

# Les infections par le VHB et le VHC en néphrologie

S. Pol

Unité d'hépatologie, Hôpital Necker, Paris

Les infections par les virus hépatotropes chez les sujets insuffisants rénaux traités par hémodialyse ou transplantation rénale sont caractérisées par : 1) leur fréquence ; 2) la comorbidité qui leur est associée et 3) les difficultés thérapeutiques spécifiques qu'elles posent.

## ■ La fréquence élevée

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) dans les populations néphrologiques a vu sa prévalence s'effondrer ces quinze dernières années (de 45% en 1980 à moins de 1% en 1995), grâce à l'hémovigilance des donneurs de sang et à la vaccination systématique des insuffisants rénaux contre le VHB.<sup>1</sup> Les anciens transplantés et les hémodialysés candidats à une deuxième transplantation continuent cependant de poser le problème de la prise en charge de leur infection.

Ces infections étaient non seulement transfusionnelles mais aussi nosocomiales. Ceci renforce la nécessité du respect strict des règles d'hygiène universelles dans les unités de dialyse et de la séparation des sujets infectés par le VHB.

L'expression sérologique de l'infection virale C peut être atypique chez le dialysé ou le transplanté rénal puisque la fréquence des tests Riba indéterminés ou des tests négatifs malgré une PCR positive est plus élevée (aux alentours de 2%) que dans la population générale.<sup>2</sup>

La séroconversion anti-VHC est retardée après le contage au-delà des dix semaines traditionnelles. Ceci justifie qu'en cas d'augmentation, aussi minime soit-elle, des transaminases chez les dialysés, une PCR virale C soit réalisée, de façon à identifier l'infection nosocomiale avant son évolution vers la chronicité et de discuter des stratégies thérapeutiques précoces comme dans la population générale.

## ■ La comorbidité

L'infection virale C a une évolution différente selon qu'elle survient chez le dialysé ou le transplanté rénal (les données, aujourd'hui anecdotiques, concernant l'infection virale B sont superposables).

Chez l'hémodialysé, l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie hépatique et la fibrose sont habituellement modérées, mais on peut observer jusqu'à 10% de cirrhose. Ceci peut être lié à un certain effet « protecteur » de la dialyse qui est habituellement associée à des virémies basses, diminuant d'un log au cours de la séance d'hémodialyse. Cet effet protecteur ne semble pas être contre-balancé par l'effet immunosuppresseur (notamment sur l'immunité cellulaire) de l'insuffisance rénale ou de l'hémodialyse proprement dite.

A l'inverse, chez le transplanté rénal, la virémie est trois fois plus élevée que chez le dialysé, rendant probablement compte de la fréquente détérioration histologique observée dans le temps chez les transplantés rénaux ayant eu des biopsies hépatiques sériées.<sup>4</sup> Elle reflète une majoration significative de la fibrose plus que de rares syndromes de fibrose hépatique cholestasiantes liés à la cytotoxicité directe du virus de l'hépatite B ou C (par accumulation des particules virales dans le réticulum endoplasmique conduisant à un dysfonctionnement cellulaire souvent mortel). La détérioration histologique dans le temps est fréquente chez les transplantés : environ 85% des hépatites B et C ; elle contraste avec une amélioration habituellement observée avec le temps chez les hémodialysés. Elle explique probablement le retentissement en terme de survie réduite des patients et des greffons, significativement observée au-delà de cinq ans de transplantation, principalement liée aux complications de l'hépatopathie et au sepsis plus fréquent.<sup>5</sup> Cette surmortalité liée indiscutablement au foie dans le cadre des infections virales hépatotropes a été observée non seulement pour le virus de l'hépatite B mais aussi pour le virus de l'hépatite C<sup>6</sup> et pose la question des indications thérapeutiques. Enfin, rappelons la responsabilité du VHB dans certaines glomérulonéphrites et celle du VHC dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (parfois de novo après transplantation) qui relèvent plus d'un traitement antiviral qu'immunosuppresseur.

## ■ Progrès et difficultés des stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques doivent être majoritairement préventives. La vaccination contre le VHB, quoique moins efficace chez l'hémodialysé (environ 70% de réponse), reste la meilleure approche thérapeutique pour le virus de l'hépatite B.<sup>1,7</sup> Il ne faut pas méconnaître la nécessité des rappels vaccinaux qui permettent, même en l'absence d'une réponse initiale, l'obtention d'une réponse efficace dans environ 85% des cas chez l'hémodialysé comme chez le transplanté rénal.

La prévention de l'infection par le VHC repose sur le respect drastique des règles d'hygiène universelles<sup>8</sup> et la poursuite d'une part de l'hémovigilance, d'autre part de l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans le traitement de l'anémie du dialysé. Se pose de façon plus formelle que pratique la question de la séparation dans les centres des sujets infectés par le VHC de ceux non infectés par le VHC, comme cela avait été efficacement fait antérieurement pour les patients infectés par le VHB. Ces stratégies coûteuses n'ont pas encore été évaluées mais la question mérite d'être posée même si de tels centres risquent d'augmenter le pourcentage de sujets ayant des infections mixtes par différents génotypes du VHC.

Le traitement de l'infection virale B repose aujourd'hui, du fait de la tolérance médiocre de l'interféron- $\alpha$  et surtout de son efficacité médiocre chez l'hémodialysé, sur l'utilisation de la lamivudine par voie buvable (Epivir<sup>®</sup>) à la posologie quotidienne de 10 mg; sa tolérance est bonne de même que son efficacité qui est cependant limitée par des phénomènes de réactivation à l'arrêt du traitement ou d'échappement en cas de poursuite du traitement.<sup>9</sup>

Chez le transplanté rénal, l'interféron- $\alpha$  est contre-indiqué car, non seulement inefficace, mais aussi délétère du fait du risque d'induction d'un rejet de greffe.<sup>10</sup> Pour le VHB, la lamivudine est en cours d'évaluation afin de confirmer son efficacité (pratiquement absolue dans la population générale tant que le traitement est poursuivi) et de mesurer les risques d'échappement (de l'ordre de 14% dans la population immunocompétente mais de 25% chez les transplantés hépatiques). Pour le VHC, le traitement par interféron- $\alpha$  est réalisable chez l'hémodialysé au prix d'une tolérance moyenne conduisant parfois à une réduction des doses de moitié, ce qui ne modifie pas l'efficacité du fait de la pharmacocinétique particulière de la molécule chez l'hémodialysé. L'efficacité antivirale durable est comparable à celle observée dans le reste de la population (environ 20 à 40% d'éradication virale) et l'amélioration histologique est fréquente: la place des traitements antiviraux avant la transplantation rénale doit être précisée du fait des risques de détérioration histologique ultérieure avec leur propre retentissement en terme de morbidité et de mortalité, d'une part, et du fait de l'impossibilité d'utiliser l'interféron- $\alpha$  après la transplantation rénale d'autre part. La ribavirine, habituellement associée à l'interféron- $\alpha$  pour améliorer les réponses virologiques soutenues est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal. Pour le VHC, après la transplantation rénale, l'interféron- $\alpha$  ne peut donc être utilisé sans risque et sans bénéfice réel durable. Dans ces conditions, se pose la question de stratégies alternatives, soit hépatoprotectrices (acide urso-désoxycholique), soit par la ribavirine dont l'effet antiviral en monothérapie est certes minime, voire nul, mais dont l'activité immunomodulatrice pourrait permettre d'espérer une amélioration histologique hépatique dans le cas d'hépatopathies sévères. Dans ce cadre-là, on soulignera le risque d'hématotoxicité synergique de l'azathioprine et de la ribavirine, qui conduisent aux doses usuelles à des anémies fréquentes et profondes justifiant de réduire les doses de l'un et l'autre médicaments. On s'interrogera pour les infections par le VHB comme pour le VHC sur l'opportunité d'une modification de l'immunosuppression dont l'efficacité réelle pour le VHB en terme d'arrêt de la multiplication virale, n'a pas été évaluée pour le VHC mais expose bien sûr à l'augmentation du risque de rejet chronique. En résumé, s'il n'y a pas de contre-indication hépatique franche à la transplantation rénale, autre que la cirrhose, une information complète sur les risques d'une infection hépatotrope chronique devra être formulée à l'hémodialysé avant le choix du traitement ultérieur de son insuffisance rénale (poursuite de la dialyse ou transplantation). Chez les patients ayant une cirrhose et candidats à la transplantation rénale, il faudra envisager d'emblée une

double greffe hépatique et rénale du fait de la mortalité très élevée dans les deux premières années de la transplantation rénale chez les cirrhotiques. Le traitement doit être un traitement principalement prophylactique basé sur la vaccination, le respect des règles d'hygiène universelles, particulièrement dans les centres de dialyse où la prévalence de l'infection virale C est élevée. La place des traitements antiviraux avant la transplantation rénale reste au moins pour le VHC difficile à préciser.

#### Adresse de correspondance :

Pr Stanislas Pol  
Hôpital Necker Enfants Malades  
Service d'hépatologie  
149, rue de Sèvres  
F-75743 Paris Cedex 15



#### Références

1. Pol S, Roméo R, Zins B, Driss F, Lebki B, Carnot F, et al. Hepatitis C virus (HCV) RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: Significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44: 1097-100.
2. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C, and the UCL collaborative group. Incidence and risk factors for hepatitis C virus seroconversion in hemodialysis. A prospective study. *Kidney Int* 1993; 44: 1322-6.
3. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862-8.
4. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993; 17: 5-8.
5. Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon in non A-non B hepatitis: A meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hepatol* 1991; 13: 192-9.
6. Pol S, Debure A, Degott C, Carnot F, Legendre C, Bréchet C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-80.
7. Pirson Y, Alexandre GPJ, Van Ypersele de Strihou C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296:194-6.
8. Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier JE, Courouce AM. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994; 344: 856-7.
9. Pol S, Garrigue V, Legendre C. Long term outcome of hepatitis C infection after renal transplantation. *N Engl J Med* 1996; 335: 522.
10. 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: 1426-31.