamenteuses : toujours un problème**

Même si les interactions médicamenteuses seront moins puissantes avec la deuxième génération d'AD par opposition à la première, elles restent d'actualité avec certaines combinaisons. En dehors du SOF métabolisé par voie rénale, les autres molécules disponibles sont métabolisées par le foie et sont des substrats et inhibiteurs du CYP3A4. Même si la majorité des interactions ne sont pas cliniquement pertinentes, il convient de rester prudent et de ne pas méconnaître les ajustements nécessaires (tableau I).

Dans l'étude de phase II décrite auparavant, comprenant paritaprévir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, une diminution de la dose d'ACN a été effectuée en début de traitement (la dose de CsA a été diminuée par 5 et le TAC administré à la dose de 0,5 mg/semaine ou 0,2 mg/3 jours). Malgré ces ajustements, 4 patients ont eu un surdosage en TAC associé à une augmentation transitoire du taux de créatinine. Aucun rejet n'a été rapporté (49).

**Insuffisance hépatique et insuffisance rénale : à ne pas négliger**

Le métabolisme du SOF est rénal et non hépatique. Le SOF est déconseillé chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn jusqu'à ce que la dose appropriée soit déterminée. Une étude de phase IIb est en cours, qui évalue les doses de 200 mg ou 400 mg de SOF + RBV pendant 24 semaines chez des patients insuffisants rénaux (clinicaltrials.gov : NCT01958281). La combinaison SOF + LDV est également évaluée chez des patients transplantés rénaux (clinicaltrials.gov : NCT02251717).

Le tableau II montre les variations de l'aire sous la courbe des autres AD en cas d'insuffisance hépatique.

**Tableau I.** Interactions médicamenteuses entre anticalcineurines et antiviraux C.

	Ciclosporine	Tacrolimus
Bocéprévir	■ ASC +168 %	■ ASC +1 016 %
Télaprévir	■ ASC +4,64-fold	■ ASC +70,3-fold
Sofosbuvir	◆	◆
Sofosbuvir/lédipasvir	■ ASC -2 %	■ ASC +13 %
Daclatasvir	◆	◆
Siméprévir	● ASC +4,74-fold	■ ASC +79 %
Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir, dasabuvir	■ ASC +5,82-fold	■ ASC +57,1-fold

ASC : aire sous la courbe.

◆ Pas d'interaction cliniquement pertinente attendue.

■ Interaction potentielle qui peut nécessiter une surveillance étroite, la modification de la dose de médicament ou le moment d'administration.

● Traitements ne devant pas être associés.

**Tableau II.** Changement de la pharmacocinétique des antiviraux directs en fonction de l'insuffisance hépatique.

	Insuffisance hépatique			Éviter
	Faible	Modérée	Sévère	
Siméprévir (A)		+2,44	+5,22	Child C ?
Sofosbuvir (B)		+1,26	+1,43	
Lédipasvir (C)	Pas d'ajustement			
Paritaprévir (D)	-0,71	+1,62	+10,23	Child C
Ombitasvir (D)	+0,92	+0,70	+0,45	
Dasabuvir (D)	+1,17	+0,84	+4,19	Child C ?
Asunaprévir (E)	-0,79	+9,8	+32	Child B/C
Daclatasvir (E)	-0,57	-0,62	-0,64	

A : Ouwerkerk-Mahadeva S et al., AASLD 2013, abstr. 65.

B : Gilead Sciences Europe. SOVALDI® (sofosbuvir), Résumé des caractéristiques produit, janvier 2014.

C : German P et al., AASLD 2013, abstr. 52.

D : Khatri A et al., AASLD 2012, abstr. 66.

E : Bifano M et al., AASLD 2011, abstr. 78.

De ce fait, certains AD, en premier lieu les IP comme le SIM, ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance hépatique grave.

**Durée optimale du traitement : 12 semaines pour tous ?**

La durée optimale du traitement est encore un sujet de débat. À l'heure actuelle, aucun facteur de risque de rechute n'est identifié. En dehors du contexte de greffe, la plupart des études comparant 12 et 24 semaines de traitement n'ont pas montré de bénéfice à prolonger celui-ci. Cependant, les données publiées s'appuient sur de petits groupes de patients bien sélectionnés,

ce qui pourrait ne pas être applicable aux patients greffés. Il y a de nombreux avantages à un traitement de courte durée : une meilleure adhérence au traitement, moins d'effets indésirables et un moindre coût. Devant le risque d'échec du traitement et de potentielles mutations de résistance avec certains AD (particulièrement les inhibiteurs de la NS5A), plusieurs experts s'accordent sur un traitement de 24 semaines chez le patient transplanté hépatique en attendant des études comparatives solides.

#### Peut-on traiter plus précocement après la transplantation hépatique ?

Le traitement antiviral C commence habituellement lorsque la récurrence est histologiquement prouvée (stade de fibrose  $\geq 2$  sur le score Métavir ou progression rapide et importante de la fibrose comme observé dans les HFC). D'autres marqueurs peuvent aider à prendre la décision de traiter, comme une valeur d'élastométrie de 8,7 kPa ou la mesure d'un gradient de pression portocave  $> 6$  mmHg (56, 57). L'amélioration du profil de tolérance des nouveaux AD plaide pour une instauration plus précoce du traitement, avant une récurrence significative. Cependant, en l'absence de preuve solide, cette stratégie semble prématurée.

A. Coilly déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, Novartis, BMS, Abbvie, Janssen, Gilead et MSD.

## Conclusion

La récurrence virale de l'hépatite C survient chez tous les patients transplantés avec une charge virale positive. La bithérapie PEG-IFN/RBV a une efficacité limitée dans un contexte pré- et post-TH et une mauvaise tolérance. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, un IP de la première génération associé avec du PEG-IFN et de la RBV pendant 48 semaines a permis d'augmenter les taux de RVS. Toutefois, leur utilisation n'a été que transitoire et limitée dans le contexte de la TH du fait d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses importants. En revanche, les nouveaux AD ont une efficacité très élevée, probablement quasi équivalente à l'efficacité observée en dehors du contexte de TH, avec des interactions moindres et un profil de tolérance jamais observé. Le traitement antiviral C a donc été radicalement modifié en quelques mois. Le but premier reste l'éradication virale avant la TH pour empêcher la réinfection du greffon et, éventuellement, dans certains cas, le retrait de liste des patients (sauf pour les patients atteints de CHC). Le second objectif est l'éradication virale après la TH pour améliorer la survie du patient et du greffon à long terme et voir diminuer le risque de retransplantation dans cette indication. ■

## Références bibliographiques

- Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015;62(1S):S87-S99.
- Burra P, Germani G, Adam R et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58(2):287-96.
- Coilly A, Roche B, Samuel D. Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Int* 2013;33(Suppl. 1):S6-62.
- Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013;58(5):1028-41.
- Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):852-8.
- Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY et al. Histological benefit of retreatment by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus infection posttransplantation. *Am J Transplant* 2007;7(2):448-53.
- Charlton M, Ruppert K, Belle SH et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004;10(9):1120-30.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122(4):889-96.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77(2):226-31.
- Roche B, Sebagh M, Canfora ML et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008;14(12):1766-77.
- Berenguer M, McCaughan G. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria. *Liver Transpl* 2013;19(2):115-7.
- Antonini TM, Sebagh M, Roque-Afonso AM et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV co-infected transplant patients-usefulness of early markers after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(8):1686-95.
- Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(3):823-30.
- Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008;14(Suppl. 2):S36-44.
- Zekry A, Whiting P, Crawford DH et al. Liver transplantation for HCV-associated liver cirrhosis: predictors of outcomes in a population with significant genotype 3 and 4 distribution. *Liver Transpl* 2003;9(4):339-47.
- Wali MH, Heydtmann M, Harrison RF, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcome of liver transplantation for patients infected by hepatitis C, including those infected by genotype 4. *Liver Transpl* 2003;9(8):796-804.
- Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011;53(1):317-24.
- Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;139(5):1577-85.
- Humar A, Kumar D, Raboud J et al. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant* 2002;2(5):461-6.
- Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9(11):S44-7.
- Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(10):596-606.
- Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S et al. The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication. *J Biol Chem* 2009;284(25):16998-7005.
- Berenguer M. Recurrent hepatitis C: worse outcomes established, interventions still inadequate. *Liver Transpl* 2007;13(5):641-3.
- Irish WD, Arcona S, Bowers D, Trotter JF. Cyclosporine versus tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database. *Am J Transplant* 2011;11(8):1676-85.
- Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15(7):782-9.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

# Actualités sur les traitements de l'hépatite C après transplantation rénale

*Treatment of hepatitis C virus infection after kidney transplantation: an update*

N. Kamar\*, L. Alric\*\*, J. Izopet\*\*\*, L. Rostaing\*

RÉSUMÉ

» Jusqu'à récemment, il n'existait aucun traitement efficace et sûr de l'infection par le virus de l'hépatite C après transplantation rénale. Il était recommandé de traiter les candidats à une transplantation rénale avant la greffe en utilisant de l'interféron alpha. La ribavirine et des antiviraux directs de première génération ont été également utilisés, mais leur efficacité et leur tolérance étaient peu satisfaisantes. De nouveaux antiviraux directs ont été commercialisés et sont actuellement testés chez les transplantés rénaux.

**Mots-clés:** Transplantation rénale – Hépatite C – Antiviraux directs.

SUMMARY

Until very recently, no efficient and safe treatment for hepatitis C virus infection was available in kidney-transplant patients. It was recommended to treat kidney transplantation candidates, while on dialysis, by alpha-interferon. Ribavirin and first-generation direct-acting antiviral agents (DAA) have been also used. However, virological response and tolerance were poor. New generation DAAs have been recently commercialized and are currently used in kidney-transplant patients.

**Keywords:** Kidney transplantation – Hepatitis C – Direct antiviral agents.

**E**n France, il y a quelques années, la séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) était supérieure à 20% parmi les patients hémodialysés chroniques. Les principaux modes de transmission de l'hépatite C en dialyse étaient les transmissions nosocomiales et les transfusions. Toutefois, depuis l'utilisation de l'érythropoïétine et le dépistage systématique du VHC dans les produits dérivés du sang, la séroprévalence du VHC chez les patients dialysés a baissé, et est actuellement de l'ordre de 6 à 7%. L'infection par le VHC chez les patients hémodialysés est caractérisée par un taux de transaminases souvent normal, une charge virale faible du fait de l'adsorption sur les membranes de dialyse et une fibrose hépatique souvent minime, bien que des cas de cirrhose existent. De nombreuses études ont montré que la survie des patients hémodialysés chroniques VHC+ est inférieure à celle des hémodialysés chroniques VHC-. Toutefois, la survie des transplantés rénaux VHC+ est supérieure à celle des hémodialysés chroniques VHC+. Pour cette raison, les patients hémodialysés infectés par le VHC sont référés à la greffe et peuvent bénéficier d'une greffe à partir d'un donneur porteur ou non du VHC (1).

Après transplantation rénale, la séroprévalence de l'infection par le VHC est en forte baisse et est actuellement inférieure à 10%. Les effets de l'infection par le VHC sur l'histologie hépatique après transplantation rénale sont controversés. La survie des transplantés rénaux VHC+ est inférieure à celle des transplantés rénaux VHC-. Cette surmortalité est due à une augmentation du risque infectieux, du risque de diabète de novo postgreffe, du risque de maladies cardiovasculaires et du risque de cancers. Par ailleurs, la survie des greffons des patients VHC+ est inférieure à celle des patients VHC-. Cette augmentation du risque de perte du greffon est très probablement secondaire aux récurrences de certaines glomérulopathies ou à l'apparition de glomérulopathies de novo liées au VHC. Un risque accru de rejet chez les patients VHC+ a été évoqué. Toutefois, cela n'a pas été confirmé (2).

Le traitement de l'infection par le VHC chez les patients dialysés et transplantés rénaux a changé de façon très significative au cours des 2 dernières années. Ainsi, on peut distinguer 2 périodes. Avant 2014, nous disposions d'un traitement reposant sur l'interféron alpha, la ribavirine et les antiviraux directs de première génération

\* Département de néphrologie et transplantation d'organes, hôpital Rangueil, université Paul-Sabatier, Inserm U1043, Toulouse.

\*\* Service de médecine interne, fédération digestive, hôpital Purpan, université Paul-Sabatier, UMR 152 IRD, Toulouse.

\*\*\* Laboratoire de virologie, hôpital Purpan, université Paul-Sabatier, Inserm U1043, Toulouse.

## Dossier

(les inhibiteurs de protéases de première génération comme le bocéprévir et le télaprévir). Depuis 2014, la mise sur le marché des médicaments antiviraux directs de deuxième génération a modifié de façon significative le paysage des traitements de ces patients.

### Traitement de l'infection par le VHC avant 2014

#### Traitement des hémodialysés chroniques infectés par le VHC

Les dernières recommandations publiées concernant le traitement des hémodialysés chroniques infectés par le VHC préconisent toujours l'utilisation de l'interféron alpha standard ou l'interféron alpha pégylé pour une durée allant de 6 à 12 mois (3). Dans une méta-analyse, il a été montré que le taux de réponse virologique soutenue (RVS) après traitement par interféron alpha standard était de 39 %, avec un taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables de 19 % (4). Le taux de RVS après traitement par interféron alpha pégylé est de 31 %, avec un taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables de 27 % (4-6). La ribavirine est contre-indiquée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 50 ml/mn, puisque ce médicament est éliminé par le rein. En cas d'insuffisance rénale, la ribavirine s'accumule dans les érythrocytes, entraînant une hémolyse majeure. Malgré cette contre-indication relative, la ribavirine a été utilisée à très faibles doses, en association avec l'interféron alpha, chez des patients hémodialysés. Une revue de la littérature montre que le taux de RVS chez les patients recevant de l'interféron alpha standard ou pégylé associé à la ribavirine varie de 17 à 97 %, et le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables varie de 0 à 50 % (7). Peu de patients hémodialysés chroniques ont été traités par l'association interféron alpha pégylé, faibles doses de ribavirine et antiprotéases de première génération (bocéprévir ou télaprévir) [8-10]. Sur les 11 patients qui ont bénéficié de cette combinaison thérapeutique, 11 avaient une réponse virale à la fin du traitement et 7 patients avaient une RVS. Pour 4 patients, il n'existait pas de suivi suffisant pour juger de l'éradication définitive du virus (8).

#### Traitement des transplantés rénaux infectés par le VHC

Jusqu'à très récemment, il n'existait aucun traitement du VHC après transplantation rénale. En effet, l'interféron alpha est contre-indiqué chez les transplantés rénaux, puisque, du fait de ses propriétés immunostimulatrices, il augmente le risque de rejet aigu, notamment humoral (11). Le taux de RVS après traitement par

interféron alpha standard chez les transplantés rénaux varie de 0 à 50 %, avec un taux d'arrêt du traitement variant de 0 à 100 % pour effets indésirables (2). Parmi ceux-ci, on note 50 % d'insuffisance rénale aiguë et de rejet humoral médié par des anticorps anti-HLA. La seule indication de traitement par interféron alpha après transplantation rénale était l'hépatite cholestatique fibrosante. L'utilisation de la ribavirine seule après transplantation rénale a été associée à une baisse des transaminases, mais n'avait aucun effet sur la virémie ; quant à son effet sur l'histologie hépatique, il est controversé (2). Son utilisation était associée à un taux d'anémie hémolytique important, responsable de dépôts de fer au niveau hépatique (hépatosidérose) entraînant une progression importante de la fibrose hépatique. L'amantadine seule, ou en association avec la ribavirine, n'a pas non plus été efficace (2). Ainsi, en l'absence de traitement efficace contre le VHC après transplantation rénale, les recommandations des sociétés savantes et les recommandations internationales invitaient à traiter tous les candidats à une greffe rénale avant la greffe. Pendant cette période, les patients étaient en contre-indication à la transplantation. En cas de guérison de l'hépatite C en dialyse, les patients pouvaient être transplantés et aucune récurrence n'était observée après la transplantation rénale, et ce malgré un traitement immunosuppresseur conséquent. En revanche, en cas de non-guérison de l'hépatite C en hémodialyse malgré le traitement, les patients bénéficiaient d'une transplantation rénale alors qu'ils avaient une hépatite C répliquante.

### Traitement de l'infection par le VHC depuis 2014

Très récemment, l'utilisation des agents antiviraux directs de nouvelle génération, tels que le sofosbuvir (inhibiteur de la polymérase NS5B), en combinaison avec le daclatasvir (inhibiteur de la protéine non structurale NS5A), le siméprévir (inhibiteur de la protéine NS3/4A) ou le lédirasvir (inhibiteur de la protéine non structurale NS5A), s'est avérée très efficace dans le traitement des patients immunocompétents infectés par le VHC, qu'ils soient ou non au stade de la cirrhose (12). Ces molécules se sont également révélées efficaces dans le traitement des récurrences de l'infection par le VHC après transplantation hépatique (13). À ce jour, très peu de données ont été publiées concernant l'utilisation de ces nouvelles molécules antivirales chez les patients ayant une maladie rénale, chez les hémodialysés chroniques et chez les transplantés rénaux.



### Traitement des hémodialysés chroniques infectés par le VHC par les nouveaux antiviraux

À ce jour, aucune publication dans la littérature ne concerne l'utilisation de ces nouveaux antiviraux chez les hémodialysés chroniques. Il faut noter qu'aucune donnée n'est publiée sur la pharmacocinétique du sofosbuvir chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn. En revanche, le daclatasvir et le siméprévir, qui sont essentiellement éliminés par le foie, peuvent être utilisés quel que soit le niveau de fonction rénale, et aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Plusieurs centres ont utilisé, chez des patients hémodialysés chroniques, l'association de faibles doses de sofosbuvir avec du daclatasvir ou du siméprévir. Toutefois, aucun résultat sur l'efficacité et la tolérance de ces traitements n'est rapporté à ce jour. Une étude multicentrique de phase II, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une combinaison de grazoprévir (MK-5172) et d'elbasvir (MK-8742) chez des patients ayant une hépatite C et une insuffisance rénale chronique hémodialysée, est en cours (*clinicaltrials.gov*: NCT02092350).

### Traitement des transplantés rénaux infectés par le VHC par les nouveaux antiviraux

À ce jour, l'utilisation de ces nouveaux traitements a été rapportée dans la littérature chez un seul patient.

Ce patient, ayant reçu une transplantation du foie et du rein, a présenté 3 mois après la transplantation une hépatite cholestatique fibrosante (génotype 1a) [14]. Au vu de la gravité de la situation, il a bénéficié de l'association interféron alpha pégylé, ribavirine et sofosbuvir. Cette combinaison a permis la normalisation du bilan hépatique, une RVS et la guérison du patient. Plusieurs combinaisons thérapeutiques (sofosbuvir/ribavirine, sofosbuvir/daclatasvir avec ou sans ribavirine, sofosbuvir/siméprévir avec ou sans ribavirine, sofosbuvir/lédipasvir avec ou sans ribavirine) sont en cours d'évaluation chez des patients transplantés rénaux. Des données personnelles préliminaires montrent des résultats encourageants.

### Conclusion

La prise en charge de l'infection par le VHC chez les hémodialysés chroniques et les transplantés rénaux a changé au cours de ces 2 dernières années. Des études incluant un grand nombre de patients sont nécessaires pour montrer l'efficacité et la tolérance de l'association de ces nouveaux traitements antiviraux dans ces populations. Au vu de ces résultats, il faudra peut-être modifier les recommandations actuelles concernant les patients infectés par le VHC et candidats à une transplantation rénale.

N. Kamer déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD et Gilead Sciences.

## Références bibliographiques

- Rostaing L, Alric L, Izopet J, Kamar N. What are the management issues for hepatitis C in dialysis patients? Hepatitis C virus infection and its treatment in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2014;27(5):451-5.
- Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006;82(7):853-6.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-99.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008;15(2):79-88.
- Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisk F et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(3):242-8.
- Rendina M, Schena A, Castellana NM et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46(5):768-74.
- Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):207-20.
- Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC et al. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? *J Clin Virol* 2013;56(2):146-9.
- Wiegand J, Maasoumy B, Buggisch P et al. Letter: Telaprevir triple therapy in chronic hepatitis C genotype 1 patients receiving haemodialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(11):1342-4.
- Knapstein J, Galle PR, Zimmermann T. Antiviral triple therapy with boceprevir in a chronic hepatitis C haemodialysis patient awaiting kidney re-transplantation. *Dig Liver Dis* 2014;46(1):88-9.
- Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;59(10):1426-31.
- Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312(6):631-40.
- Charlton M, Gane E, Manns MP et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148(1):108-17.
- Delabaudière C, Lavayssière L, Dorr G et al. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with pegylated interferon, ribavirin and sofosbuvir after a combined kidney-liver transplantation. *Transpl Int* 2015;28(2):255-8.