

Infection par le virus de l'hépatite C en transplantation rénale

N. Kamar¹, J. Izopet², D. Ribes¹ et L. Rostaing¹

¹Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Toulouse-Rangueil;

²Service de virologie, CHU Toulouse-Purpan

Résumé • Summary

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) constitue la première cause de maladie hépatique après transplantation rénale. La prévalence de l'infection par le VHC reste élevée en dialyse et en transplantation rénale. Le VHC est responsable à long terme d'une augmentation de la mortalité des transplantés rénaux VHC (+) par maladies hépatiques et par sepsis. La survie des greffons est également inférieure à celle des transplantés rénaux VHC (-). Ceci semble être dû entre autres à la survenue de glomérulopathies *de novo* associées au VHC. L'évolution de la fibrose hépatique après transplantation rénale sous l'effet du traitement immunosuppresseur reste controversée. A ce jour, il n'existe pas de traitement efficace du VHC après transplantation rénale. Cela souligne l'intérêt à traiter tous les dialysés chroniques VHC (+)/ARN (+) en attente de transplantation rénale par de l'interféron- α .

Mots-clés: Virus de l'hépatite C – Transplantation rénale – Survie patients – Glomérulopathie *de novo* – Fibrose hépatique – Traitement.

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is the first cause of liver disease after renal transplantation. The prevalence of HCV infection in dialysis and in renal-transplant patients remains high. Mortality of HCV-positive renal-transplant patients is higher than that of HCV-negative ones. Liver disease and sepsis seem to be the main causes of death. Graft survival is also lower in HCV-positive renal-transplant patients. This seems to be due in part to the occurrence of *de novo* glomerulopathy. The effect of HCV infection upon liver fibrosis in renal-transplant patients receiving immunosuppressive treatment remains controversial. To date, there is no efficient treatment of HCV infection after renal transplantation. Consequently, it is mandatory to treat by α -interferon all HCV-positive/RNA-positive dialysis patients waiting for renal transplantation.

Key words: Hepatitis C virus – Renal transplantation – Patient survival – *De novo* glomerulopathy – Liver fibrosis – Treatment.

■ Introduction

Grâce au dépistage systématique du virus de l'hépatite C (VHC) dans les produits dérivés du sang et à l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante pour le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux terminaux, l'incidence de l'infection par le VHC a diminué au cours de la dernière décennie chez les hémodialysés chroniques et les transplantés rénaux. Toutefois, des cas de transmission nosocomiale du VHC persistent expliquant ainsi une prévalence toujours élevée dans ces deux populations. L'infection chronique par le virus de l'hépatite C constitue la cause la plus fréquente des maladies hépatiques après transplantation rénale.^{1,2} Les principaux facteurs de risque d'infection à VHC chez le transplanté rénal sont: la durée de dialyse, le mode de dialyse (le risque est plus élevé en hémodialyse qu'en dialyse péritonéale et en hémodialyse en centre qu'en hémodialyse à domicile), le nombre de culots globulaires reçus, les antécédents de greffe rénale, la présence d'une toxicomanie, et la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB).^{1,2}

En cas d'insuffisance rénale terminale, la survie est meilleure chez les sujets bénéficiant d'une transplantation rénale par rapport aux patients dialysés inscrits sur liste d'attente de greffe.^{3,4} Ceci est également constaté chez les insuffisants rénaux terminaux porteurs du VHC.^{5,6}

■ Histoire naturelle de l'infection par le VHC chez les transplantés rénaux

Après transplantation rénale, les patients VHC (+) présentent une élévation des taux sériques des alanines aminotransférases (ALAT). Le taux d'ALAT fluctue et se caractérise par l'apparition de pics suivis dans certains cas d'une normalisation des taux sériques.⁷ A noter toutefois que dans 20 à 51% des cas le taux sérique des ALAT reste normal malgré la détection de l'ARN du VHC dans le sérum.⁸ Haem et coll. ont décrit une population de transplantés rénaux, correspondant à approximativement 10% des patients VHC (+), dits « porteurs sains », qui se caractérise par la présence d'un taux sérique normal des ALAT, une virémie VHC positive et une histologie hépatique normale.⁹ Il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif de ce statut. Toutefois, la majorité des patients étaient porteurs de l'allèle HLA-DR5.

Le génotype 1a prédomine aux Etats-Unis¹⁰ alors que le génotype 1b est le plus fréquent dans les pays méditerranéens.²

■ Modification de la virémie du VHC après transplantation rénale

Après transplantation rénale, il existe une élévation de la concentration sérique de l'ARN du VHC^{1,11-15} qui est probablement

due à la diminution de la réponse immunitaire sous traitement immunosuppresseur, et à l'établissement d'un nouvel équilibre entre la production de virions et leur clairance. Ainsi, nous avons montré une augmentation significative de la virémie du VHC, un an après l'instauration d'un traitement par mycophénolate mofétil (MMF).¹⁶ Cette observation pourrait, en partie, être liée à la diminution de la clairance naturelle du VHC par les anticorps anti-VHC, dont la synthèse est abaissée par le MMF. Les corticostéroïdes sont également responsables d'une augmentation de la réplication virale et d'une progression plus rapide vers la cirrhose avant¹⁷ et après transplantation hépatique.^{18,19} Toutefois, ni la fibrose hépatique,¹¹ ni l'apparition de glomérulopathies *de novo*¹⁴ ne semblent liées à une augmentation de la concentration virale C, et ce quel que soit le niveau de réplication virale.

■ Evolution de l'histologie hépatique chez les transplantés rénaux VHC (+)

Comme il a été montré que ni les taux sériques des ALAT ni la concentration sérique de l'ARN du VHC n'étaient pas un marqueur prédictif de l'évolution de l'infection à VHC après transplantation rénale,^{1,7,18,20} l'histologie hépatique reste indispensable pour évaluer l'évolution et ce d'autant plus que les marqueurs de fibrose hépatique ne sont pas validés chez les transplantés rénaux.²¹ De même, aucune relation entre le génotype viral et le taux sérique des ALAT ou l'histologie hépatique n'a été retrouvée. Cependant, l'évolution de la fibrose hépatique après transplantation rénale constitue un sujet de controverse. Certains auteurs ont rapporté une augmentation de la mortalité des transplantés rénaux VHC (+) par la survenue de maladie hépatique.²²⁻²⁴ Pereira et coll. ont également rapporté que la présence d'anticorps anti-VHC est associée à une augmentation du risque de maladie hépatique après transplantation rénale.¹ En revanche, d'autres auteurs ont trouvé que la morbidité secondaire à l'atteinte hépatique du VHC est basse après transplantation rénale²⁵ ou transplantation cardiaque.²⁶

Les différentes études évaluant l'évolution de la fibrose hépatique après transplantation rénale sont résumées dans le tableau I. Dans une revue de la littérature, parmi 174 transplantés rénaux VHC (+) Glicklich et coll. ont rapporté un taux de cirrhose de 7%.²⁷ Chez 78 transplantés rénaux infectés par le VHC, nous avons trouvé que les taux sériques d'ALAT et de gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), ainsi que le score de Knodell total et les scores

d'activité et de fibrose, étaient plus élevés en cas de co-infection par les virus des hépatites B et C et en cas de virémie VHC positive. L'utilisation de globulines anti-lymphocytaires ou anti-thymocytaires n'était pas associée à une aggravation de l'histologie hépatique, contrairement à ce qui a été précédemment rapporté.¹ Enfin, l'utilisation d'azathioprine n'était pas accompagnée d'une augmentation plus marquée des enzymes hépatiques, ou de la concentration sérique de l'ARN viral C, ni d'une altération de l'histologie hépatique.²⁰

Ultérieurement, nous avons étudié la progression de la fibrose hépatique chez trente-six transplantés rénaux VHC (+)/ARN (+) en effectuant chez chaque patient deux ponctions-biopsies hépatiques consécutives, respectivement 48 et 84 mois après transplantation rénale.¹¹ Il n'existait pas d'augmentation significative de la fibrose hépatique chez vingt-trois patients (63,8%), alors que les treize autres (36,2%) ont présenté une progression de la fibrose hépatique (« fibroseurs »). Les génotypes des patients et les concentrations sériques de l'ARN du VHC étaient identiques dans les deux groupes. En revanche, l'étude des quasi-espèces mettait en évidence une diversification de la région HVR-1 significativement plus faible chez les « fibroseurs », suggérant la sélection de variants viraux plus agressifs. Plus récemment, nous avons comparé au cours d'une étude prospective l'évolution de la fibrose hépatique à long terme chez trois groupes de patients ayant bénéficié de deux biopsies hépatiques consécutives : trente transplantés rénaux anti-VHC (+)/ARN (+) (groupe I), trente hémodialysés chroniques anti-VHC (+)/ARN (+) (groupe II) et trente patients non insuffisants rénaux non hémodialysés anti-VHC (+)/ARN (+) (groupe III)¹⁵ (tableau II). Les groupes ont été appariés selon l'âge, le sexe, l'âge lors de la contamination par le VHC, la durée d'infection par le VHC, le génotype viral. De plus, les groupes I et III ont été appariés selon la concentration sérique de l'ARN viral C et le délai entre les deux ponctions biopsies hépatiques. Pour les groupes I et III, le délai entre les deux biopsies était respectivement $37,2 \pm 0,5$ et $37,5 \pm 0,6$ mois. Le taux de progression de la fibrose hépatique par an, calculé selon le score de Métavir entre la date de la contamination et la première ponction biopsie hépatique, était significativement plus important dans le groupe des patients non insuffisants rénaux non hémodialysés que dans le groupe des transplantés rénaux et des hémodialysés chroniques. Le taux de progression de la fibrose hépatique entre les deux ponctions biopsies hépatiques était également significativement plus élevé dans le groupe III que dans le groupe I. Neuf transplantés rénaux (30%) ont aggravé leur fibrose hépatique entre les deux biopsies contre 20 (66,6%) dans le groupe des non

Tableau I : Evolution de l'histologie hépatique après transplantation rénale.

Etudes	Nombre de patients	Nombre de PBH	Délai entre TR et PBH 1 (mois)	Délai entre TR et PBH 2	Aggravation de la fibrose entre 2 PBH (%)	Cirrhose (%)
Glicklich et coll. ²⁷	174	1	-	-	-	7
Rostaing et coll. ²⁰	78 ^a	1	38 (10-306)	-	-	5
Izopet et coll. ¹¹	36	2	45 \pm 34	81 \pm 36	36,2	-
Zybelberg et coll. ²⁸	28	2	< 6 (22/28) 12-252 (6/28)	163 (31-287)	50	21,4
Alric et coll. ¹⁵	30	2	48 \pm 3,3	85,1 \pm 5,4	30	20 ^b

PBH : ponction biopsie hépatique ; TR : transplantation rénale.

^a Sept patients VHC (+) ARN (+) Ag HBs (+) ; quatre patients VHC (+) ARN (-) Ag HBs (-) et soixante-sept patients VHC (+) ARN (+) Ag HBs (-).

^b Métavir F3/F4.

Tableau II: Comparaison de l'évolution de l'histologie hépatique entre les transplantés rénaux, les hémodialysés chroniques et les non transplantés non insuffisants rénaux^a.

	Groupe des transplantés rénaux (I)	Groupe des hémodialysés chroniques (II)	Groupe non transplantés non insuffisants rénaux (III)	P ^b
Zybelberg et coll.²⁸				
Nombre de patients	28	–	28	
Activité lors PBH 1	0,2 ± 0,4	–	1,3 ± 0,5	< 0,001
Fibrose lors PBH 2	0,5 ± 0,5	–	1,2 ± 0,7	< 0,001
Activité lors PBH 2	1,4 ± 1,1	–	1,3 ± 0,6	ns
Fibrose lors PBH 2	1,9 ± 0,4	–	1,7 ± 1	ns
Evolution de l'activité/an entre PBH	0,26 ± 0,41	–	0,01 ± 0,19	< 0,01
Evolution de la fibrose/an entre PBH	0,26 ± 0,35	–	0,05 ± 0,21	< 0,03
Alric et coll.¹⁵				
Nombre de patients	30	30	30	
Activité lors PBH 1	0,75 ± 0,1	0,92 ± 0,2	1,39 ± 0,1	< 0,05
Fibrose lors PBH 2	1,25 ± 0,18	1,03 ± 0,3	1,7 ± 0,3	< 0,05
Evolution de la fibrose/an entre contamination et PBH 1	0,14 (0,7-0,21)	0,11 (0,04-0,17)	0,17 (0,14-0,2) ^c	–
Activité lors PBH 2	0,5 ± 0,1	–	1,35 ± 0,2	< 0,05
Fibrose lors PBH 2	1,46 ± 0,2	–	2,3 ± 0,2	< 0,05
Evolution de l'activité/an entre PBH	–	–	–	–
Evolution de la fibrose/an entre PBH	0,067 (-0,05-0,18)	–	0,2 (0,13-0,26)	< 0,05

PBH: ponction biopsie hépatique.

^a Les scores d'activité et de fibrose ont été calculés en utilisant le score de Métavir.

^b Comparaison entre les groupes I et III.

^c Comparaison entre les groupes II et III.

insuffisants rénaux non hémodialysés ($p = 0,009$). Chez les transplantés rénaux, il a même été observé dans certains cas une régression de la fibrose hépatique. Nos résultats sont différents de ceux rapportés par Zybelberg et coll. Ils ont comparé l'évolution de l'histologie hépatique chez vingt-huit transplantés rénaux VHC (+) appariés à vingt-huit patients immunocompétents VHC (+), selon l'âge, le sexe, la durée d'infection par le VHC, l'âge lors de la contamination par le VHC, le génotype du VHC et le délai entre les deux biopsies.²⁸ Le délai entre les deux biopsies hépatiques était $7,1 \pm 4$ années chez les transplantés rénaux et $6,1 \pm 3,2$ années dans le groupe contrôle. La progression de l'activité et de la fibrose hépatique par an, classées selon le score de Métavir, était significativement plus importante chez les transplantés rénaux que dans le groupe contrôle. Six transplantés rénaux (21,4%) ont développé une cirrhose hépatique contre un seul dans le groupe contrôle (3,6%) ($p = 0,07$). Bien que dans cette dernière étude, il n'ait pas été mis en évidence de corrélation entre la progression de la fibrose hépatique et le nombre de rejets aigus ou le traitement par OKT3, la différence observée entre ces deux études pourrait être secondaire au nombre de rejets aigus chez ces patients et au traitement anti-rejet utilisé.

En dehors de la progression lente de la fibrose, existent des hépatites cholestatiques fibrosantes. Elles constituent une entité rare mais extrêmement sévère qui a été décrite chez des transplantés rénaux infectés par le VHC.^{8,29} La majorité des patients ayant présenté cette pathologie bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur par l'azathioprine. Elle se manifeste par une cholestase sévère associée à une élévation modérée du taux sérique des ALAT et une détérioration rapide de la fonction hépatique mettant alors en jeu le pronostic vital. Le diagnostic

est porté par l'étude anatomopathologique de la ponction biopsie hépatique qui révèle des signes histologiques de cholestase ainsi qu'une ballonnisation des hépatocytes. Un traitement par interféron- α seul ou associé à la ribavirine doit alors être mis en route.⁷

■ Influence du VHC sur la survie des patients transplantés rénaux

Bien que certaines études n'aient pas montré d'influence du VHC sur la survie des patients à court terme,^{30,31} la survie des patients VHC (+) à long terme est significativement inférieure à celle des patients VHC (-).^{22-24,32-35} La survenue de maladie hépatique et de sepsis semble être à l'origine de cette augmentation de la mortalité chez les patients VHC (+).^{22-24,30,32,35,36} Younossi et coll. ont retrouvé chez des transplantés rénaux avec un greffon fonctionnel de plus de vingt ans, une surmortalité par pathologie coronarienne en cas d'infection par le VHC et/ou le VHB.³⁴

Nous avons mené une étude rétrospective cas-contrôle pour évaluer l'impact à long terme de l'infection chronique au VHC. Les résultats de 87 transplantés rénaux VHC (+)/ARN (+) ont été comparés à ceux de 174 transplantés rénaux VHC (-)/ARN (-). La mortalité était significativement plus élevée chez les transplantés rénaux VHC (+) (25,9 vs 11,6%; $p = 0,0036$); cependant il n'y avait pas de surmortalité de cause hépatique ou infectieuse.³⁷ Toutefois, contrairement aux études sus-mentionnées, Meier-Kriesche et coll. n'ont pas mis en évidence de différence de survie à long terme entre les transplantés rénaux VHC (+) et les VHC (-).³⁸

■ Influence du VHC sur la survie des greffons rénaux chez les patients VHC (+)

Au cours de l'étude rétrospective cas-contrôle précédemment décrite,³⁷ le nombre de patients ayant perdu leur greffon était significativement plus important chez les transplantés rénaux VHC (+) que chez les transplantés rénaux VHC (-) (59,8 vs 34,5%; $p < 0,0001$). De plus, la survenue d'une protéinurie supérieure à 1,5 g par 24 heures était significativement plus élevée chez les patients VHC (+) (35,6 vs 21,8%; $p = 0,004$). Nos résultats sont similaires à ceux précédemment rapportés dans la littérature.^{22-24,33} Hestin et coll. ont montré que la présence d'anticorps anti-VHC avant une transplantation rénale était prédictive de l'apparition d'une protéinurie après la transplantation et que la survie des greffons des patients VHC (+) protéinuriques est inférieure à celle des patients non protéinuriques.³¹ Cosio et coll. ont rapporté que les transplantés rénaux VHC (+) ont une prévalence élevée de rejets vasculaires aigus ou chroniques au cours des six premiers mois suivant la transplantation, à l'origine d'une diminution de la survie des greffons.³⁹ En revanche, d'autres auteurs ont rapporté un taux de rejets aigus plus faible chez les transplantés rénaux VHC (+) comparés aux transplantés rénaux VHC (-).^{40,41} Enfin, la différence de survie des greffons semble être due à l'apparition de néphropathies imputables au virus.^{2,42,43}

De nombreuses glomérulonéphrites associées au VHC récidivent après transplantation rénale, notamment les glomérulonéphrites membranoprolifératives de type I^{44,45} et les glomérulonéphrites extramembraneuses.^{45,46} Une rechute des glomérulonéphrites membranoprolifératives de type I et des glomérulonéphrites extramembraneuses est observée sur le greffon respectivement dans 20 à 30% et dans 3 à 7% des cas.⁴³ Après transplantation rénale, plusieurs types de glomérulopathies *de novo* associées au VHC ont été rapportés: des glomérulonéphrites membranoprolifératives sans^{45,47} ou avec cryoglobulinémie,^{45,48} des glomérulonéphrites extramembraneuses,^{45,46,49} des glomérulopathies aiguës⁵⁰ et chroniques du transplant,^{50,51} cinq cas de microangiopathies thrombotiques rénales en présence d'anticorps anti-cardiolipides⁵² et un cas de hyalinose segmentaire et focale.⁵³ Morales et coll. ont retrouvé une prévalence de glomérulonéphrites extramembraneuses *de novo* dix fois plus élevée chez les transplantés rénaux VHC (+) que chez les transplantés rénaux VHC (-) (3,6% vs 0,36%)⁴⁶. Cosio et coll. ont retrouvé une association significative entre la survenue de glomérulopathies aiguës et chroniques du transplant et la présence du VHC, et ont évoqué une probable association entre les glomérulopathies aiguës d'allogreffe et les glomérulopathies chroniques d'allogreffe.⁵⁰ Récemment, nous avons montré en étudiant l'évolution des quasi-espèces du VHC chez des transplantés rénaux présentant une glomérulopathie *de novo*, que la survenue de ces glomérulopathies n'était liée ni à l'augmentation de la concentration sérique de l'ARN du VHC après transplantation ni à un effet direct du virus sur les cellules rénales, mais plutôt à une modification de la réponse immune.¹⁴ Le traitement des transplantés rénaux et hépatiques par la ribavirine seule a permis de diminuer la protéinurie et d'améliorer le taux de créatinine plasmatique. Ceci semble être dû aux propriétés immunomodulatrices de la ribavirine,⁵⁴ qui diminue la production des cytokines de type Th2 tout en préservant celle des cytokines de type Th1.^{55,56} Ainsi, la survenue de glomérulopathies secondaires au VHC pourrait être favorisée par la production de cytokines de type Th2.

■ Traitement de l'hépatite C chez les transplantés rénaux

● Interféron- α (IFN- α)

L'utilisation de l'IFN- α après transplantation rénale a été associée à une très faible efficacité virologique. De plus, du fait de ses propriétés immunostimulantes, l'IFN- α est à l'origine d'un nombre important de rejets du greffon allant de 15 à 40% selon les séries.⁵⁷⁻⁶¹ Récemment, Baid et coll. ont montré que l'IFN- α peut être à l'origine de rejet vasculaire avec dépôt d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur et de la fraction C4d du complément.⁶¹ Le pourcentage d'arrêt du traitement à cause des effets secondaires de cette molécule varie de 22 à 54%. Pour l'ensemble de ces raisons, il est déconseillé d'utiliser l'IFN- α chez les transplantés rénaux VHC (+) sauf quand existe une hépatite cholestastique fibrosante.^{7,29}

● Ribavirine seule

Une monothérapie par ribavirine a été associée à une diminution du taux sériques des ALAT et de la concentration du VHC dans une seule série non contrôlée de sept transplantés rénaux.⁶² Nous avons récemment évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'un an par ribavirine seule chez seize transplantés rénaux VHC (+).⁶³ La dose initiale de 1000 mg/jour a secondairement été adaptée, au besoin, en fonction du taux d'hémoglobine. En fin d'étude, il était retrouvé une baisse significative des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'ALAT et de γ -GT et de la créatininémie. Lorsqu'une protéinurie était présente ($n = 5$), celle-ci a régressé ou disparu. En revanche, la virémie du VHC est restée stable. L'analyse histologique des biopsies hépatiques pratiquées au bout d'un an de traitement a montré une progression significative de la fibrose hépatique, sans amélioration du score d'inflammation. Ce traitement était associé à une baisse significative du taux d'hémoglobine, malgré un soutien par de fortes doses d'érythropoïétine recombinante: ainsi la ribavirine a été arrêtée chez trois patients. L'anémie hémolytique majeure observée est probablement secondaire à un surdosage en ribavirine puisqu'il n'existe pas actuellement de méthode commerciale de surveillance des taux sériques de cette molécule. Ainsi, une monothérapie par ribavirine chez les transplantés rénaux VHC (+) pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale, mais ne semble pas améliorer l'histologie hépatique.

Les données concernant les effets de la ribavirine sur l'histologie hépatique chez les transplantés hépatiques VHC (+) sont contradictoires. Gane et coll. ont rapporté une amélioration significative de l'histologie hépatique six mois après un traitement par ribavirine seule. Ils ont constaté une diminution de l'inflammation lobulaire et péri-portale dans 100% des cas, et une réduction de la fibrose chez un patient (14%).¹⁸ En revanche, Cattral et coll. ont montré, chez dix-huit transplantés hépatiques présentant une récurrence de l'hépatite C après transplantation, qu'un traitement par ribavirine seule ne prévenait pas l'apparition de la fibrose et n'évitait pas sa progression.⁶⁴

Pham et coll. ont rapporté le cas de quatre transplantés hépatiques présentant un syndrome néphrotique secondaire à des glomérulonéphrites associées au VHC, et qui ont reçu un traitement par ribavirine seule.⁶⁵ Dans tous les cas, la protéinurie

a baissé voire disparu, et le taux sérique de l'albumine a augmenté. De plus, deux des quatre patients ont amélioré le taux de créatininémie.

● Amantadine

Chez les patients immunocompétents ayant une fonction rénale normale, l'amantadine seule ou en association avec de l'interféron- α ou de la ribavirine semble améliorer au moins le bilan hépatique.^{66,67} Nous avons évalué l'efficacité d'un traitement par amantadine seule chez huit transplantés rénaux présentant une hépatite chronique active liée au VHC.⁶⁸ L'amantadine a été administrée à la dose quotidienne de 200 mg. Après six mois de traitement, nous avons observé une baisse significative du taux sérique des ALAT. En revanche, le taux sériques de γ -GT et la concentration du VHC sont restés inchangés. A noter que la tolérance de ce traitement était parfaite.

■ Donneurs VHC (+)

La transplantation d'organes à partir de donneurs infectés par le VHC est interdite en France. En revanche, celle-ci est autorisée aux Etats-Unis et dans certains pays d'Europe comme l'Espagne ou la Suède. La prévalence des anticorps anti-VHC parmi les donneurs d'organes cadavériques varie en fonction des pays et des tests utilisés. Dans une revue récente publiée par Natov et coll., la prévalence des anticorps anti-VHC chez les donneurs d'organes varie de 2,3 à 16,7% en utilisant les tests ELISA I, de 1,08 à 11,8% en utilisant les tests ELISA II et est de 3,7% en utilisant les tests ELISA III.⁶⁹ En faisant la synthèse de l'ensemble des études précédemment publiées, Natov et coll. ont rapporté également que parmi les receveurs de reins provenant de donneurs porteurs d'anticorps anti-VHC, 35% (0-50%) développent une maladie hépatique après transplantation, 50% (14-100%) développent des anticorps anti-VHC et 73% (14-96%) ont une virémie VHC positive.⁶⁹ La grande variation entre ces différentes études provient probablement du type de test utilisé et de la prévalence d'ARN du VHC chez les donneurs porteurs d'anticorps anti-VHC. Pereira et coll., ont précédemment rapporté que 20% des donneurs porteurs d'anticorps anti-VHC ne sont pas virémiques.^{70,71} Le risque de transmission de l'infection par le VHC à partir d'un organe provenant d'un donneur anti-VHC (+)/ARN VHC (-) est très faible.⁷² Ainsi, il serait souhaitable de rechercher l'ARN viral C chez les donneurs porteurs d'anticorps anti-VHC. En cas de négativité, le donneur pourrait ne pas être exclu.

La transplantation de greffon rénal provenant de donneurs VHC (+)/ARN (+) à des receveurs VHC (-) ou même à des receveurs VHC (+)/ARN (-) a été accompagnée d'une augmentation de la prévalence de pathologie hépatique et d'une baisse de la survie des patients.^{1,72} Le risque d'hépatite fulminante voire d'hépatite cholestatique fibrosante est également très élevé.⁷ En revanche, l'impact de la transplantation d'un rein provenant d'un donneur anti-VHC (+)/ARN (+) à un receveur anti-VHC (+)/ARN (+) est controversé. Selon plusieurs études, la prévalence de maladies hépatiques, la survie des greffons ainsi que celle des patients à court et à long terme est identique chez les patients VHC (+)/ARN VHC (+) recevant un transplant rénal provenant d'un donneur VHC (+) ou d'un donneur VHC (-).^{72,73,74} Toutefois Bucci et coll. ont récemment rapporté que la survie des patients

et des greffons était significativement inférieure si le donneur était porteur d'anticorps anti-VHC, quel que soit le statut VHC du receveur.⁷⁵

Actuellement, dans les pays autorisant le prélèvement d'organes chez des donneurs anti-VHC (+), il est recommandé de transplanter des reins provenant de donneurs VHC (+) à des receveurs VHC (+) ARN (+).^{76,77} Le risque de cette stratégie est la surinfection du receveur par plusieurs génotypes. Widell et coll. ont montré qu'après la transplantation d'un rein provenant d'un donneur anti-VHC (+) à un receveur anti-VHC (+)/ARN (+), le génotype retrouvé est celui du donneur, ou celui du receveur ou les deux à la fois.⁷⁴ L'impact clinique d'une infection mixte reste inconnu. Toutefois, certains auteurs n'ont pas retrouvé d'effet néfaste à court terme.^{10,74}

■ Conclusion

Après transplantation rénale, la survie des patients et des greffons semble être inférieure chez les transplantés rénaux VHC (+) par rapport aux transplantés rénaux VHC (-). Bien que l'impact du VHC sur l'évolution de la fibrose hépatique après transplantation rénale soit controversé, il semble toutefois qu'elle reste très modérée. Par conséquent, chez les patients ayant des lésions hépatiques importantes une surveillance histologique pourrait être effectuée tous les trois ans. En revanche, en cas de lésions histologiques minimales, une ponction-biopsie hépatique serait réalisée tous les cinq ans. Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace de l'infection par le VHC après transplantation rénale. La ribavirine seule peut être utilisée en cas d'atteinte rénale due au VHC sous réserve d'adapter les doses à la clairance de la créatinine^{76,77} et d'effectuer un monitoring des concentrations sériques. Nous recommandons le traitement de tous les patients hémodialysés chroniques VHC (+)/ARNVHC (+) en attente de greffe rénale quels que soient le génotype et le résultat de la ponction biopsie hépatique. En effet, la clairance du virus après un traitement par interféron- α en hémodialyse, peut être définitive et persister après transplantation rénale malgré un traitement immunosuppresseur important.⁷⁸

Adresse de correspondance :

Pr Lionel Rostaing
Service de néphrologie, dialyse et transplantation
CHU Rangueil
TSA 50032
F-31059 Toulouse Cedex 9
E-mail : rostaing.l@chu-toulouse.fr



Références

1. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
2. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1343-53.

3. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270: 1339-43.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
5. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 608-14.
6. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
7. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Sem Nephrol* 2002; 22: 365-74.
8. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 843-61.
9. Haem J, Berthoux P, Mosnier JF, Grattard F, Cecillon S, Pozzetto B, et al. Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C virus among renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62: 699-700.
10. Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 700-6.
11. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne JM, Pasquier C, Rumeau JL, et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000; 181: 852-8.
12. Roth D, Zucker K, Cirocco R, Burke G, Ciancio G, Esquenazi V, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 886-9.
13. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994; 46: 1255-63.
14. Kamar N, Rostaing L, Boulestin A, Sandres K, Dubois M, Ribes D, et al. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in renal transplant patients with de novo glomerulonephritis. *J Med Virol* 2003; 69: 482-8.
15. Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494-9.
16. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, Cisterne JM, Puel J, Durand D. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69: 991-4.
17. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, Simonetti RG, Fiorentino G, Marino L, et al. Hepatitis C viremia in chronic liver disease: Relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology* 1994; 19: 273-9.
18. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-37.
19. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: Association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998; 28: 756-63.
20. Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, Arnaud C, Duffaut M, Rumeau JL, et al. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients: Correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998; 65: 930-6.
21. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: Longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002; 9: 128-33.
22. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667-70.
23. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
24. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
25. Kliem V, van den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, et al. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-21.
26. Lunel F, Cadranet JF, Rosenheim M, Dorent R, Di-Martino V, Payan C, et al. Hepatitis virus infections in heart transplant recipients: Epidemiology, natural history, characteristics, and impact on survival. *Gastroenterology* 2000; 119: 1064-74.
27. Glicklich D, Kapoian T. Should the hepatitis C positive end-stage renal disease patients be transplanted? *Sem Dial* 1996; 9: 5-8.
28. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: A case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 129-33.
29. Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: Response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998; 66: 1254-8.
30. Roth D, Zucker K, Cirocco R, DeMattos A, Burke GW, Nery J, et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-44.
31. Hestin D, Guillemin F, Castin N, Le Faou A, Champigneulle J, Kessler M. Pretransplant hepatitis C virus infection: A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741-4.
32. Periera BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799-805.
33. Pol S, Garrigue V, Legendre C. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 335: 522; discussion 522-3.
34. Younossi ZM, Braun WE, Protiva DA, Gifford RW, Jr., Straffon RA. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation* 1999; 67: 272-5.
35. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, Bernal G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2455-60.
36. Aroldi A, Lampertico P, Elli A, Lunghi G, Tarantino A, Montagnino G, et al. Long-term evolution of anti-HCV-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 2076-8.
37. Ribes D, Arnaud C, Modesto A, Kamar N, Izopet J, Rostaing L, et al. Effets délétères de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez des patients transplantés rénaux. *Néphrologie* 2001; 22: 168.
38. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
39. Cosio FG, Sedmak DD, Henry ML, Al Haddad C, Falkenhain ME, Elkhammas EA, et al. The high prevalence of severe early posttransplant renal allograft pathology in hepatitis C positive recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1054-9.
40. Corell A, Morales JM, Mandrono A, Munoz MA, Andres A, Fuertes A, et al. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal-transplant rejection. *Lancet* 1995; 346: 1497-8.
41. Pascual J, Crespo M, Mateos ML, Marcen R, Orofino L, Burgos FJ, et al. Reduced severity of acute rejection in hepatitis C virus positive renal allograft recipients: Are milder immunosuppressive regimens advisable? *Transplant Proc* 1998; 30: 1329-30.
42. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 511-5.

43. Cruzado JM, Torras J, Gil-Vernet S, Grinyo JM. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 65-7.
44. Brunkhorst R, Kliem V, Koch KM. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 72: 465-7.
45. Hammoud H, Haem J, Laurent B, Alamartine E, Diab N, Defilippis JP, et al. Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 54-5.
46. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Munoz MA, Andres A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997; 63: 1634-9.
47. Roth D, Ciocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciano A, Burke G, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1676-82.
48. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, Seron D, Carrera M, Bas J, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2469-75.
49. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 650-4.
50. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain ME, Sedmak DD, Ferguson RM. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 752-8.
51. Gallay BJ, Alpers CE, Davis CL, Schultz MF, Johnson RJ. Glomerulonephritis in renal allografts associated with hepatitis C infection: A possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 662-7.
52. Baid S, Pascual M, Williams WW, Jr., Tolkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 146-53.
53. Trimarchi HM, Gonzalez JM, Truong LD, Brennan TS, Barrios R, Suki WN. Focal segmental glomerulosclerosis in a 32-year-old kidney allograft after 7 years without immunosuppression. *Nephron* 1999; 82: 270-3.
54. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998; 79: 2381-91.
55. Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998; 160: 3487-93.
56. Fang SH, Hwang LH, Chen DS, Chiang BL. Ribavirin enhancement of hepatitis C virus core antigen-specific type 1 T helper cell response correlates with the increased IL-12 level. *J Hepatol* 2000; 33: 791-8.
57. 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.
58. Thervet E, Pol S, Legendre C, Gagnadoux MF, Cavalcanti R, Kreis H. Low-dose recombinant leukocyte interferon-alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients. A pilot study. *Transplantation* 1994; 58: 625-8.
59. Hanafusa T, Ichikawa Y, Yazawa K, Kishikawa H, Fukunishi T, Kanai T, et al. Hepatitis C virus infection in kidney transplantation and a pilot study of the effects of interferon-alpha therapy. *Transplant Proc* 1998; 30: 122-4.
60. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N, Simizu T, Oshima T, Noguchi S, et al. Effect of interferon-alfa treatment in renal transplant recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1998; 30: 3270-2.
61. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, Chung R, Williams WW, Auchincloss H, et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003; 3: 74-8.
62. Garnier JL, Chevallier P, Dubernard JM, Trepo C, Touraine JL, Chossegros P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29: 783.
63. Kamar N, Sandres-Saune K, Selves J, Ribes D, Cointault O, Durand D, et al. Long-term ribavirin therapy in hepatitis C virus positive renal transplant patients: Effects upon renal function and liver histology. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 184-92.
64. Cattral MS, Hemming AW, Wanless IR, Al Ashgar H, Krajden M, Lilly L, et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1277-80.
65. Pham HP, Feray C, Samuel D, Gigou M, Azoulay D, Paradis V, et al. Effects of ribavirin on hepatitis C-associated nephrotic syndrome in four liver transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54: 1311-9.
66. Yagura M, Harada H. Treatment of chronic hepatitis C patients with amantadine. *J Gastroenterol* 2001; 36: 759-63.
67. Zilly M, Lingenauber C, Desch S, Vath T, Klinker H, Langmann P. Triple antiviral re-therapy for chronic hepatitis C with interferon- alpha, ribavirin and amantadine in nonresponders to interferon-alpha and ribavirin. *Eur J Med Res* 2002; 7: 149-54.
68. Kamar N, Rostaing L, Sauné-Sandres K, Ribes D, Durand D, Izopet J. Amantadine therapy in renal transplant patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Virol (soumis)*.
69. Natov SN, Pereira BJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 2: hepatitis C virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124-31.
70. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-60.
71. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327: 910-5.
72. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andres A, Colina F, Fuertes A, et al. Replantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-40.
73. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, Sasaki TM, Currier CB, Jr., Grandas O, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-7.
74. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-7.
75. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Peters TG, et al. Donor hepatitis C seropositivity: Clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2974-82.
76. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: A population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 701-8.
77. Kamar N, Chatelut E, et al. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: Evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 140-6.
78. Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sauné-Sandres K, Izopet J, Durand D, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.

Date de soumission : mars 2003 Date d'acceptation : septembre 2003