

# Complications infectieuses chez le transplanté hépatique

## Infectious complications in liver transplant recipients

C. Camus

Reçu le 31 décembre 2013 ; accepté le 10 mars 2014  
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** Les complications infectieuses après transplantation hépatique sont fréquentes et mettent assez souvent le pronostic vital en jeu à court ou même long terme. Le risque est inhérent à l'état d'hépatopathie chronique très avancée, à la chirurgie abdominale lourde et au traitement immunosuppresseur postopératoire et à vie. Les infections bactériennes sont dominées par les infections intra-abdominales, elles-mêmes sous-tendues par des complications chirurgicales, biliaires et vasculaires, mais aussi par les infections respiratoires et hémotogènes, surtout dans les six premiers mois. Le risque d'infection fongique invasive est particulièrement élevé. La prophylaxie ciblée ou universelle, ou des mesures préemptives de prévention, ont permis de réduire considérablement certaines étiologies d'infections, en particulier celles dues à *Candida*, à *P. jirovecii* et au cytomégalovirus. Par contre, le diagnostic d'aspergillose invasive reste difficile et la mortalité est élevée. Chez les patients porteurs de l'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (VHC), la récurrence sur le greffon, universelle après transplantation hépatique en l'absence de traitement préalable, est associée au développement rapide d'une cirrhose, de mauvais pronostic à long terme. Elle représente la complication infectieuse la plus fréquente à long terme. Elle est encore peu accessible au traitement, avec un faible taux de réponse virologique soutenu et une mauvaise tolérance. La perspective prochaine des antiviraux directs anti-VHC tels que les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de polymérase ou d'autres protéines non structurales du VHC va constituer une étape nouvelle dans le traitement de la récurrence du VHC après transplantation hépatique.

**Mots clés** Transplantation hépatique · Infection · Complication · Postopératoire

---

C. Camus (✉)  
Service de maladies infectieuses et réanimation médicale,  
hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux,  
F-35033 Rennes cedex  
e-mail : christophe.camus@chu-rennes.fr

Centre d'investigation clinique CIC-P INSERM 0203,  
Université de Rennes 1, F-35000 Rennes

**Abstract** Infectious complications after liver transplantation are common and may be life-threatening in the short and even long terms. The risk is related to the underlying end-stage liver disease, major abdominal surgery, and immunosuppressive therapy administered in the postoperative period and further for the whole patient's life. Bacterial infections are dominated by intra-abdominal infections, which mostly start by biliary and vascular surgical complications as well as respiratory and bloodstream infections, especially during the first six months. The risk of invasive fungal infection is particularly high. Targeted or universal prophylaxis or pre-emptive measures have significantly reduced the risk of several infections including *Candida*, *P. jirovecii*, and cytomegalovirus infections. In contrast, diagnosis of invasive aspergillosis remains difficult and its subsequent mortality high. In hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid carriers, the systematic HCV recurrence on the graft after liver transplantation in the absence of prior therapy is associated with cirrhosis development and long-term poor outcome. It represents the most common long-term infectious complication. Efficiency of the available treatments is limited due to the low rate of sustained viral response and poor tolerance. The perspective of direct HCV antivirals including inhibitors of protease, polymerase, and other non-structural HCV proteins represents a major step in the treatment of HCV recurrence after liver transplantation.

**Keywords** Liver transplantation · Infection · Complication · Postoperative

## Introduction

Malgré les progrès de la transplantation hépatique (TH) orthotopique, l'infection reste une complication majeure de la greffe hépatique. Il a été estimé que 80 % des receveurs développent au moins une infection dans l'année post-greffe [1]. Alors que l'infection a été associée à 80 % des décès il y a 25 ans, la mortalité liée à l'infection a progressivement

diminué, pour devenir inférieure à 10 % vers le milieu des années 1990 [2]. À partir des années 2000, le score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), qui traduit la gravité de l'insuffisance hépatique, a été utilisé pour prioriser les candidats à la TH, les patients au score le plus élevé recevant un greffon plus précocement. Une étude rétrospective réalisée dans un centre unique, et comparant le devenir des patients inscrits sur liste sur deux périodes, la première avant et la seconde après la prise en compte du MELD pour l'inscription (depuis le 6 mars 2007), a retrouvé un score MELD plus élevé (21,7±9,2 vs. 18,3±8,6 ;  $P < 0,001$ ), associé à un taux plus élevé de complications infectieuses (35 % vs. 24 %), au cours de la deuxième période [3]. Un score MELD à 20-30 et surtout  $\geq 30$  était associé à un risque plus élevé d'IFI dans leur ensemble [4].

### Évaluation du receveur

Parmi les facteurs préopératoires prédisposant à l'infection après chirurgie figurent les infections préalables chez le receveur, qui, si elles sont méconnues avant le greffe, peuvent se réactiver à la faveur du traitement immunosuppresseur (IS) postopératoire [5]. Parmi les infections susceptibles de contre-indiquer la transplantation figurent surtout les infections fongiques invasives (IFI) à *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii* et *Candida* sp., qui, en l'absence de diagnostic et de traitement adéquat, compromettraient à court terme la TH. Ces situations concernent en particulier les candidats traités par corticoïdes pour une maladie auto-immune ou une hépatite alcoolique aiguë en attente de greffe, ou ceux déjà greffés d'organe.

Parmi les infections bactériennes à rechercher, la tuberculose occupe une place particulière. Les réactions cutanées tuberculoniques et les tests de détection de la production d'interféron- $\gamma$  peuvent être utiles au diagnostic de tuberculose latente malgré l'hyporéactivité fréquente chez les cirrhotiques en attente de TH. L'histoire individualisée pour chaque patient d'exposition à la tuberculose et l'existence de séquelles de tuberculose pulmonaire sur la radiographie de thorax ou le scanner plaident pour une prophylaxie anti-tuberculeuse [6].

Des tests sérologiques pour dépister nombre de virus sont effectués en routine chez les receveurs. La recherche du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est systématique mais ne constitue plus une contre-indication à la TH, notamment en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou par le virus de l'hépatite C (VHC). Tous les virus du groupe herpès sont susceptibles de réactivation après la transplantation, mais la réplication du cytomégalovirus (CMV) représente le phénomène le plus commun. L'infection par le VHC, responsable d'une cirrhose avec ou sans carcinome hépatocellulaire, constitue une indication fréquente de TH. Comme le VHC n'est pas éradiqué au

moment de la transplantation chez bon nombre de receveurs, la réinfection du greffon après TH est universelle chez eux, avec pour conséquences l'apparition rapide d'une fibrose puis d'une cirrhose. Les stratégies pour le traitement de la récurrence du VHC post-transplantation seront abordées plus loin.

### Infections transmises par le donneur

Il s'agit le plus souvent d'infections virales. La transmission du VIH et du VHC à partir d'un don d'organes à différents receveurs (rein, foie, cœur) a été documentée [7] mais le risque peut être considéré comme nul si on ajoute la détection de l'acide ribonucléique (ARN) à la sérologie pour les donneurs à risque [8]. La transmission du CMV, en cas de sérologie positive chez le donneur et négative chez le receveur (D+R-), s'est traduit historiquement par 77 % d'infection et 61 % de maladie à CMV en l'absence de prophylaxie [9]. La primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) est plus rare et concerne surtout la TH pédiatrique. Les greffons issus de donneurs présentant un anticorps anti-HBc de façon isolée ou associés à l'anticorps anti-HBs, ou un anticorps anti-VHC, sont susceptibles de transmettre ces virus aux receveurs. Ces greffons sont cependant utilisables avec l'accord des receveurs dans le cadre des greffes dérogatoires.

### Délai de survenue des infections

On a eu souvent tendance à classer les infections après transplantation d'organes selon le délai de survenue après la greffe : ainsi, ont été distinguées les infections survenant avant un mois, entre un et six mois, et après six mois [2,5] (Tableau 1). Sur la période précoce ( $< 1$  mois), les infections « opportunistes » sont en général absentes, le plein effet du traitement IS apparaissant plus tard. Les infections qui surviennent en réanimation ou au cours du premier séjour hospitalier sont souvent des pneumonies liées à l'intubation, à l'inhalation ou à d'autres facteurs respiratoires, des infections sur cathéter, des infections intra-abdominales (favorisées par les complications biliaires ou vasculaires), des infections de paroi ou l'infection digestive à *Clostridium difficile*. Les infections à bactéries multirésistantes sont fréquentes (staphylocoques dorés méticilline-résistants, entérocoques résistants à la vancomycine, bacilles gram négatif [BGN] produisant une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE)) [10-12]. Les IFI surviennent plus précocement après TH qu'après transplantation d'autres organes, en particulier pour *Candida* et *Aspergillus*. Les infections intermédiaires (1-6 mois), sont surtout représentées par la réplication du CMV, la pneumonie à *P. jirovecii* en l'absence de prévention, les infections liées à d'autres virus du groupe herpès moins graves (*herpes simplex virus* [HSV] types 1 et 2, virus varicelle-zona), des cas plus rares de réactivation de

tuberculose, et spécifiquement des infections biliaires, qui peuvent être dues à l'existence d'une sténose anastomotique cholédococholédocienne ou biliodigestive. Après le 6<sup>e</sup> mois, les infections sont plus diversifiées et comportent des infections assez similaires à celles rencontrées chez les patients immunocompétents (pneumonies communautaires, infections urinaires, zona), d'autres touchant le système nerveux central, les infections tardives à CMV, et surtout, la récurrence du VHC. Toutefois, la ré-hospitalisation fréquente des transplantés hépatiques pour la gestion des complications chirurgicales, ou de certains épisodes de rejet, vient modifier ce schéma traditionnel.

### Facteurs de risque des infections en général

L'état de santé du patient et l'urgence de la transplantation influent sur le type et la sévérité des infections postopératoires. Parmi les comorbidités préalables, l'insuffisance rénale (hémodialyse), l'existence d'une insuffisance hépatique aiguë nécessitant la TH en super-urgence, la malnutrition, un score MELD élevé, le diabète, sont autant de facteurs prédisposants. La sarcopénie, évaluée par la surface des poas au niveau de L3, a également été associée à une plus grande fréquence des infections totales et des infections bac-

tériennes [13]. Les patients ont pu être colonisés au cours d'hospitalisations préalables à la transplantation par des bactéries multirésistantes, *Aspergillus* ou *Candida*. L'atteinte de l'intégrité du tractus digestif et biliaire par la chirurgie, l'existence de brèches anastomotiques, de lésions de thromboses vasculaires, de tissus dévitalisés et d'épanchements postopératoires augmentent le risque d'infection, notamment intra-abdominale. La durée de la chirurgie, le temps d'ischémie froide ou d'ischémie chaude et l'importance des transfusions peropératoires représentent des facteurs de risque supplémentaires [14]. La durée de séjour en réanimation et des dispositifs invasifs, ainsi que l'institution du traitement IS représentent les principaux facteurs de risques postopératoires. L'immunosuppression associée en règle générale un inhibiteur de la calcineurine (ICN) (tacrolimus ou ciclosporine), le mycophénolate et les corticostéroïdes. L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine peut être différée, si on utilise une induction par anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2 (basiliximab). Même si les corticostéroïdes sont utilisés à faible dose et pendant une durée limitée (six mois), l'association des différents IS affecte profondément l'immunité, avec cependant une grande variabilité interindividuelle. Le mycophénolate possède une activité anti-lymphoproliférative et peut également entraîner une

**Tableau 1** Infections les plus usuelles classées selon le délai après la greffe

Premier mois	Un à six mois	Après six mois
<i>Complications postopératoires</i>	<i>Maladies opportunistes</i>	<i>Infections communautaires classiques</i>
Infection du greffon par contamination du liquide de conservation	Infection à CMV	Pneumopathies
Infection de cicatrice	Infection à HSV, VZV et autres virus herpes	Infections urinaires
Angiocholite	Pneumopathie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> en l'absence de prophylaxie	<i>Infections tardives à CMV</i>
Infection du site opératoire	Cryptococcose en l'absence de prophylaxie	<i>Récidive VHC</i>
Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou non	par fluconazole	<i>Infection à VHE</i>
Infections hématogènes liées aux cathéters	Tuberculose	
Infections dues à des bactéries multirésistantes (SARM, BGN BLSE, ERV)	<i>Récidive VHC</i>	
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	<i>Complications chirurgicales</i>	
<i>Infections transmises par le donneur (rares)</i>	Biliome infecté par complication au niveau des anastomoses biliaires ou thrombose artérielle	
Rhabdovirus, West Nile, VIH		
<i>Infections dues à une colonisation préalable du receveur</i>		
Candidose invasive		
Aspergillose invasive		
Infection à BGN multirésistant		

SARM : staphylocoque doré méticilline-résistant ; BGN : bacille gram négatif ; BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi ; ERV : entérocoque résistant à la vancomycine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CMV : cytomegalovirus ; HSV : *Herpes simplex virus* ; VZV : virus varicelle zona ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E

neutropénie, augmentant alors le risque infectieux. Selon le délai, l'étiologie et la gravité de l'infection, une réduction du traitement IS est décidée au cas par cas.

Dans la suite de cette revue, les infections les plus communes après TH chez l'adulte seront envisagées selon le spectre et les aspects d'épidémiologie et de prévention abordés au fur et à mesure.

## Les infections bactériennes

### Les infections selon le site

Les taux bruts d'infection bactérienne après TH ont varié entre 33 % et 68 % selon les définitions utilisées, la sévérité de la maladie sous-jacente, le nombre de transplantations, la prophylaxie utilisée, la technique chirurgicale et les traitements IS.

### Les infections intra-abdominales (IIA)

Elles représentent la majorité des infections bactériennes localisées, et ont été rapportées chez 30-50 % des transplantés hépatiques. Il s'agit souvent de péritonites, d'abcès péri- et intra-hépatiques et d'infections biliaires. Dans une étude monocentrique, Reid et al. rapportent une IIA chez 40 % des receveurs [15]. Dans cette étude, *Enterococcus* sp. représentait 26 % des microorganismes isolés en culture. La fièvre était présente dans seulement 34 % des cas et une hyperleucocytose dans 53 % des cas. L'IIA était significativement associée à l'existence d'une ascite pré-TH, la dialyse post-greffe, et à l'existence d'une complication chirurgicale post-opératoire. Les complications biliaires anastomotiques, une obstruction biliaire ou la simple présence d'un drainage biliaire (drain de Kehr ou d'Escat) prédisposent les patients aux IIA. Fait remarquable, les patients ayant une anastomose cholédococholédocienne ne présentent pas en général de microorganisme dans la bile provenant du drain en postopératoire immédiat. Les principales complications infectieuses sont liées à l'apparition d'une obstruction de l'anastomose par sténose. Chez les patients qui ont une anastomose bilio-digestive sur une anse en Y, un reflux de microorganismes peut entraîner une cholangite. L'ischémie des voies biliaires, due à une sténose ou plus souvent à une thrombose complète de l'artère hépatique peut être la source d'infection biliaire (cholangite ischémique). Sa manifestation la plus grave est le bilome infecté au niveau du greffon. Il survient lors de la première année de greffe et l'incidence peut atteindre 11 % [16]. Cette complication est le plus souvent liée à l'existence d'une thrombose artérielle complète [17,18], et plus rarement, à un dysfonctionnement d'une anastomose bilio-digestive [16]. La prise en charge est complexe, combinant

le drainage radiologique des collections infectées, une antibiothérapie adaptée et le plus souvent la retransplantation.

Une IIA située au niveau du greffon hépatique peut survenir suite à la contamination bactérienne du liquide de conservation du greffon. Dans l'étude d'Audet et al., portant sur 67 receveurs avec pathogène retrouvé en culture du liquide de conservation, 11 patients (16,4 %) ont développé une infection due au même germe. Il s'agissait de staphylocoques à coagulase négative (n=4), de streptocoques (n=3) et de BGN (n=4). Pour cinq cas, le diagnostic de l'infection a été confirmé par des cultures de bile, d'ascite, de prélèvements profonds opératoires ou de sang [19]. Dans une autre étude, 9,5 % des liquides de conservation ont été trouvés positifs pour  $\geq 1$  microorganisme [20]. Sur les 45 receveurs avec liquide de conservation positif, 8 (18 %) ont développé une infection systémique (bactériémie ou IIA) due à une entérobactérie (n=5), *Candida* (n=2) et entérocoque (n=1). Quatre des huit patients ayant développé une infection systémique sont décédés (50 %) contre trois parmi les 37 (8 %) qui n'avaient pas développé d'infection liée au liquide de préservation contaminé ( $P < 0,05$ ). Surtout, l'infection est survenue moins fréquemment lorsque les patients ont reçu un traitement antibactérien actif sur le germe isolé du liquide de conservation (3,8 %) que dans le cas contraire (41 %,  $P < 0,005$ ) [20]. Ces données soulignent l'importance d'initier un traitement antibiotique préemptif précoce lorsque la culture du liquide de conservation est positive pour un microorganisme pathogène.

### Les pneumonies

Les transplantés hépatiques accumulent les facteurs de risque de pneumonie tels qu'une encéphalopathie, l'intubation prolongée, un œdème pulmonaire alvéolaire, la transfusion de grandes quantités de produits sanguins, la dysfonction diaphragmatique et la douleur postopératoire gênant le drainage des sécrétions. Dans une étude prospective réalisée à l'hôpital Beaujon entre 2006 et 2008, 23/148 transplantés (15,5 %) ont développé une pneumonie précoce (dans les six jours de l'admission en réanimation après TH). La durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation étaient plus longues chez les patients ayant développé une pneumonie, mais la mortalité n'était pas significativement différente de celle des autres patients. Soixante et un pourcents des microorganismes étaient des BGN et 19,4 % étaient des staphylocoques dorés méticilline-résistants [21].

### Les infections hématogènes (IH)

L'incidence des IH survenant la première année après greffe hépatique a été estimée autour de 30 % [22]. Dans l'étude de Bert et al., 93 % des épisodes étaient bactériens, surtout BGN et staphylocoque doré, et la répartition selon le délai

était la suivante : 39 % dans les dix premiers jours, 28 % entre 11 et 30 jours, 17 % d'un à trois mois et 16 % après trois mois. L'origine était intra-abdominale (28 %), notamment pour les infections précoces, mais aussi liées aux cathéters veineux (15 %) alors que l'origine biliaire était plus rare (8 %). La source était inconnue dans 27 % des cas. Fait notable, la mortalité à un an était significativement plus élevée pour les patients développant une IH dans le premier mois ( $P < 0,001$ ) mais pas pour ceux développant une IH plus tardive ( $P = 0,46$ ). Pendant toute la durée de l'étude (1997-2007), il n'y a pas eu de modification temporelle significative de l'incidence ni du spectre des IH [22].

### Infections dues à des bactéries intracellulaires

Certaines infections bactériennes, plutôt tardives, traduisent habituellement un déficit de l'immunité cellulaire. Les infections à *Listeria* sont rares [23]. Cette faible incidence peut s'expliquer par la prophylaxie répandue par cotrimoxazole. L'infection a pour source le tube digestif, suivant l'ingestion d'aliments contaminés. Les manifestations sont très variables (endocardite, péritonite, hépatite, orchite) mais une bactériémie est le plus souvent présente. Rare après TH, la fréquence de l'infection à *Nocardia* en transplantation d'organes varie de 0,7 à 3 % [24]. Elle peut donner une atteinte disséminée, pulmonaire, cérébrale ou osseuse. Exceptionnellement, *Rhodococcus equi* est responsable d'infections sous-cutanées, pulmonaires ou osseuses [25]. Les autres bactéries intracellulaires impliquées dans les infections après TH incluent *Legionella* sp., *Bartonella henselae*, et *Mycoplasma hominis* [26].

Des taux de 0,47 à 2,3 % de tuberculose active ont été rapportés chez les patients transplantés hépatiques adultes [6]. La tuberculose survient la première année après TH dans  $\approx 80$  % des cas, avec un délai médian de quatre mois, et correspond à une réactivation de la maladie dans la majorité des cas. Les localisations extrapulmonaires de la tuberculose surviennent plus fréquemment chez les greffés par comparaison aux sujets normaux. Les localisations extrapulmonaires sont présentes dans 67 % des cas et une atteinte de plusieurs organes dans 27 % des cas [27]. La mortalité à court terme atteint 31 %. Comparés à la population générale, les greffés hépatiques ont un risque de décès multiplié par quatre en cas de tuberculose active. Le traitement reste mal codifié après TH. La rifampicine induit un effondrement des concentrations sanguines de ciclosporine et de tacrolimus, et aussi une diminution des concentrations des autres IS, augmentant le risque de rejet. La rifabutine peut être utilisée, mais elle réduit tout de même les concentrations des inhibiteurs de la calcineurine. Les chances de succès sont plus élevées si au moins trois antituberculeux sont utilisés et en l'absence d'un épisode de rejet aigu cellulaire sous traitement [27]. En l'absence de rifampicine, l'association d'iso-

niazide, éthambutol, pyrazinamide, et/ou une fluoroquinolone sont des alternatives possibles. La prophylaxie par l'isoniazide en cas de tuberculose latente, pour une durée de 9 à 12 mois, est efficace et associée à une d'hépatotoxicité minimale (6 %) et une mortalité nulle.

### Les infections fongiques

La TH comporte un risque d'IFI supérieur aux autres transplantations d'organes. Dans les grandes séries historiques l'incidence des IFI s'est située entre 20 % et 50 % [14,28-30]. Avec l'utilisation de la prophylaxie antifongique ou des traitements préemptifs, l'incidence a été réduite à 4-10 % globalement. Cependant, les taux varient largement d'une étude à l'autre, dépendant des définitions utilisées, de la durée de surveillance, et des stratégies de prévention. Récemment, le réseau de surveillance TRANSNET (*Transplant-Associated Infection Surveillance Network*) a rapporté un taux d'incidence cumulée d'IFI à un an de 4,7 % [31]. A contrario, dans une étude récente sur un centre unique, le taux d'IFI probables ou certaines a atteint 28 % [4].

### Les candidoses invasives

Elles représentent environ 80 % des IFI en TH. Elles sont favorisées par la colonisation digestive préalable à *Candida*. En elle-même, la chirurgie de TH favorise les translocations fongiques du tractus gastro-intestinal colonisé. Les facteurs de risque traditionnels sont constitués par la TH en urgence, la sévérité de la cirrhose sous-jacente avec en particulier l'existence d'une hypo-albuminémie, d'une insuffisance rénale pré-greffe, un score MELD élevé, l'existence d'une anastomose biliodigestive, l'importance de la transfusion de produits sanguins peropératoires, et enfin la survenue d'une dysfonction de greffon sévère précoce ou une ré-intervention précoce. La prophylaxie des infections spontanées du liquide d'ascite par fluoroquinolone, la dialyse post-transplantation ainsi que la retransplantation sont des facteurs plus récemment identifiés [32]. La CI peut se manifester comme une infection du site opératoire, une œsophagite, une infection intra-abdominale (avec atteinte splénique, hépatique, biliaire, péritonite ou abcès intra-abdominal), une candidurie ou une infection liée à un cathéter. Par rapport aux autres transplantations d'organes, les candidoses se singularisent par la fréquence des infections intra-abdominales. Le diagnostic différentiel entre CI et colonisation à *Candida* peut être difficile. Le diagnostic repose sur la réalisation d'hémocultures multiples, de biopsies pour histologie et de prélèvements par radiologie interventionnelle. L'intérêt diagnostique du (1-3) $\beta$ -D-Glucan après TH doit être mieux évalué. L'incidence des candidémies a été estimée à 3,7 pour 1000 admissions et par an [33] ou 2,5 %



des patients dans une autre étude (Saliba et al., durée moyenne de survie  $44 \pm 30$  mois) [4]. Le bénéfice de la prophylaxie dans la prévention des infections à *Candida* a été bien démontré, en particulier pour les patients présentant les facteurs de risque énumérés plus haut. La molécule dont l'effet a été le mieux évalué est le fluconazole à la dose de 400 mg/j [34,35]. D'autres molécules peuvent également être utilisées telles que la caspofongine, la micafongine ou une forme lipidique d'amphotéricine B.

### L'aspergillose invasive

Elle représente environ 10 % des IFI en TH, l'incidence variant de 1 à 8 % selon les centres [36]. L'aspergillose invasive survient dans les deux à six semaines après la transplantation le plus souvent, et les formes plus tardives ont tendance à disparaître. *Aspergillus fumigatus* représente l'espèce prédominante bien qu'*Aspergillus flavus*, *terreus* et *niger* puissent être en cause. Le microorganisme se trouve dans des systèmes de ventilation et de distribution d'eau. Les spores sont inhalées et *Aspergillus* colonise l'arbre respiratoire des patients transplantés. L'isolement d'*Aspergillus* d'un site respiratoire profond a une très bonne valeur prédictive positive pour l'infection invasive. Les facteurs de risques notables sont représentés par la retransplantation et le recours à la dialyse après TH. L'infection à CMV a été également significativement associée à l'aspergillose invasive tardive [37]. L'infection se manifeste souvent par une atteinte pulmonaire, mais elle est disséminée à un ou plusieurs organes extrapulmonaires dans 50 à 60 % des cas [36]. La deuxième atteinte viscérale par ordre de fréquence est le système nerveux central. Dans l'atteinte pulmonaire, des aspects radiologiques typiques au scanner ont été rapportés : il s'agit de masses (36 %) ou de nodules (64 %) avec signe du halo fréquent (80 %), cavitation, signe du croissant (20 %) ou aspect en « arbre à bourgeons » (12 %) [38]. Malheureusement, pour les patients admis en réanimation, le signe du halo est souvent inconstant et non spécifique. L'excavation des lésions nodulaires est tardive, certains patients présentent uniquement des zones de condensation hétérogène avec ou sans bronchogramme aérien et sans cavitation, associées à des épanchements pleuraux. Les infections du site opératoire sont devenues rares [30,36,39]. Le diagnostic d'aspergillose invasive repose sur la mise en évidence d'*Aspergillus* ou de filaments mycéliens évocateurs sur une ponction profonde, un lavage alvéolaire, ou un prélèvement tissulaire avec analyse histologique. L'antigène galactomannane dans le sang a été utilisé à titre diagnostique [40,41]. Au seuil de 0,5, la valeur prédictive en TH a été évaluée à 71 % [42]. L'élévation de l'antigène galactomannane dans le sang, en l'absence d'aspergillose avérée a été rapportée à l'utilisation de certains antibiotiques de la famille des pénicillines comme l'amoxicilline, amoxicilline/clavula-

nate et pipéracilline/tazobactam [43]. La détection de l'antigène galactomannane dans le lavage alvéolaire est également utilisée. Sa valeur diagnostique n'a pas été étudiée en TH mais la valeur prédictive positive a été estimée à 79 % chez les patients de réanimation [44]. Le traitement de l'aspergillose invasive repose sur l'utilisation du voriconazole en première intention. La concentration sanguine des ICN doit être particulièrement surveillée car le voriconazole inhibe puissamment le métabolisme de ces IS, en particulier celui du tacrolimus. Le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole est plutôt indiqué du fait de la grande variabilité des concentrations en TH [45]. Les concentrations plasmatiques considérées comme thérapeutiques et peu toxiques se situent habituellement entre 1,5 et 5 mg/l. Globalement, la mortalité de l'aspergillose invasive peut atteindre 85 % en cas de diagnostic tardif [36].

### Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

La TH comporte un risque certain de pneumonie à *P. jirovecii* [46] variable selon les centres, avec un taux d'attaque de 3-11 %, bien que des taux plus bas (1 %) aient été rapportés en l'absence de prophylaxie [47], et une mortalité >50 %. La prophylaxie par cotrimoxazole est largement répandue, sans qu'il y ait de consensus absolu, et il est difficile de définir les facteurs de risque à l'heure actuelle. Cette prophylaxie s'est montrée efficace en cas d'incidence élevée [48]. De plus, le cotrimoxazole a en théorie une action préventive sur d'autres infections (bactériennes ou à *Toxoplasma*).

### Autres infections fongiques

L'incidence moyenne de l'infection à cryptocoque est de 2,4 % en TH (0,3 % à 6 %) [49,50]. Elle peut se présenter comme une fongémie, une pneumonie, ou encore comme une méningite au-delà de trois mois après la TH. La cryptococcose précoce est devenue rare, en partie du fait de l'utilisation large de la prophylaxie par fluconazole chez les patients graves. Des infections dues à d'autres champignons filamenteux (*Fusarium*, *Mucor*) ont été rapportées.

## Les infections virales

### Le cytomégalovirus

Historiquement, le CMV a représenté le virus le plus commun après TH avec une incidence de 30 % à 78 % en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur, en l'absence de prévention. Comme chez d'autres patients immunodéprimés, les effets directs du CMV ont été classés en CMV-syndrome (fièvre avec anomalie hématologique) et atteintes tissulaires (gastro-intestinale, hépatite, rétinite,

système nerveux central). Les pneumonies sont plus rares mais graves. Il a été estimé que 18 à 29 % des patients développeraient une maladie à CMV en l'absence de prophylaxie, ces proportions atteignant 65 % en cas de statut sérologique D+R- [51]. Cette incidence a été nettement réduite par la prophylaxie par ganciclovir ou valganciclovir à moins de 30 % chez les sujets D+R- et moins de 10 % chez les patients R+. De plus, le CMV possède des effets indirects [51]. Il est susceptible d'augmenter le risque de rejet aigu cellulaire et de rejet chronique, et a été associé à une incidence accrue de thrombose vasculaire et artérielle hépatique. Les effets immunomodulateurs du CMV favorisent des infections secondaires bactériennes, fongiques ou virales. Les facteurs de risque sont représentés par l'absence d'immunité spécifique du CMV préexistante (statut sérologique D+R-), l'immunodéficience liée au traitement IS, certains déficits génétiques de l'hôte (polymorphisme des récepteurs *Toll-like 2*) [51]. Également, le rejet aigu cellulaire constitue un puissant inducteur de la réactivation du CMV. La meilleure stratégie de prévention reste un sujet débattu. La prophylaxie universelle (pour tous les receveurs sauf ceux de statut sérologique D-R-) s'est révélée efficace en réduisant l'infection, la maladie à CMV, et la mortalité globale [52]. La prophylaxie, d'une durée de 90-100 jours, a utilisé initialement le ganciclovir oral, puis le valganciclovir. Cependant, des études ont souligné la fréquence des maladies tardives à CMV après prophylaxie, ainsi qu'une plus grande fréquence d'infections tissulaires tardives après prophylaxie par valganciclovir versus ganciclovir oral chez les greffés hépatiques de statut D+R- [53,54]. De plus, il a été montré que la maladie tardive à CMV augmentait de façon significative le risque de décès à un an [55]. Finalement, une stratégie préemptive a été proposée comme alternative à la prophylaxie chez les sujets à risque, y compris chez les sujets D+R- [56]. Elle consiste à réaliser de façon séquentielle, hebdomadaire, une mesure quantitative de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du CMV dans le plasma ou le sang total. Les patients sont traités (dose curative) dès le premier résultat positif. Le traitement est généralement arrêté lorsque deux prélèvements à une semaine d'intervalle reviennent indétectables [57]. Dans cette stratégie, on est conduit à administrer un traitement curatif en l'absence de réplication symptomatique. Un second épisode de réplication virale, qui peut survenir notamment chez les sujets D+R-, doit être traité selon les mêmes modalités. L'efficacité de la stratégie préemptive en transplantation d'organes a également été montrée [58]. La résistance du CMV aux antiviraux a été rarement rapportée en TH, le principal facteur semblant être le statut sérologique D+R- [59]. On ignore si la stratégie préemptive augmente le risque en TH. Parmi les autres antiviraux disponibles, le maribavir en prophylaxie à la dose de 200 mg/j n'a pas montré son efficacité par comparaison au ganciclovir oral chez les sujets D+R- [60].

## Les autres virus du groupe herpès

Une réactivation de l'herpès (HSV1/2) peut survenir chez 30-40 % des receveurs en l'absence de prophylaxie dans le premier mois ([14,61]. Comme le ganciclovir est actif sur l'herpès, les différentes stratégies de prévention du CMV ont considérablement réduit l'importance de l'infection herpétique. Un zona survient chez 5-10 % des receveurs séropositifs pour le VZV. Bien qu'un traitement initial par aciclovir intraveineux ait été recommandé, le recours au valaciclovir à dose élevée permet le plus souvent un traitement ambulatoire. L'*Herpes virus* humain type 6 (HHV6) a été associé à la survenue de fièvre, d'éruptions cutanées, d'hépatite, de myélosuppression, de pneumonie et de méningo-encéphalite. Cependant, le plus souvent, la signification de la réplication de ce virus est inconnue [62]. HHV6 est sensible aux ganciclovir, foscarnet et cidofovir, mais pas à l'aciclovir.

## La récurrence du VHC

Tous les patients chez qui l'ARN du VHC est détectable au moment de la TH vont présenter une réinfection du greffon. Chez les patients rendus indétectables sous traitement au moment de la TH, un taux de récurrence allant jusqu'à 50 % a été rapporté [63]. Dans les cinq ans suivant la réinfection, 20-50 % vont développer une cirrhose dont l'évolution est sévère, puisqu'une décompensation survient dans l'année suivant le diagnostic chez 40 % des patients. Dans ce cas, la retransplantation est la seule option thérapeutique envisageable pour les patients arrivés à ce stade. Chez certains patients, la récurrence du VHC se manifeste par une hépatite cholestatique fibrosante caractérisée par une charge virale VHC très élevée, et histologiquement, par une fibrose dense portale et péri-sinusoïdale, une prolifération ductulaire, et une cholestase associée à un infiltrat modéré par des cellules mononucléées. Cette forme de récurrence est de particulièrement mauvais pronostic. Les facteurs de risque de récurrence sont représentés par une charge virale VHC élevée au moment de la transplantation, mais surtout par des facteurs touchant le donneur tels que l'âge et la stéatose du greffon, ou par d'autres infections virales post-TH (HHV6, CMV). On encourage de plus en plus la réinstitution d'un traitement antiviral C à un stade de fibrose et d'activité inflammatoire peu évoluées [64]. Jusqu'à présent, l'association interféron pégylé/ribavirine a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue dans seulement 30 % des cas. La réponse virologique précoce complète semble être le principal facteur prédictif de réponse virologique soutenue. Plus récemment, l'utilisation de trithérapie incluant des antiviraux directs (inhibiteurs de la protéase du VHC : bocéprévir, télaprévir) ont permis d'obtenir une réponse virologique complète précoce chez 70 % des patients [65]. Néanmoins l'utilisation de ces antiviraux est limitée par leur toxicité et l'élévation des

concentrations sanguines d'ICN due à l'effet d'inhibition du cytochrome P450 métabolisant les inhibiteurs de la calcineurine. De nouveaux antiviraux directs, non encore évalués après TH, en l'absence d'interféron et d'anti-protéase, ont donné des résultats très prometteurs : sofosbuvir+ribavirine (pour les patients de génotypes 2 et 3), permettant d'obtenir ~70 % de réponse virologique soutenue [66], sofosbuvir+daclatasvir (génotypes 1, 2, 3) et sofosbuvir/lédipasvir ±ribavirine (génotype 1) donnant des taux de réponse virologique soutenue >90 % [67,68]. Dans le traitement du VHC après TH, l'utilisation de la ciclosporine par rapport au tacrolimus comme IS a été préférée, du fait de l'activité antivirale in vitro de la ciclosporine A qui inhibe la fibrogenèse et l'apoptose hépatocytaire. Cependant, les différences dans le taux de réponse virologique soutenue entre ciclosporine et tacrolimus semblent marginales (39 % vs 35 %) [69].

## Les autres virus hépatiques

### Le VHB

La réplication du VHB est maintenant très facile à contrôler avec les nouveaux analogues de nucléosides à barrière génétique élevée (entécavir, ténofovir disoproxil fumarate). La prévention de la récurrence du VHB fait appel à l'association d'un de ces antiviraux aux immunoglobulines (Ig) anti-HBs. La récurrence du VHB est moins fréquente que sous l'association lamivudine + Ig (1,0 % vs. 6,1 % ;  $P < 0,001$ ) [70] et peu différente entre monophylaxie secondaire par entécavir/ténofovir disoproxil fumarate après arrêt des Ig (3,9 %) et entécavir/ténofovir disoproxil fumarate avec poursuite des Ig anti-HBs (1 %). Certains centres abandonnent les Ig spécifiques après plus de six mois d'administration et poursuivent la monophylaxie [71].

### Le VHE

Il peut être responsable d'hépatite chronique, définie par la persistance de la réplication virale pendant plus de trois mois, dans 40-80 % des cas après TH [72]. Occasionnellement, le VHE peut être responsable d'hépatites aiguës sévères. Dans les formes chroniques, les traitements proposés ont été l'interféron pégylé en monothérapie, et surtout la ribavirine, pendant une durée de trois mois ou plus. Bien que son mécanisme d'action soit mal connu, la ribavirine permet une clearance rapide du virus et a également été utilisée dans des infections aiguës [73]. La réduction du traitement IS, notamment du tacrolimus, facilite également la clearance du virus.

## Conclusion

Les complications infectieuses après TH restent très fréquentes et mettent assez souvent le pronostic vital en jeu. La pro-

phylaxie ciblée ou des mesures de prévention préemptives ont permis de réduire considérablement le risque de certaines d'entre elles, comme les infections à *Candida*, à *P. jirovecii* et à CMV. Par contre, le diagnostic d'aspergillose invasive reste difficile et la mortalité élevée. La récurrence du VHC sur le greffon est de traitement difficile, se soldant par un taux faible de réponse virologique soutenu et une mauvaise tolérance. La perspective prochaine des antiviraux directs tels que les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de polymérase ou d'autres protéines non structurales du VHC devrait modifier profondément l'approche du traitement de la récurrence du VHC après TH.

**Conflit d'intérêt :** C. Camus déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Romero FA, Razonable RR (2011) Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 3:83–92
- Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW (1995) Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 21:1077–89
- Bouygues V, Compagnon P, Latournerie M, et al (2012) MELD-based graft allocation system fails to improve liver transplantation efficacy in a single-center intent-to-treat analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36:464–72
- Saliba F, Delvart V, Ichai P, et al (2013) Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clin Transplant* 27:E454–61
- Fishman JA (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357:2601–14
- Yehia BR, Blumberg EA (2010) Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 16:1129–35
- Ison MG, Lata E, Conover CS, et al (2011) Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from an organ donor to four transplant recipients. *Am J Transplant* 11:1218–25
- Len O, Garzoni C, Lumbreras C, et al (2014) Recommendations for Screening of Donor and Recipient Prior to Solid Organ Transplantation and to Minimize Transmission of Donor-Derived Infections. *Clin Microbiol Infect* [in press]
- Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD (1996) Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 22:537–49
- Florescu DF, McCartney AM, Qiu F, et al (2012) Staphylococcus aureus infections after liver transplantation. *Infection* 40:263–9
- Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al (2008) Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 8:1737–43
- Lubbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, et al (2013) Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection* [in press]
- Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al (2013) Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 19:1396–402
- Patel R, Paya CV (1997) Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 10:86–124



15. Reid GE, Grim SA, Sankary H, et al (2009) Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 87:1706–11
16. Said A, Safdar N, Lucey MR, et al (2004) Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Am J Transplant* 4:574–82
17. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, et al (2003) Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 9:612–20
18. Bekker J, Ploem S, de Jong KP (2009) Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 9:746–57
19. Audet M, Piardi T, Panaro F, et al (2011) Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 13:84–8
20. Janny S, Bert F, Dondero F, et al (2011) Microbiological findings of culture-positive preservation fluid in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 13:9–14
21. Weiss E, Dahmani S, Bert F, et al (2010) Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences. *Liver Transpl* 16:1178–85
22. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al (2010) Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 16:393–401
23. Mizuno S, Zendejas IR, Reed AI, et al (2007) *Listeria monocytogenes* following orthotopic liver transplantation: central nervous system involvement and review of the literature. *World J Gastroenterol* 13:4391–3
24. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al (2007) Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 44:1307–14
25. Fischer L, Sterneck M, Albrecht H, et al (1998) Vertebral osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 26:749–52
26. del Pozo JL (2008) Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 14:4977–83
27. Holty JE, Gould MK, Meinke L, et al (2009) Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl* 15:894–906
28. Fishman JA, (2002) Overview: fungal infections in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 4 Suppl 3:3–11
29. Fung JJ, (2002) Fungal infection in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 4 Suppl 3:18–23
30. Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T (2002) Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 73:63–7
31. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101–11
32. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al (2003) Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 75:2023–9
33. van Hal SJ, Marriott DJ, Chen SC, et al (2009) Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl Infect Dis* 11:122–7
34. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW (1999) Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131:729–37
35. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC (2006) Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:549–61
36. Singh N, Paterson DL (2005) *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 18:44–69
37. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, et al (2002) Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 8:1065–70
38. Qin J, Fang Y, Dong Y, et al (2012) Radiological and clinical findings of 25 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 2150 liver transplantation cases. *Br J Radiol* 85:e429–435
39. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, et al (1992) Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 166:1379–83
40. Botterel F, Farrugia C, Ichai P, et al (2008) Real-time PCR on the first galactomannan-positive serum sample for diagnosing invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 10:333–8
41. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al (2004) Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 42:435–8
42. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, et al (2001) *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 71:145–9
43. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, et al (2009) False-positive results of *Aspergillus* galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation* 87:256–60
44. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al (2008) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:27–34
45. Johnson HJ, Han K, Capitano B, et al (2010) Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 54:852–9
46. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al (1999) Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 28:240–6
47. Sarwar S, Carey B, Hegarty JE, McCormick PA, (2013) Low incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an unprophylaxed liver transplant cohort. *Transpl Infect Dis* 15: 510–515
48. Torre-Cisneros J, de la Mata M, Lopez-Cillero P, et al (1996) Effectiveness of daily low-dose cotrimoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in liver transplantation—an open clinical trial. *Transplantation* 62:1519–21
49. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR (1997) Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 11:66–70
50. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, et al (2002) Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 4:183–8
51. Razonable RR (2008) Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol* 14:4849–60
52. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC (2008) Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003774
53. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al (2004) Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 4:611–20
54. Kalil AC, Mindru C, Botha JF, et al (2012) Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on

- valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 18:1440–7
55. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al (2006) Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 81:1645–52
  56. Sun HY, Cacciarelli TV, Wagener MM, Singh N (2010) Preemptive therapy for cytomegalovirus based on real-time measurement of viral load in liver transplant recipients. *Transpl Immunol* 23:166–9
  57. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al (2013) Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 96:333–60
  58. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC (2006) Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005133
  59. Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, et al (2013) Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 56:1018–29
  60. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, et al (2012) Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant* 12:3021–30
  61. Kusne S, Blair JE (2006) Viral and fungal infections after liver transplantation--part II. *Liver Transpl* 12:2–11
  62. Abdel Massih RC, Razonable RR (2009) Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15:2561–9
  63. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al (2013) A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 57:1752–62
  64. Coilly A, Roche B, Samuel D (2013) Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Int* 33 Suppl 1:56–62
  65. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al (2014) Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J Hepatol* 60:78–86
  66. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al (2013) Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 368:1867–77
  67. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al (2014) Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 370:211–21
  68. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383:515–23
  69. Rabie R, Mumtaz K, Renner EL (2013) Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 19:36–48
  70. Cholongitas E, Papatheodoridis GV (2013) High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 13:353–62
  71. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al (2013) Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl* 19:594–601
  72. Unzueta A, Rakela J (2014) Hepatitis E infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 20:15–24
  73. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J (2014) Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 27: 116–38