



Année 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Eloi CHEVALLIER

Né le 02/03/1988 à SURESNES (92)

Registre français multicentrique des patients transplantés rénaux avec infection virale C chronique

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI, Thérapeutique, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Matthias BUCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Christophe BARON, Immunologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Louis D'ALTEROCHE, Gastro-entérologie hépatologie, PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Philippe GATAULT, Néphrologie, MCUPH, Faculté de Médecine – Tour

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean

ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences BOREL Stéphanie
.....Orthophonie

DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
LEMOINE MaëlPhilosophie
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK ClaireChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Résumé

Introduction : L'infection chronique par le virus de l'hépatite (VHC) est fréquente chez les patients transplantés rénaux. L'émergence de traitements sans interféron (AAD pour antiviraux d'action directe) très efficaces révolutionne le pronostic de l'infection chronique par le VHC. Bien que le VHC augmente la morbi-mortalité des patients transplantés rénaux, le recours systématique à ces traitements n'était pas systématique en l'absence de complication, surtout pour des raisons économiques.

Méthodes : Tous les patients virémiques vivants avec un greffon fonctionnel en septembre 2014 ont été recensés dans les centres participants pour évaluer le recours aux AADs, leur efficacité et leur tolérance.

Résultats : 66 patients ont été inclus dans cette étude dans 11 centres. Quarante-quatre patients (66,7%) ont été traités avec des AADs. La majorité (88,6%) a reçu du sofosbuvir, 50% du ledispavir et 34,7 % du daclastavir. La durée du traitement variait de 8 à 24 semaines. La négativation de la charge virale ainsi qu'une réponse virologique soutenue ont été obtenus chez la totalité des patients ayant menés leur traitement à terme. L'éradication du VHC a engendré une diminution significative de la cytolyse et de la cholestase sans impact sur la fonction rénale.

Conclusion : Les AADs ont été utilisés chez 2/3 des patients. Ils permettent d'obtenir une guérison complète chez tous les transplantés rénaux avec un excellent profil de tolérance sans engendrer d'interaction médicamenteuse majeure. Le suivi de ces patients à long terme et l'augmentation de la cohorte permettra d'évaluer le bénéfice de ces nouvelles stratégies.

Mots clefs :

- Transplantation rénale
- Antiviraux d'action directe (AADs)
- Hépatite C chronique
- Registre
- Réponse virologique soutenue (RVS)
- Débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Cytolyse
- Cholestase

Abstract

Renal transplant recipients are frequently infected by chronic hepatitis C virus (HCV). The emergence of very efficient interferon-free treatments (DAAs, for direct acting antivirals) is revolutionizing the prognosis for chronic viral hepatitis infection.

Even if HCV increases morbi-mortality in renal transplanted patients, these treatments were not systematically used if there was no complication, especially for economic reasons.

We started a registry in september 2014: every viremic patients leaving with a functional graft were identified in all the participating centers, to evaluate the efficacy of DAAs and patients' tolerance to it.

66 patients from 11 centers were included in that study. 44 patients (66,7%) were medicated with DAAs. The majority (88,6%) had been given some sofosbuvir, 50% were given some ledipasvir and 34,7% got some daclastavir. The duration of the treatment ranged from 8 to 24 weeks.

The negativation of the viral load and a sustained virological response were observed in all the patients who completed the treatment. The eradication of HCV led to a significant decrease of cytolysis and cholestasis without consequences on the renal fonction.

DAAs were applied in 2/3 of the patients. They allow a full recovery of all the transplanted patients and do not cause any major drug-interaction.

The long-term monitoring of these patients and the study of a larger cohort will allow us to evaluate the benefit of these new strategies.

Key words : Hepatitis C virus (HCV), Renal transplantation, Direct acting antiviral agents (DAAs), sustained virologic response (SVR), Registry, glomerular filtration rate (GFR), cytolysis, cholestasis.

REMERCIEMENTS

Au **Dr Philippe Gatault** : de m'avoir confié ce travail, guidé avec patience, consacré tout ce temps sans jamais s'affoler, malgré des délais quelques fois dépassés. Ce fut un plaisir

Au **Pr Jean-Michel Halimi** : d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, de m'avoir transmis (la quasi-totalité) de tes connaissances en néphrologie, su me dire ce que je faisais de bien et de moins bien. Je suis ravi de vous rejoindre en novembre, en espérant tout de même revoir ce joli pull-over.

Au **Pr Matthias Büchler** : de m'avoir appris la majeure partie de mes connaissances en transplantation rénale, d'avoir répondu à mes questions avec bonne humeur et bienveillance et de continuer à répondre aux appels téléphoniques nocturnes.

Au **Pr Christophe Baron** : d'avoir accepté de jugé ce travail, de m'avoir encadré pour le M2 et permis ce retentissant succès à Brest. Philippe m'a empêché d'évoquer l'épuisement clonal induit par le VHC. Je le regrette

Au **Dr Louis D'Alteroche** : d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, d'avoir grandement contribué au traitement des patients tourangeaux.

Aux **Médecins et techniciens des centres Spiesser** et particulièrement aux Docteurs Rivalan, Sayegh, Bouvier, Bertrand, Garrouste, Braun et Rerolle, à Mme Roy, Mme Bouvier et Mme Maze, d'avoir donné de votre temps pour ce travail.

A **Christelle, Hélène, Béné**, de m'avoir encadré et soutenu avec tact gentillesse et empathie. Merci à **Béatrice , Jean-François et Nolwenn**.

A **Maud** pour toutes ces choses apprises en dialyse, tes précieux conseils (thèse et mémoire en même temps, facile !), tes encouragements et tes coups de gueule légendaires.

A toute la **Néphropédiatrie tourangelle**, Elodie, Mr Benoit, Louis-Raoul, Aurélie, Marie-bibi, Brenda, Mélanie, Nathalie et toute la relève de m'avoir fait découvrir ce petit monde si sympathique, avec tant d'amour.

Sur le plan de la rigueur mais surtout de l'humour décadent, je tiens à remercier **Sylvie** pour cet épisode fébrile et ses coups de fouet.

A **Chartres**, sa cathédrale et ses équipes de néphro, cardio et réa si sympathiques.

Aux aides soignant(e)s, infirmier(e)s, secrétaires, psychologues, techniciens, coordinatrices, cameramen et j'en passe de **Néphro-greffe et dialyse** pour tous ces moments riches en émotions, ce dévouement et cette sympathie. A bientôt !

A **cette satanée famille** mes vieux parents, Annouch, Maellotte, Jojo, Jej, Toto, Niklas et surtout petit @ que j'aime tant. J'en chiale c'est affreux. A mes grands-parents méditerranéo-polako-nantais que j'aime. Tu es là au cœur de nos vies et c'est toi...

Aux cousins et tous ces neurones perdus, à Zizou, Mbappé, Etienne Durance et la Cognardière.

Aux amis A Suzon Elisabeth, Fannouch, St Yonf et toute la colline de représenter la banlieue sud eshh. A Salomon qui a préféré fuir pour se multiplier. Vous me manquez

A toto-hastoumousse pour cet amour de la soumission, pour nos passions communes et bien sur Nathalope. A Benito el toro, ta délicieuse violence gratuite et ton coup de hache externe fertile. A Krikrinou : merci de nous avoir transmis ton amour du théâtre (NOOONN !). Tes mollets de coq ne te permettront malheureusement jamais de me suivre dans les Alpes.

A Seb, flob, Verov, RémiLouis, Balic, Nico, Micka, Narbé, Pierrot et Tire-Barbe.

Aux Caulets, Ulri, Julien tu sais et les torfounais, Bamseck et les autres.

A **mes chers co-internes** car il faut bien remplir cette dernière page : Pinier-Desproges et tes courriers de l'ordre des médecins, Elodie et tes champignons bientôt dévoilés, Alex de la Tourette pour ce petit moment de bonheur que tu as offert au monde la néphrologie, Mélanie pour toutes ces délicieuses années et ton piano à queue, Jojo pour m'avoir rappelé que je n'habite pas le pont Wilson et pour ton bureau sale et malodorant, Claire ton soutien infailible et ta future soumission, Chacha, Goum, VonTCK (muhahahah) et sa moitié Lélé future esclave, Nico, Chacha2 François Pignon, Matt-JBDFMV-Margaux. A Momo t'inquiète c'est pénard ce soir, comme le drapeau du japon (tu me dois toujours une chaussure) pour tous moments de philosophie passés et à venir. A Bill qui n'a rien à foutla. A ce bon vieux Vernier, son amour pour la sociale démocratie, ses propos toujours mesurés, son alcool moldave frelaté et sa haine de l'ennemi soviétique. En espérant pouvoir refaire un bout de chemin ensemble bon dieu.

A Copilote(+ pitipa, indie et la famille) pour le recueil en tricotent et surtout le reste. A Thomas.

Au labololomarierosenoradieclosally, au Bota et son délicieux propriétaire. A Fandeupeute et sa science du tableau.

Abréviations	11
Introduction	12
1. Hépatite C : généralités	12
1.1 Un problème de santé publique	12
1.2 Le virus.....	12
1.3 Histoire naturelle de l'infection	15
1.4 Diagnostic	16
1.5 Évaluation de la fibrose hépatique	17
2. Hépatite C et rein	19
2.1 Hépatite C et insuffisance rénale chronique	19
2.1.1 Physiopathologie de l'atteinte rénale	19
2.1.2 Épidémiologie.....	19
2.2 Hépatite C et transplantation rénale.....	20
2.2.1 Complications hépatiques.....	20
2.2.2 Complications rénales	21
2.2.3 Mortalité	21
3. Les traitements.....	22
3.1 Les traitements historiques	22
3.2 L'avènement des antiviraux d'action directe	22
3.3 Chez le patient insuffisant rénal chronique.....	25
3.4 Chez le patient transplanté	26
Matériel et méthodes	27
1. Le registre Hépatite C	27
2. Patients.....	27
3. Recueil des données.....	27
4. Analyse statistiques	28
Résultats	29
1. Caractéristiques des patients.....	29
2. Modalités du traitement par AADs.....	31
2.1 Indications	31
2.2 Les molécules utilisées	31
2.3 La durée de traitement.....	32
2.4 Les déterminants du choix de la molécule : année, génotype, fonction rénale, centre.	32
3. Le traitement par AADs est efficace	34
4. Conséquences du traitement	35
4.1 Amélioration du bilan hépatique.....	35
4.2 Absence d'impact rénal	36
5. Tolérance	36
5.1 Effets indésirables	36
5.2 Interactions avec les immunosuppresseurs	37
Discussion.....	38
Bibliographie	45

Abréviations

AAD : antiviral d'action direct

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine amino transférase

ARN : Acide ribonucléique

ASAT: Aspartate Amino transférase

BAV: Bloc auriculo-ventriculaire

CYP : Cytochrome P 450

DCV : Daclatasvir

DFG : débit de filtration glomérulaire

DN : Dernières nouvelles

EBV : Elbasvir

γ GT : Gammaglutamyl transferase

GEM : Glomérulonéphrite extra membraneuse

GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative

GT : génotype

GZV : Grazoprevir

IFN- α : Interféron α

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving global outcomes

LDV : Ledipasvir

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

mTOR : mammalian target of rapamycin

ND : non disponible

NTI : Néphropathie tubulo-interstitielle

OBV : Ombitasvir

PCR : polymerase chain reaction

p-gP : p-glycoprotéine

PHA L: Phosphatases alcalines

PTP : Paritaprevir

r : ritonavir

RBV : ribavrine

SMP : Simeprevir

RVS : réponse virologique soutenue

SOF : Sofosbuvir

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

1. Hépatite C : généralités

1.1 Un problème de santé publique

L'hépatite C est une maladie infectieuse à tropisme hépatique, causée par le virus de l'hépatite C (VHC). Le VHC peut engendrer une hépatite aiguë, mais est surtout responsable d'une hépatite chronique dans 80 à 85% des cas, pouvant aboutir à une cirrhose et au développement d'hépatocarcinomes. C'est une cause fréquente de transplantation hépatique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère les hépatites virales comme un enjeu majeur de santé publique, nécessitant une réponse urgente.¹ Le rapport global sur les hépatites de 2017 fait état de 1,34 million de décès pour la seule année 2015 (soit autant que la tuberculose et plus que le VIH) dont 1/3 sont imputables à l'hépatite C. Au niveau mondial, cette mortalité a tendance à croître². L'hépatite C toucherait 71 millions de personnes, soit 1% de la population mondiale. La prévalence de l'infection varie considérablement selon les régions, plus élevée dans les pays où le virus s'est propagé par le biais de soins médicaux. Ces estimations sont issues d'un modèle construit à partir d'études nationales de prévalence publiées après 2013.³ Moins de 30% des pays en voie de développement sont concernés par ces études. L'Europe reste une des zones où l'incidence et la prévalence sont les plus importantes : 61.8 nouveaux cas pour 100 000 personnes, 1,5% de la population infectée.

En France, la prévalence semble en baisse depuis le début des années 2000. Cent cinquante à 160 000 personnes sont encore infectées en 2016.⁴

1.2 Le virus

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton (Chiron corporation, Emeryville, Californie, USA), grâce à l'utilisation de techniques de biologie moléculaire, chez des patients présentant des hépatites alors considérées comme non-A non-B. Il est classé dans la famille Flaviviridae, au même titre que les virus de la fièvre jaune, de la dengue ou du zika, membres du genre Hepacivirus. Le VHC est un petit virus enveloppé (diamètre 55-65 nm). Son génome est un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, de polarité positive -pouvant être traduit directement comme un ARN messager- composé d'environ 9600 nucléotides. Son réservoir est strictement humain. L'ARN

est contenu dans une capsidie protéique icosaédrique, qui est elle-même contenue dans une enveloppe lipidique. Le poids moléculaire du virion avoisine les 4.10^6 Daltons.

Les virions circulent dans le sang sous forme de lipo-viro-particules, associés aux lipoprotéines de basse et de très basses densités (LDL et VLDL pour very low density lipoprotein) et à certaines apolipoprotéines, telles que APO B, C ou E. Ils pénètrent dans la cellule hôte, grâce à leurs 2 glycoprotéines d'enveloppe, protéines structurales E1 et E2. De nombreuses protéines sont impliquées dans la fixation de la particule virale à la membrane cytoplasmique : Le récepteur des LDL, le CD 81, le récepteur éboueur SRB1, les claudines 1 et 6, l'occludine et l' EGFR (epidermal growth factor receptor).⁵ Le franchissement de la membrane cellulaire est médié par endocytose, l'enveloppe virale fusionne ensuite avec les endosomes grâce à la protéine E1. Les endosomes, acides, permettent la libération de l'ARN viral dans le cytosol, qui sera directement traduit en une polyprotéine de 3000 acides aminés. Celle-ci est clivée grâce à la collaboration de 2 peptidases cellulaires et 2 peptidases virales, les protéines NS2 et NS3/4A (NS pour non structurales). Elles permettent la séparation de 3 protéines structurales et 7 non structurales.

L'ARN polymérase NS5B est la clef de voute de la réplication du génome viral. Elle produit les brins positifs et négatifs. La régulation de la réplication virale est assurée par les protéines NS3 et NS5A. Cette dernière interagit de manière complexe avec les protéines de la cellule hôte ⁶ et la polymérase NS5B, en catalysant la synthèse du bras d' ARN négatif. Le brin d'ARN négatif sert de modèle pour la production d'un nouveau brin positif. Celui-ci peut ensuite être directement traduit pour produire de nouvelles protéines virales, répliqué ou utilisé pour la formation d'une nouvelle particule virale. L'initiation de la formation de la particule virale dépend de la collaboration entre NS5A, l'ARN et la capsidie virale. La voie de production des VLDL permet ensuite les dernières étapes de la formation, puis le relargage des virions ⁷. Les protéines NS3/4A, NS5A et NS5B sont les cibles des antiviraux d'action directe (AADs), aujourd'hui disponibles sur le marché.

La réplication virale est rapide lors de l'infection aiguë (temps de doublement 1,7 jour dans un modèle de chimpanzé), induisant l'infection de nombreux hépatocytes ⁸. L'hépatocyte n'est pas la seule cellule cible du VHC, qui peut se répliquer au sein de certains lymphocytes B et dans les cellules dendritiques ⁹. La durée de vie des particules virales dans le compartiment vasculaire, produites rapidement et en grandes quantités (1.10^{12} par jour), n'excède pas 3 heures.⁸ Cette production intense et les erreurs fréquentes de réplication de l'ARN polymérase, induisent une forte variabilité génétique du VHC. La plupart des

particules virales mutées ne sont pas fonctionnelles et donc rapidement détruites. Cependant, certaines mutations confèrent au virion des chances de survies plus importantes, en leur permettant par exemple d'échapper au système immunitaire. Elles peuvent donc répliquer plus aisément et se multiplier rapidement au sein de leur hôte. Cette variabilité génétique a deux conséquences majeures :

- La première est l'apparition de différents génotypes eux-mêmes subdivisés en plusieurs sous types. Les différences en termes de séquences nucléotidiques permettent de classer les souches virales en génotypes et sous types. Les génotypes diffèrent entre eux de 31 à 33%, les séquences varient de 20 à 25% entre les différents sous types.¹⁰ La diffusion de souches virales dans des populations isolées, a engendré une répartition hétérogène des différents sous-types sur le globe comme l'illustre la figure 1. Ces différences génétiques confèrent aux différentes souches une pathogénicité et une réponse aux traitements variable. L'identification des types et sous-types est donc primordiale avant de débuter le traitement. Elle permet aujourd'hui de guider le choix de la molécule et la durée de la thérapie antivirale.

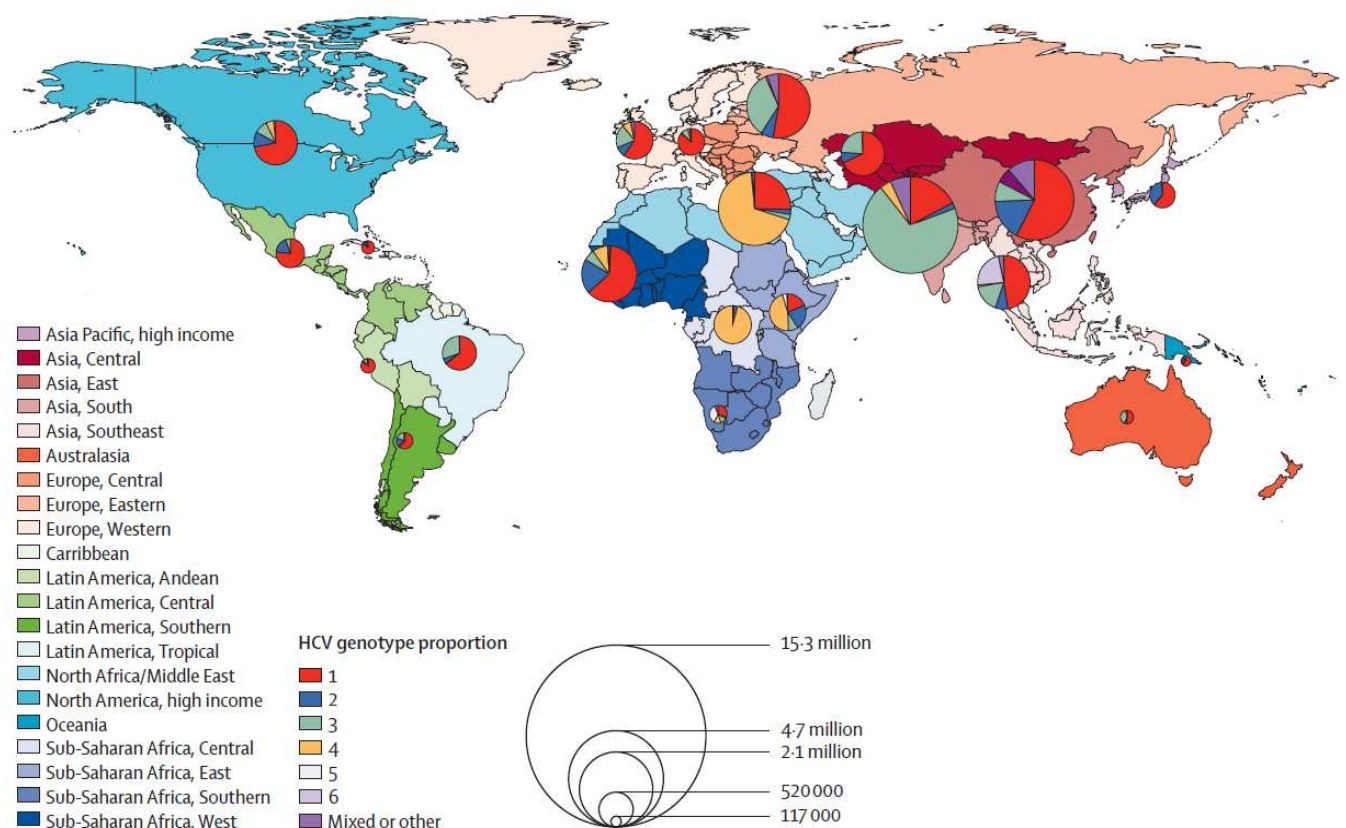


Figure 1. Répartition des différents génotypes du virus de l'hépatite C dans le monde.
D'après Blach et al.³

La seconde est l'émergence de quasi sous-espèces chez chaque individu infecté. Les mutations survenues chez un hôte engendrent des particules virales différentes, mais très proches génétiquement, car toutes issues de la même souche mère. La diversité et la rapidité de développement de ces quasi-espèces permettent au virus de s'adapter à l'environnement, donc de survivre. La majorité des échecs thérapeutiques sont la conséquence de l'apparition et la prolifération de variants résistants au traitement.¹¹

1.3 Histoire naturelle de l'infection

L'infection par voie hématogène parentérale est de loin le mode de contamination le plus fréquent. De fait, elle concerne particulièrement les usagers de drogues intraveineuses. Les transfusions de culots globulaires rouges et de facteurs de coagulation ont été responsables de nombreuses contaminations avant l'identification du virus et le développement d'outils diagnostiques fiables.¹² L'hémodialyse et l'usage multiple des seringues, ont également fortement contribué à la diffusion du virus. Ce risque est aujourd'hui nettement moins important, grâce au développement de test sérologiques fiables et au respect de règles d'hygiène élémentaires strictes. D'autres contaminations nosocomiales ont eu lieu. On peut citer l'exemple du traitement de la bilharziose, qui, dans des zones d'endémie comme l'Egypte, a entraîné la contamination de près de 20% de la population par le VHC.¹³ La transmission mère-enfant est également possible. Elle est extrêmement rare dans les pays à « haut revenus », mais peut représenter jusqu'à 5% des contaminations, dans les pays en voie de développement.¹⁴ Il semble que la transmission par voie sexuelle soit très peu fréquente.¹⁵ L'incubation dure en général 7 à 8 semaines. L'infection aiguë est le plus souvent asymptomatique, même si une hépatite aiguë symptomatique peut être observée (douleurs de l'hypochondre droit, ictère, nausées, accompagnée de symptômes moins spécifiques (asthénie, arthralgies, fièvre...)).

L'infection persiste sous forme chronique chez 75 à 85% des sujets. Cette phase chronique de l'infection est asymptomatique jusqu'à l'apparition éventuelle de complications hépatiques ou extra-hépatiques. Cela explique que de nombreux sujets infectés ne sont pas identifiés comme tels. Les complications hépatiques résultent du développement progressif de la fibrose, puis d'une cirrhose qui atteint 20 à 30 % des patients, après 20 ans d'évolution. Cette dernière est responsable d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale, et représente une situation à haut risque de carcinome hépato-cellulaire (4 à 5% des patients par an). Plusieurs facteurs peuvent accélérer le développement de la fibrose hépatique : co-infection par le VIH,

consommation d'alcool de tabac ou de cannabis, l'âge, le sexe masculin et le génotype 3.¹⁶ Par ailleurs, des complications extra-hépatiques peuvent également émailler l'histoire de l'infection virale C chronique, comme illustrées dans le tableau 1.

Association forte	Association significative	Association possible
Cryoglobulinémie mixte	Glomérulonéphrites Lymphomes non Hodgkiniens Gammopathies monoclonales Porphyrurie cutanée Thyroïdites auto immunes Carcinome papillaire thyroïdien Diabète type 2	Neuropathies périphériques Maladies cardiovasculaires Polyarthrite Lichen plan Prurit, syndrome sec Alvéolite pulmonaire Fibromyalgie Ostéosclérose

Tableau 1. Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C chronique.

D'après Ferri et al.¹⁷

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de l'infection est biologique. Il est, soit réalisé devant une pathologie possiblement en lien avec l'infection (hépatite, cirrhose, cryoglobulinémie...), soit réalisé dans le cadre du dépistage qui est maintenant préconisé pour tout sujet adulte, et non plus limité aux patients avec des facteurs de risque.¹⁸ Deux techniques sont utilisées en routine clinique : les tests sérologiques et la recherche de génome viral sanguin par PCR.

Les tests sérologiques permettent la recherche d'anticorps anti-VHC et d'antigènes du VHC. Les tests enzymatiques de 3ème génération permettent la détection d'anticorps, dirigés contre des épitopes des protéines NS3, 4 et 5 et un épitope de la capside virale. La fenêtre sérologique demeure prolongée : 66 jours.¹² D'autre part une sérologie positive ne distingue pas l'infection aiguë ou chronique, de l'hépatite C guérie.

La détection de l'ARN viral par (RT) PCR est très sensible et spécifique, capable d'identifier l'infection 4 à 6 jours après la contamination. En complément de la sérologie, elle permet de distinguer les infections aiguës et chroniques, de celles qui ont guéri. La PCR est préférable en 1ère intention chez des populations particulières, comme les immunodéprimés, chez qui les

sérologies sont moins sensibles. C'est aussi le cas chez les patients hémodialysés, notamment dans les zones où la prévalence de l'infection est élevée. Une étude égyptienne a ainsi retrouvé 18 % de patients hémodialysés virémiques avec une sérologie négative.¹⁹ Le génotypage et la caractérisation du sous-type de la souche virale est indispensable avant de débiter le traitement. Le test analyse la séquence génétique la région 5' non codante et les régions codant, pour la capsid et la protéine NS5B.

La détection d'antigène de capsid par ELISA est sensible et spécifique mais peu utilisée en clinique, car coûteuse et nettement moins sensible, lorsque la charge virale est basse. Les tests de détection rapide sont basés sur cette technique. Leur usage, marginal en France, réservé aux professionnels de santé, pourrait s'élargir notamment pour dépister les 75000 personnes infectées qui l'ignorent.²⁰

1.5 Évaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation régulière de la fibrose est absolument indispensable chez tous les patients infectés par l'hépatite C. Elle permet d'évaluer la gravité de la maladie hépatique et le risque de développement immédiat et ultérieur de complications. Les stratégies de dépistage sont d'ailleurs en grande partie guidées par le degré de fibrose et la cinétique de sa progression.

L'analyse histologique du tissu hépatique obtenu par ponction-biopsie hépatique (PBH) est l'examen de référence, pour qualifier et quantifier précisément le degré de fibrose (F) et l'activité de l'hépatite, c'est-à-dire le niveau d'inflammation (A), qui sont quantifiés selon le score METAVIR. Il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une analyse d'un fragment de tissu, alors que la dispersion de la maladie est hétérogène et surtout que ce geste est invasif et non dénué de risque, en particulier chez le sujet avec une insuffisance hépatocellulaire qui est à haut risque hémorragique (défaut de synthèse des facteurs de coagulation, thrombopénie).

	Activité	Fibrose
Absente	A 0	F0
Minime	A 1	F1
Modérée	A 2	F2
Sévère	A 3	F3
Cirrhose		F4

Tableau 2. Quantification de la fibrose hépatique et de l'activité de l'hépatite par le Score de Fibrose METAVIR.

L'HAS recommande donc d'utiliser les méthodes non invasives, que sont la mesure de l'élasticité hépatique par fibroscan, ou test sanguin (FibroMètre, FibroTest ou Hepascore), y compris chez les patients ayant une cirrhose clinique évidente. Elles ont l'avantage de la reproductibilité et de donner un résultat rapide, et leur utilisation est finalement principalement gênée par l'obésité. Ces techniques permettent de distinguer aussi bien que la PBH la cirrhose ou l'absence de fibrose, mais leur niveau performance est en revanche inférieur pour les stades de fibroses intermédiaires.²¹ une publication récente a ainsi corrélié les résultats obtenus par élastométrie à la fibrose hépatique, évaluée par examen histologique.²²

Score fibrose (Métavir)	F ≥ 2		F ≥ 3		F = 4	
Auteurs	Castera	Ziol	Castera	Ziol	Castera	Ziol
Seuils (kPa)	7,1	8,8	9,5	9,6	12,5	14,6
Sensibilité (%)	67	56	73	86	87	86
Spécificité (%)	89	91	91	85	91	96
Valeur prédictive positive (%)	95	88	87	71	77	78
Valeur prédictive négative (%)	48	56	81	93	95	97
Aire sous la courbe ROC	0,83	0,79	0,90	0,91	0,95	0,97

Tableau 3. Performances diagnostiques de l'élastométrie au cours de l'hépatite C chronique.^{23,24}

Les KDIGOS 2008 préconisent d'évaluer la fibrose hépatique par l'analyse histologique du tissu hépatique et non l'usage des tests non invasifs, en raison du manque de données concernant ces tests, chez les personnes souffrant de maladie rénale chronique

.Dans les faits, la biopsie hépatique est de plus en plus rarement réalisée, y compris chez les insuffisants et les transplantés rénaux. Il n'y a, par ailleurs, pas de raison de penser que la relation histologie-élasticité hépatique diffère chez les insuffisants rénaux, en particulier pour l'élastométrie. Ainsi, la sensibilité et la spécificité de l'élastométrie seraient supérieures à 85% pour distinguer un stade de fibrose F2 chez les patients hémodialysés.²⁵

2. Hépatite C et rein

2.1 Hépatite C et insuffisance rénale chronique

2.1.1 Physiopathologie de l'atteinte rénale

Les mécanismes des atteintes rénales de l'hépatite C sont divers et relativement mal connus.

De nombreuses cellules du parenchyme rénal expriment CD81 et SR-B1, nécessaires à la fixation et au franchissement de la membrane lipidique cellulaire par le VHC. L'ARN, les protéines et des particules virales ont été isolées dans les cellules mésangiales, les cellules endothéliales tubulaires et glomérulaires et dans les cellules épithéliales tubulaires.²⁶ De même, des antigènes viraux ont été mis en évidence dans le glomérule, alors qu'aucun anticorps anti-VHC circulant n'était retrouvé. L'activation des récepteurs TLR-3 pourrait être un des mécanismes de la cytotoxicité du virus. Ces données plaident pour une cytotoxicité directe du virus, mais les preuves formelles manquent.

Comme pour les atteintes hépatiques, les lésions occasionnées par la réponse immunitaire anti-VHC sont documentées. La stimulation antigénique chronique peut engendrer une cryoglobulinémie, le plus souvent de type II chez les patients infectés par le VHC. Celle-ci est définie par la présence d'une IgM monoclonale avec une activité facteur rhumatoïde, dirigée contre le fragment cristallisable d'IgG anti-VHC. La vascularite cryoglobulinémique touche préférentiellement la peau, les articulations, le système nerveux périphériques et le rein. Les cryoglobulines peuvent précipiter dans le mésangium par le biais de leur facteur rhumatoïde et activer la voie classique du complément, induisant une réaction inflammatoire locale²⁷. La vascularite cryoglobulinémique entraîne des lésions de prolifération extracapillaires, avec nécrose fibrinoïde. Les complexes immuns circulants peuvent également activer la voie classique du complément et provoquer des lésions endothéliales.

2.1.2 Epidémiologie

Les relations entre l'hépatite C et l'insuffisance rénale ont fait l'objet de nombreux travaux. Il existe une association épidémiologique forte entre les deux pathologies. La prévalence de l'hépatite C est plus importante chez l'insuffisant rénal chronique terminal, avant même de débuter un traitement de suppléance.²⁸ L'hépatite C chronique est un facteur de risque indépendant de maladie rénale chronique et elle accélère la détérioration de la fonction rénale, chez les insuffisants rénaux.²⁹ Une étude cas/témoins parmi 25782 vétérans de l'armée

américaine, a ainsi montré que la prévalence de l'insuffisance rénale chronique, était 40% plus importante chez les patients avec une sérologie anti-VHC positive, par rapport aux témoins, après ajustement sur l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle et le diabète.³⁰

De nombreuses néphropathies ont été retrouvées chez les patients infectés par le VHC, sans qu'un lien formel de causalité n'ait toujours pu être démontré. Les atteintes glomérulaires sont les plus courantes : Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), le plus souvent causée par une cryoglobulinémie de type II, glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), hyalinose segmentaire et focale (HSF), glomérulopathies de dépôts amyloïdes ou fibrillaires, néphropathie à IgA.³¹ De manière plus anecdotique, des atteintes tubulo-interstitielles et vasculaires ont également été rapportées.

L'insuffisance rénale terminale requiert un traitement de suppléance : la dialyse et/ou la transplantation rénale. L'hémodialyse est un vecteur fréquent de transmission du VHC. Le risque d'être contaminé par l'hépatite C a été estimé à 10% par an, chez l'hémodialysé dans les années 1990.³² Il augmente indépendamment, avec le nombre de transfusions sanguines et le temps passé en dialyse. Ce risque est aujourd'hui heureusement bien moindre, grâce à la sécurisation des transfusions sanguines, la diminution de leur fréquence, grâce à l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante et la recherche systématique de l'infection sur les échantillons, par des tests devenus plus sensibles. Le VHC peut-être également transmis par transplantation d'un organe solide infecté et donc a fortiori, d'un greffon rénal.³³ Cette transmission est tout à fait exceptionnelle, car la recherche d'anticorps anti-VHC est obligatoire chez le donneur d'organe.

2.2 Hépatite C et transplantation rénale.

2.2.1 Complications hépatiques

L'immunosuppression induit une augmentation de la charge virale qui reste le plus souvent élevée après la transplantation.³⁴ Cependant, malgré la virémie élevée, l'évolution de l'infection et ses éventuelles conséquences, sont très diverses, avec une large proportion de patients conservant une fonction hépatique normale.³⁵ Ainsi, certaines études rapportent une progression rapide de la fibrose³⁶, alors que d'autres plaident pour une progression nulle voire une régression.^{37,38} Un certain nombre de patients transplantés, infectés par le VHC, sont ainsi indemnes de toute complication.

Néanmoins, l'hépatite C est la principale cause de maladie hépatique chez le transplanté rénal. Elle augmente le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire et engendre une

surmortalité de cause hépatique.³⁹ Une complication beaucoup plus rare est plus spécifique des patients immunodéprimés, atteints du VIH, ou transplantés: l'hépatite cholestatique fibrosante. Cette pathologie se traduit par une fibrose diffuse, associée à une cholestase hépatique, avec une évolution rapide vers l'insuffisance hépatique terminale. Il n'y a que très peu de cas décrits dans la littérature.⁴⁰

2.2.2 Complications rénales

Chez le patient transplanté rénal infecté par le VHC, les GNMP avec ou sans cryoglobulinémie et dans une moindre mesure les GEM sont les plus fréquentes et associées à une survie moindre du greffon⁴¹⁻⁴³. Les récurrences de la néphropathie ayant conduit le patient à l'insuffisance rénale terminale, comme les glomérulonéphrites *de novo*, peuvent survenir. La présence d'anticorps anti-VHC, avant transplantation, pourrait être prédictive de la survenue de protéinurie chez le greffé, donnée contestée.^{44,45}

L'influence de l'hépatite C chronique sur le rejet aigu d'allogreffe est débattue, certaines études retrouvant un taux de rejet moindre^{35,46}, identique⁴⁷ ou même supérieur⁴⁸ chez le patient infecté. Le rejet humoral chronique semble, par contre, être plus fréquent chez les greffés infectés par le VHC⁴⁹. Une étude américaine a ainsi constaté, que la présence d'anticorps anti-VHC, était nettement plus fréquente chez les patients dont la biopsie rénale montrait des lésions de glomérulopathies d'allogreffe⁵⁰. Le VHC induit un état d'immunodépression, notamment en diminuant le nombre de lymphocytes T helper et en diminuant leur potentiel prolifératif. Il majore, ainsi, le risque de septicémie, en particulier dans les premiers mois suivant la greffe^{50,51,52}. Ces situations poussent les praticiens à diminuer les doses d'immunosuppresseurs et engendrent probablement l'émergence d'anticorps anti-HLA, spécifiques du greffon et le rejet humoral.

Finalement l'infection par le VHC est un facteur de risque indépendant de perte du greffon rénal comme l'on montré plusieurs méta-analyses.^{53,54}

2.2.3 Mortalité

Plusieurs auteurs ont publié une diminution significative de la survie des patients transplantés VHC, en comparaison à des sujets transplantés contrôles non transplantés.⁵⁵⁻⁵⁷

Outre les maladies hépatiques et rénales, plusieurs facteurs peuvent contribuer à cet effet néfaste : la survenue plus fréquente de diabète, avant ou après la transplantation^{35,58}, un risque majoré de sepsis et de lymphome post-transplantation^{59,60}. L'athérosclérose, favorisée

par l'inflammation chronique chez le patient infecté par l'hépatite C pourrait également contribuer à cette surmortalité.^{57,61}

En dépit de ces nombreuses complications, l'hépatite C n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale. Un argument majeur corrobore ce choix : la survie des patients transplantés est meilleure que celle des patients infectés par le VHC restés en dialyse.⁶²

3. Les traitements

3.1 Les traitements historiques

Le premier traitement validé contre l'hépatite C, fut l'Interféron- α (IFN- α) en 1991. L'efficacité de cette molécule était limitée, avec taux de réponse virologique soutenue (RVS, absence d'ARN viral dans le sérum au minimum 6 mois après l'arrêt du traitement) ne dépassant pas les 20 %. Trois injections hebdomadaires étaient nécessaires pendant un an. L'adjonction de la Ribavirine (RBV) à l'IFN- α améliora sensiblement l'efficacité de la thérapie antivirale, avec des taux de RVS avoisinant les 45%.⁶³ L'introduction du l'IFN- α pégylé à demi vie plus longue autorisa des injections moins fréquentes (une par semaine) et un surplus d'efficacité.

Le taux de RVS en bithérapie IFN- α pégylé et RBV était compris entre 54 et 56 %, avec une plus grande efficacité pour les génotypes 2 et 3 que pour les génotypes 1 et 4, permettant de réduire la durée du traitement de 48 à 24 semaines et la diminution des doses de RBV chez ces derniers.⁶⁴ La tolérance de cette bithérapie est relativement médiocre, conduisant à des arrêts précoces fréquents (10 à 14% des cas). Les effets secondaires les plus fréquents sont généraux (asthénie, fièvre et syndrome grippal) psychiatriques (anxiété, dépression...) et hématologiques (anémie parfois sévère avec complications vasculaires).

3.2 L'avènement des antiviraux d'action directe

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes du cycle cellulaire du virus de l'hépatite C ont permis l'émergence de nouvelles thérapies, avec une action anti-virale directe.

Les inhibiteurs de la protéase (anti NS3/4A : telaprevir, boceprevir) ont été commercialisés en 2011, exclusivement pour les patients infectés par le génotype 1. Ils bloquent la maturation de la polyprotéine virale, en se fixant sur le site catalytique de l'enzyme, empêchant ainsi le

clivage des protéines NS. Leur efficacité prédomine sur les patients infectés par le génotype 1. En association avec les molécules « historiques », les taux de RVS atteignent 75 à 85%, mais avec la persistance d'effets secondaires très fréquents (anémie quelque soit l'anti-protéase utilisé et rash cutané avec le telapravir) et la survenue d'interactions médicamenteuses nombreuses.⁶⁵

En 2014 plusieurs AADs ciblant les protéines NS3/4A, NS5A et NS5B ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché, permettant l'utilisation de schémas thérapeutiques sans IFN- α . Leur inconvénient principal est une barrière génétique de résistance faible et, en conséquence, la stricte nécessité de les associer à des molécules appartenant à d'autres classes thérapeutiques⁶⁶. Les inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B sont des substrats de l'ARN polymérase et induisent l'arrêt de la synthèse du brin d'ARN viral. Les inhibiteurs non-nucléosidiques se fixent à la polymérase et modifient sa conformation dans l'espace, inhibant ainsi son activité catalytique.⁶⁷ Leur rayon d'action est pangénotypique et la barrière de résistance élevée. Les inhibiteurs de la NS5A entravent la réplication virale et empêchent l'assemblage et le relargage des virions. La totale compréhension de leurs mécanismes d'action n'est pas acquise.⁶⁸ Leur barrière génétique est faible.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir
	Grazoprevir
	Voxilaprevir
	Glecaprevir
	Pariteprevir
	Simeprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir
	Ledipasvir
	Ombitasvir
	Elbasvir
	Velpatasvir
	Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B	Sofosbuvir
	Dasabuvir

Tableau 1.traitements de l'hépatite C chronique, antiviraux d'action direct. Les molécules sont classées selon la protéine virale ciblée.

Les schémas thérapeutiques associent en général deux molécules de deux classes différentes. Le sofosbuvir a été systématiquement utilisé jusqu'en 2015. Les dernières recommandations de la société française préconisent pour tous les génotypes, une association d'inhibiteur de la NS5A , avec un inhibiteur de la NS5B ou de la NS3/4A.⁶⁹

Les molécules ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2017, sont indiquées dans le tableau 1, issu des recommandations 2017 de la société française d'hépatologie de L'AFEF⁶⁹. L'IFN- α n'est aujourd'hui plus utilisé et la ribavirine, réservée en association à deux AADs, pour les patients n'ayant pas guéri d'un 1^{er} traitement par AADs, ou à ceux souffrant d'une cirrhose décompensée.⁶⁹. Le choix des molécules utilisées et de la durée de traitement est guidé par le génotype de patient (moindre efficacité chez les patients infectés avec VHC de génotype 3), la présence ou non de cirrhose, d'échec à un 1^{er} traitement par AADs ou d'insuffisance rénale. Ces nouveaux traitements ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de l'hépatite C⁷⁰, avec des taux de RVS supérieurs à 90% et un profil de tolérance remarquable.

Le VHC est éradiqué chez la grande majorité des patients traités par AADs. Malgré cela l'émergence de souches virales résistantes est la principale source d'échec thérapeutique.¹¹

Les variants sont en général minoritaires dans la population virale infectant un patient car la mutations qui leur a donné naissance affaiblit souvent leur potentiel réplicatif. Après un échec de traitement ils sont par contre le plus souvent devenus majoritaires. Les conséquences de l'émergence d'un variant résistant diffèrent selon le génotype viral, la cible de l'AAD et certaines caractéristiques propres patient infecté. Les mutations affectants des virus de génotypes 1a et 3⁷¹, les résistants aux inhibiteurs de la NS5A⁷² et l'infection chez un patient cirrhotique ou précédemment en échec d'un traitement à base d'interféron- γ sont plus fréquemment responsables d'échecs virologiques. La recherche de résistance aux traitements par séquençage « de population » n'est pas recommandée en 1^e intention, elle peut être discutée après avoir éliminé toutes les autres causes d'échecs thérapeutiques en réunion de concertation pluridisciplinaire.⁶⁹

Le coût des AADs est un frein majeur à leur utilisation systématique. Le prix de vente du SOVALDI® (sofosbuvir) a ainsi provoqué un scandale en France, largement relayé par les médias, poussant l'association médecin du monde à attaquer le brevet en dénonçant son prix « exorbitant » (41000 euros pour un traitement de 12 semaines) en l'absence de générique disponible. D'ailleurs avant juin 2016 les AADs n'étaient disponibles que par autorisation temporaire d'utilisation chez les patients sans atteinte hépatique grave notamment chez les patients transplantés et donc à la charge de l'établissement de santé. La situation a évolué en 2016 avec l'extension du remboursement de l'HARVONI® (sofosbuvir/ledipasvir) et du SOVALDI® aux patients transplantés d'organe, puis à tous les patients infectés par l'hépatite C¹⁸ alors que le prix du ttt a diminué (28700 euros pour 12 semaines de SOVALDI®).

3.3 Chez le patient insuffisant rénal chronique

Comme nous l'avons vu, de nombreuses complications peuvent survenir chez le patient transplanté rénal infecté par l'hépatite C. Les patients chez qui une RVS a été obtenue avant la transplantation, ne récidivent pas, après la greffe, dans 90% des cas.⁷³ Plusieurs études ont retrouvé un bénéfice à un traitement avant la transplantation avec, notamment, une réduction du risque de développer un diabète post transplantation et la diminution des récurrences des glomérulonéphrites, chez les patients guéris en dialyse.^{73,74} Une augmentation du taux de rejet chronique a également été observée chez les patients infectés par le VHC, n'ayant pas été traités par IFN- α avant la transplantation, en comparaison aux patients traités.

Avant l'apparition des AADs, le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique était loin d'être systématique, en raison d'une balance bénéfice/risque souvent

défavorable. Les risques étaient en effet importants en raison des effets secondaires fréquents et graves de l'IFN- α et de la ribavirine, dont l'exposition augmente en cas d'insuffisance rénale, et les bénéfices pas nécessairement élevés, en particulier chez le patient dialysé dont l'espérance de vie est altérée.⁷⁵

Les indications étaient donc posées au cas par cas, sans recommandations claires sur le schéma thérapeutique.⁷⁶ Les KDIGO 2008 recommandaient une bithérapie IFN- α /RBV chez les patients insuffisants rénaux chroniques stades 1 et 2 et une monothérapie par IFN- α non pégylé avec des doses adaptées à la fonction rénale, à partir du stade 3, y compris en hémodialyse, avec des taux de RVS ne dépassant pas 40% et un taux d'arrêt de traitement approchant 20%. Plus récemment, plusieurs essais thérapeutiques sans IFN- α ont inclus des patients en insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) ou dialysés. Les résultats sont également probants, avec des taux de RVS comparables à ceux obtenus chez les patients indemnes d'insuffisance rénale et une bonne tolérance chez les patients ne recevant pas de ribavirine.^{77,78} Traiter l'hépatite C avant la transplantation semble donc être l'option à privilégier, et ce d'autant plus que les options thérapeutiques, chez le transplanté, étaient jusqu'à il y a peu, très réduites.

3.4 Chez le patient transplanté

Jusqu'à il y a peu, le traitement anti HCV était préconisé chez le patient transplanté rénal, seulement dans des complications sévères liées à l'infection, mettant en jeu le pronostic vital (hépatite cholestatique fibrosante ou de vascularite cryobulinémique). En effet, puisque la ribavirine est inefficace en monothérapie chez le transplanté rénal, il est nécessaire d'utiliser l'IFN- α , qui induit des rejets aigus cellulaires et humoraux souvent irréversibles, conduisant à la perte des greffons chez 20% des patients.^{79 80} De plus, la tolérance de l'association IFN- α /RBV chez ces patients est particulièrement mauvaise, entraînant une interruption précoce des traitements pour plus de 25% des patients. Finalement, une RVS était obtenue chez seulement la moitié des patients. En règle générale, les patients transplantés rénaux infectés par le VHC n'étaient donc pas traités, en dépit des complications avérées de l'infection chronique.

Aujourd'hui, l'avènement des AADs remet en question la gestion de l'hépatite C chronique chez le patient transplanté. En effet, quelques séries de patients tendent à montrer que les AADs seraient également très efficaces chez les patients transplantés rénaux, avec un excellent profil de tolérance.⁸¹⁻⁸⁹

Matériel et méthodes

1. Le registre Hépatite C

Le groupe Spiesser réunit 13 centres de transplantation rénale, chacun prenant en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C, n'ayant jamais été traités ou étant restés virémiques après un ou plusieurs échecs de traitement. En 2014, au moment où les AADs ont été commercialisés, s'est posée la question de traiter les patients, alors que l'accès au traitement était freiné, en raison de leur coût. Nous avons donc décidé de rapporter l'expérience de ces centres, en recensant tous les patients avec un greffon fonctionnel infectés, par le VHC, dans l'objectif de décrire les stratégies adoptées en vie réelle. Nous avons pour objectifs de décrire l'accès aux soins et les facteurs déterminants le recours aux AADs, puis d'évaluer l'efficacité et la tolérance des AADs et leur éventuel bénéfice sur la fonction du greffon rénal et les marqueurs de l'hépatite C chronique et ses éventuelles complications.

2. Patients

Tous les patients transplantés rénaux avec un greffon fonctionnel, infectés par le VHC en septembre 2014 et suivis dans l'un des 11 centres participants, (d'Angers, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Limoges, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg et Tours) ont été recensés, puis inclus dans le registre. Le diagnostic d'hépatite C reposait sur la détection d'ARN viral sérique par PCR. Tous ces patients ont donné leur accord pour l'enregistrement des données relatives à leur transplantation dans la base ASTRE (CNIL n°91224).

3. Recueil des données

Un cahier d'observation a été envoyé aux différents centres participants à l'étude avec une partie rétrospective concernant l'histoire de la transplantation et les données relatives à l'infection. Chaque dossier a été individuellement analysé par un médecin du centre ou par mes soins. Nous avons ainsi relevé les données suivantes : néphropathie initiale, date et modalité de la prise en charge en dialyse, présence ou non de diabète, le rang de greffe, le traitement d'induction et les immunosuppresseurs prescrits après la greffe, la nécessité de dialyse dans les 7 jours suivant la transplantation, la créatinémie et la protéinurie à 3 mois de la transplantation rénale et à l'inclusion. Les données relatives à l'hépatite C étaient : la présence de l'infection avant la transplantation, le génotype viral, les traitements anti-VHC,

les concentrations d'enzymes hépatiques à l'inclusion (bilirubine ALAT, ASAT, GGT, PHAL), l'évaluation de la fibrose hépatique par élastométrie ou par analyse histologique, les complications de l'infection (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, cryoglobulinémie...) et les éventuelles transplantations hépatiques. Une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et un antécédent d'abus d'alcool, ont été recherchés.

Les données de suivi ont ensuite été prospectivement collectées. Elles concernaient tout d'abord un éventuel traitement par AADs tant dans ses modalités (évaluation initiale comprenant l'évaluation de la fibrose, molécules, durée) que son efficacité et sa tolérance. Concernant la fibrose, une correspondance entre les valeurs d'élastométrie et le score METAVIR a été utilisée pour classer les patients non biopsiés : $<7,1$ kPa = F0F1, $7,1-9,5$ kPa = F2, $9,5-12,5$ = F3, $>12,5$ = F4.²³ Ensuite, nous avons collecté les données suivantes chez tous les patients, traités ou non par AADs : créatinémie, protéinurie, traitements immunosuppresseurs, biologie hépatique, complications rénales et hépatiques du VHC, perte fonction du greffon et décès (dates et causes). La date de fin de recueil était le 1^{er} juillet 2017.

4. Analyse statistiques

Concernant l'efficacité, nous avons déterminé si il existait une RVS, définie par l'absence d'ARN viral détectable par PCR, douze semaines après l'arrêt du traitement anti viral.⁶⁷

Un échec thérapeutique était défini par la persistance d'une charge virale positive sous traitement (non-réponse virologique) ou par la réapparition de la virémie après l'arrêt du traitement (rechute). Les données qualitatives sont exprimées en pourcentages et les données quantitatives en moyenne $\pm$ écart-type ou médiane [minimum-maximum], selon qu'elles respectent une distribution normale ou non. Les comparaisons des valeurs qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi² ou de Fisher, en fonction du nombre d'évènements dans les groupes ; De plus, nous avons utilisé le test de Mann et Whitney, pour comparer les valeurs quantitatives, en particulier les patients traités ou non par ADD. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel xl-STAT®. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats

1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des 66 patients inclus sont rapportées dans le tableau 3 de la page suivante. Ils étaient transplantés en moyenne depuis 12,7 ans. On peut noter, que près de 40 % d'entre eux, avaient été transplantés d'un rein plus d'une fois, alors même qu'il s'agissait de sujets plutôt jeunes. Le traitement immunosuppresseur le plus fréquent associait un anti-calcineurine (86,3%), du mycophénolate mofétyl ou de l'acide mycophénolate sodique (80,3%) et une majorité de patients conservaient des stéroïdes (65,2%). Le génotype 1 était majoritaire (63,6%) suivi du 4 (13,6%). La majorité des patients avaient une fibrose évaluée F0-F1 (57,6%), 6 patients étaient cirrhotiques. A l'inclusion le DFG moyen était de 50 ± 22 ml/min/1,73m², 13 patients (19,7%) avaient un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73m², dont 10 dans le groupe des patients traités.

Parmi les 66 patients de l'étude, 44 (67%) ont été traités avec des AADs. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les patients traités et non traités, en particulier concernant les données relatives à l'infection. On peut cependant noter, que plus de la moitié des patients traités par AADs, avaient eu un échec d'un traitement par IFN- α , en comparaison à 30% chez les patients non traités par AADs ($p = 0,081$).

La durée moyenne de suivi était 951 ± 189 jours. Un seul patient a été perdu de vue, sans avoir été traité. Tous les patients traités ont été suivis plus de 3 mois après la fin de leur traitement antiviral (554 ± 287 jours en moyenne). Aucune complication extra-hépatique ou hépatique n'a été diagnostiquée au cours du suivi.

3 patients (4,5%) sont décédés au cours du suivi, aucun n'avait reçu d'AAD. Un patient cirrhotique de 68 ans, est décédé d'un CHC multi-métastatique, son espérance de vie était trop faible pour débiter un nouveau traitement antiviral. Une patiente de 76 ans est décédée d'un choc septique, compliquant une fasciite nécrosante. Elle n'était ni obèse ni diabétique. Sa fibrose avait été jugée modérée par élastométrie, 10 ans avant son décès. Une patiente de 58 ans, diabétique avant la greffe, dont l'infection chronique s'était compliquée de cirrhose après la transplantation, est également décédée d'un choc septique à point de départ cutané.

	Tous (n=66)	Groupe traité (n=44)	Groupe non traité (n=22)	P-value (traité vs non traités)
Données relatives à la transplantation				
Age (%)	55,8 ± 10,8	56,29 ± 10,12	54,92 ± 12,29	0,426
Hommes (%)	35 (53,0)	23 (52,3)	12 (52,2)	0,862
IMC (kg/m²)	24,3 ± 4,9	24,7 ± 5,0	23,4 ± 4,68	0,317
Néphropathie initiale (%)				
- GNMP	11 (16,7)	9 (20,5)	2 (9,1)	0,243
- Diabète	4 (6,1)	3 (6,8)	1 (4,5)	0,715
- Autres glomérulopathies	13 (19,7)	8 (18,2)	5 (11,4)	0,662
- Polykystose	4 (6,1)	2 (4,6)	2 (9,1)	0,466
- NTI	19 (28,8)	10 (22,7)	9 (40,9)	0,124
- Indéterminée	13 (19,7)	10 (22,7)	3 (13,6)	0,381
Délai transplantation (mois)	152 ± 110	143 ± 109	176 ± 110	0,317
1ere transplantation (%)	41 (62,1)	28 (63,6)	13 (59,1)	0,72
Traitement d'induction				
- Basiliximab	28 (42,4)	21 (47,7)	7 (31,8)	0,218
- Thymoglobuline	38 (57,6)	23 (52,3)	15 (68,2)	
Données à l'inclusion				
Diabète (%)	9 (13,6)	6 (13,6)	3 (13,6)	1
Transplantation hépatique (%)	3 (4,5)	3 (6,8)	0	0,21
Créatinémie (μmol/l)	147 ± 76	148 ± 72	144 ± 85	0,589
Protéinurie (g/24h)	0,77 ± 1,26	0,65 ± 1,10	0,98 ± 1,53	0,194
DFG estimé (ml/min/1,73m²)	50 ± 22	50 ± 23	52 ± 20	0,576
Traitement immunosuppresseur				
- Tacrolimus	22 (33,3)	17 (38,6)	5 (22,7)	0,196
- Ciclosporine	35 (53,0)	21 (47,7)	14 (63,6)	0,222
- Inhibiteur mTor	5 (7,6)	3 (6,8)	2 (9,1)	0,742
- Mycophénolate Mofétil	53 (80,3)	37 (84,1)	16 (72,2)	0,274
- Aziathropine	5 (7,6)	5 (11,2)	0	0,1
- Corticoïdes	43 (65,2)	29 (65,9)	14 (63,6)	0,855
Données relatives à l'infection				
Traitement anti-VHC antérieur	31 (47,0)	24 (54,5)	7 (30,4)	0,081
Génotype				
-1	41 (62,1)	30 (68,2)	11 (50,0)	0,0756
-2	6 (9,1)	3 (6,8)	3 (50,0)	0,182
-3	2 (3)	1 (2,3)	1 (4,5)	0,306
-4	9 (13,6)	8 (18,2)	1 (4,5)	0,064
-5	2 (3)	2 (4,5)	0 (0,0)	0,155
- Inconnu	6 (9,1)	0 (0,0)	6 (27,3)	0,0001
Charge virale (log)	6,08 ± 0,65	6,15 ± 0,56	5,95 ± 0,79	0,54
Coinfection VHB	9 (13,6)	5 (11,4)	4 (17,4)	0,447
Fibrose hépatique				
- Absente à minime (F0-F1)	38 (57,6)	24 (54,5)	14 (63,7)	0,481
- Modérée (F2)	11 (16,7)	8 (18,2)	3 (13,6)	0,64
- Sévère (F3)	6 (9,1)	6 (13,6)	0	0,069
- Cirrhose	6 (9,1)	4 (9,1)	2 (9,1)	1
- Donnée manquante	5 (7,6)	2 (4,6)	3 (13,6)	0,188
Bilan hépatique				
- ALAT	37 ± 31	34 ± 22	43 ± 43	0,754
- ASAT	37 ± 24	33 ± 17	44 ± 33	0,307
- γGT	81 ± 102	64 ± 58	116 ± 153	0,744
- phosphatase alcalines	69 ± 35	64 ± 28	78 ± 44	0,199
- bilirubine totale	13 ± 15	11 ± 4	18 ± 26	0,387

Tableau 3. Principales caractéristiques des patients de l'étude. IMC: Indice de masse corporelle, GNMP: glomérulonéphrite membrano-proliférative, NTI: Néphropathies tubulo-interstitielles, DFG estimé: Débit de filtration Glomérulaire estimé par la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), ALAT: Alanine Aminotransférase, ASAT: Aspartate aminotransférase, γGT: gammaglutamyl-transférases

2. Modalités du traitement par AADs

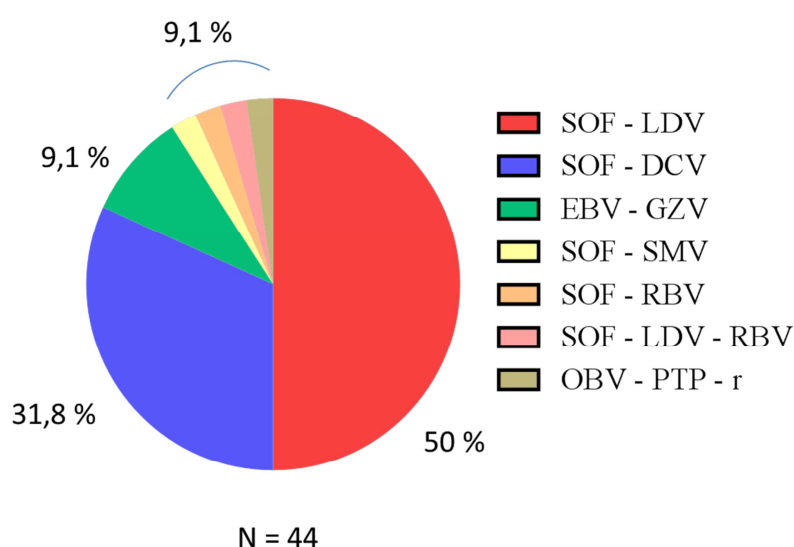
2.1 Indications

En septembre 2014, parmi les 66 patients inclus dans l'étude, aucun traitement n'a été envisagé pour 19 d'entre eux (28,8%). Chez les 47 patients restant, l'indication a finalement été retenue chez 28 d'entre eux (59,6%). Les raisons justifiant de ne pas traiter les 19 patients récusés initialement étaient (i) une hépatite peu active sans fibrose sévère pour 11 patients (ii), une insuffisance rénale pour trois d'entre eux, car les traitements n'étaient pas validés dans cette situation (iii), le refus d'un patient (iiii), ainsi que pour des raisons diverses non classables pour trois autres (crainte d'interaction médicamenteuse, refus du patient, carcinome hépato cellulaire métastatique). Sept de ces 19 patients (41,2%) étaient finalement traités en juin 2017. Chez les 19 patients chez qui le traitement n'avait pas été envisagé initialement, 9 ont finalement été traités.

2.2 Les molécules utilisées

Les associations d'antiviraux sont décrites dans la figure 1. L'association sofosbuvir-ledipasvir a été la plus fréquemment utilisée. Seuls 2 patients ont reçu de la ribavirine, toujours en association avec un AAD. Aucun patient n'a reçu de l'IFN- α .

Figure 2. Utilisation des différentes associations antivirales chez les patients traités contre l'hépatite C chronique de notre cohorte SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, DCV: daclatasvir, EBV: elbasvir, GZV: grazoprevir, SMP : simeprevir, RBV: ribavirine, OBV : ombitasvir, PTP : paritaprevir, r : ritonavir



2.3 La durée de traitement

Un patient a reçu 8 semaines de traitement, 6 patients ont été traités pendant 24 semaines, les autres pendant 12 semaines à l'exception des 2 patients qui ont arrêté prématurément leur traitement.

Hormis ces 2 patients traités pendant moins de 4 semaines, tous ont guéri. Une durée de 12 semaines était donc équivalente en termes d'efficacité à une durée prolongée de 24 semaines. Deux tiers (4/6) des patients traités 24 semaines provenaient du même centre et 5 d'entre eux avaient débuté leur thérapie avant l'année 2016. Les patients suivis dans ce centre avaient significativement plus de chance d'être traités 24 semaines que ceux des autres centres ($p = 0,006$).

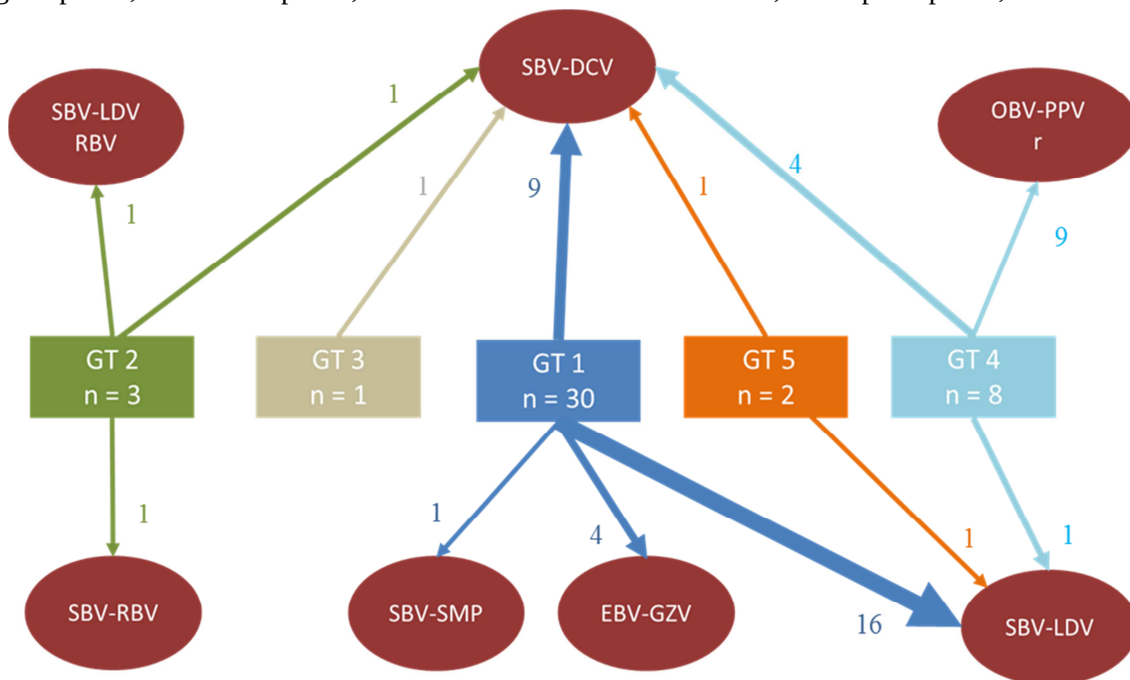
2.4 Les déterminants du choix de la molécule : année, génotype, fonction rénale, centre.

L'année pendant laquelle a été débuté le traitement a influencé le choix de la molécule pour une raison simple : plusieurs d'entre elles n'étaient pas disponibles en septembre 2014. L'année 2014 a vu 90% des patients traités par l'association sofosbuvir-daclatasvir, 10% par sofosbuvir-siméprévir. Quatre des six patients traités dans un seul centre pendant 24 semaines l'ont été en 2014 ; première année de la démocratisation des AADs. Le ledipasvir a fait son apparition en 2015, elle a été la molécule la plus utilisée en association avec le sofosbuvir. La bithérapie elbasvir-grazoprevir a été prescrite à partir de 2016.

Le génotype viral a logiquement été un des déterminants importants de la bithérapie utilisée, comme le montre la figure 3.

La sévérité de la maladie hépatique n'a pas influé sur le choix de la molécule et sa durée d'administration. Les 10 patients avec une fibrose F3-F4 ont reçu diverses associations (sofosbuvir-ledipasvir $\pm$ ribavirine, sofosbuvir-daclatasvir, elbasvir-grazoprevir) pour des durées variant de 12 à 24 semaines, les 3 transplantés hépatiques ont été traités par sofosbuvir/ledipasvir.

Figure 3. Associations thérapeutiques utilisées en fonction du génotype viral. L'épaisseur des flèches est proportionnelle au nombre de patient infectés par le même génotype et traités par la même association. GT: génotype, SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, DCV: daclatasvir, EBV: elbasvir, GZV: grazoprevir, SMP : simeprevir, RBV: ribavirine. OBV: ombitasvir, PTP : paritaprevir, r : ritonavir.

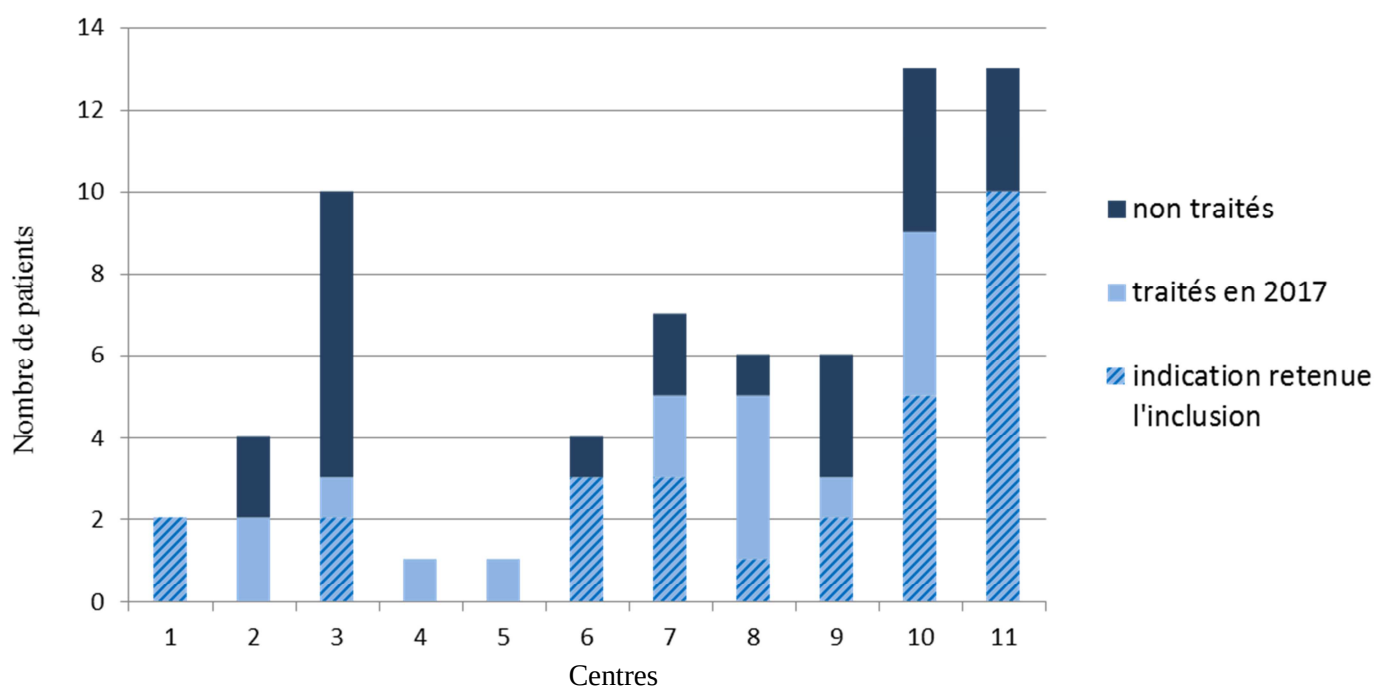


Au moment de débiter les AADs, 13 patients avaient un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73m², neuf patients au stade 4, deux au stade 5 et deux patients dialysés. La bithérapie elbasvir-grazoprevir a été exclusivement utilisée chez 4 d'entre eux. Les autres ont été traités indifféremment par l'association sofosbuvir-ledipasvir ou sofosbuvir-daclatasvir.

L'indication ou non des AADs dépendait de manière importante du lieu de suivi, la moitié des patients (11/22) non traités étaient ainsi suivis dans 2 centres et 43 % des patients (19/44) traités dans 2 autres centres. Il est intéressant de noter que les centres suivant peu de patients (3 ou moins) ont traité tous leurs malades. Tous les patients des centres suivant au plus 3 transplantés infectés par le VHC ont été traités contre 62,7% des patients suivis dans les autres centres (p = 0,048).

La figure 4 illustre la proportion de patients traités dans chaque centre de transplantation.

Figure 4. Proportion des patients traités selon les différents centres de transplantation. Les 11 centres participants à l'étude sont numérotés de 1 à 11.



3. Le traitement par AADs est efficace

Parmi les 44 patients traités par AADs, 42 (95.2%) ont eu un traitement complet. En effet, le traitement a été interrompu précocement chez 2 patients. Les 42 patients traités à terme avaient une charge virale négative en fin de traitement et 12 semaines plus tard (taux de RVS à 100%). Aucun n'a donc récidivé. Aucun des patients non traités n'a guéri spontanément. La charge virale moyenne de ce groupe, aux dernières nouvelles, était de $6,0 \pm 0,8 \log$, similaire à celle à l'inclusion ($p = 0,828$).

Le traitement s'est donc révélé efficace y compris dans les sous-groupes de patients « à risque » d'échec : les cirrhotiques, les patients avec un antécédent d'échec d'un traitement à base d'IFN- α , celui infecté par le génotype 3. La durée de traitement n'a pas impacté sur son efficacité (taux de RVS à 100% pour des durées de 8, 12 et 24 semaines).

Deux patients ont arrêté leur traitement prématurément, le premier après 2 semaines de ribavirine/sofosbuvir pour une anémie liée à la ribavirine. Le second arrêt de traitement concernait un patient ayant mal compris la prescription et ayant par conséquent arrêté l'association sofosbuvir/ledipasvir à 1 mois. La virémie de ces patients est restée positive.

4. Conséquences du traitement

4.1 Amélioration du bilan hépatique

Les résultats des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale) à l'inclusion et aux dernières nouvelles, sont détaillés dans le tableau 2. Les paramètres du bilan hépatique entre le groupe traité (n=44), complètement traité (n=42) et non traité (n=22) ne différaient pas à l'inclusion. Une diminution des ALAT était observée chez 84 % des patients traités. Surtout, tous les 20 patients traités au moins 8 semaines qui présentaient une cytolysé hépatique (ALAT >30 UI/l, 56 ± 21 UI/l) en début de traitement n'en avaient plus en fin de suivi. Concernant les marqueurs de cholestase, une amélioration était observée pour les GGT et la bilirubine totale mais pas pour les phosphatases alcalines.

Chez les patients avec une fibrose F0-F1 une diminution significative des ASAT (39 vs 19 UI/l, $p = 0.0003$), des ALAT (35 vs 19 UI/l, $p = 0.0007$) des γ GT (66 vs 41 UI/l, $p = 0.0036$) et de la bilirubine totale (11 vs 7 μ mol/l, $p = 0.0053$) était également observées entre l'inclusion et les dernières nouvelles. Aucune complication hépatique n'est survenue pendant le suivi, chez les patients traités comme chez les non traités. Très peu de patients ont bénéficié d'une évaluation de la fibrose après le traitement.

	Traités (n = 44)			Complètement traités (n = 42)			non traités (n = 22)		
	Inclusion	DN	p	Inclusion	DN	p	Inclusion	DN	p
ALAT (UI/l)	34 $\pm$ 22	17 $\pm$ 8	<0,001	34 $\pm$ 22	16 $\pm$ 6	<0,0001	45 $\pm$ 46	31 $\pm$ 21	0,148
ASAT (UI/l)	33 $\pm$ 17	19 $\pm$ 7	<0,001	32 $\pm$ 16	19 $\pm$ 7	<0,0001	45 $\pm$ 35	32 $\pm$ 18	0,35
γGT (UI/l)	64 $\pm$ 58	38 $\pm$ 43	<0,001	63 $\pm$ 58	33 $\pm$ 36	0,0004	105 $\pm$ 147	88 $\pm$ 110	0,868
PHAL (UI/l)	64 $\pm$ 28	71 $\pm$ 26	0,281	63 $\pm$ 28	71 $\pm$ 26	0,355	94 $\pm$ 42	115 $\pm$ 59	0,418
Bilirubine totale (μ mol/l)	11 $\pm$ 4	8 $\pm$ 4	0,034	11 $\pm$ 4	8 $\pm$ 4	0,006	21 $\pm$ 30	11 $\pm$ 7	0,357

ALAT : Alanine amino transférase, ASAT : Aspartate amino transférase, GGT : gammaglutamyl-transférases, PHAL : phosphatases alcalines, DN : Dernières nouvelles.

Tableau 4. Paramètres du bilan hépatique à l'inclusion et aux dernières nouvelles. Le groupe complètement traité comprend les patients ayant menés leur thérapie antiviral jusqu'au terme prévu.

4.2 Absence d'impact rénal

Avant de débuter leur traitement, 13 patients avaient un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m², 6 inférieurs à 20 ml/min/1,73 m² dont 2 hémodialysés et une patiente dont l'épuration extrarénale a été débutée immédiatement après l'introduction du traitement antiviral. Ces 3 patients n'ont donc pas été inclus dans l'analyse de l'évolution de la fonction rénale.

En fin de suivi, 7 patients avaient perdu leur greffon. Tous faisaient partie du groupe traité, mais un seul avait un DFG estimé supérieur à 30 ml/min/1,73m² avant de débuter les AADs. Parmi les 4 patients retournés en dialyse après le traitement, 2 avaient une insuffisance rénale de stade 4 (DFG estimé à 20 et 21 ml/min/1,73m²) et un de stade 5 (14 ml/min/1,73m²) et étaient sujets à une dégradation chronique de leur fonction rénale avant traitement qui ne s'est pas accélérée au décours de celui-ci. Le quatrième avait un DFG avant traitement estimé à 50 ml/min/1,73m², son DFG avait décliné de 3,6 ml/min/1,73m² à la fin de celui-ci. La perte de son 4^{ème} greffon survenue 26 mois après la fin des AADs a été attribuée à un rejet chronique.

Le DFG estimé n'était pas significativement différent avant et après traitement (47 ± 20 et 58 ± 27 ml/min/1,73m² respectivement, $p = 0,075$). Un seul épisode d'insuffisance rénale aiguë a été recensé au cours du traitement par sofosbuvir-daclatasvir, résolutive malgré sa poursuite. Un autre patient a dégradé sa fonction rénale au cours du traitement par sofosbuvir-ledipasvir (165 à 226μmol/l) et une amélioration s'est produite ensuite (183μmol/l aux dernières nouvelles). La protéinurie était à 435 ± 691 et 451 ± 522 mg/24h au début et la fin du traitement par AADs ($p = 0,270$).

5. Tolérance

5.1 Effets indésirables

Les différents AADs ont été bien tolérés. Deux patients (4,5%) ont présenté des effets indésirables graves : une anémie profonde chez la patiente déjà décrite ayant arrêté l'association sofosbuvir-ribavirine et une cytolysé hépatique dans un contexte de surdosage en ciclosporine attribuée à une interaction avec le ritonavir. L'adaptation de la posologie de la ciclosporine (réduction de 100 mg/jour à 60 mg/jour) a permis la poursuite du traitement antiviral non modifié avec normalisation du bilan hépatique.

Des effets secondaires mineurs ont été rapportés : asthénie chez 2 patients, douleurs musculaires, alopecie et symptômes dépressifs chez un patient avec des antécédents de troubles de l'humeur. Un patient a tout de même interrompu son traitement après 15 jours en raison de douleurs

musculaires. Il recevait également une statine qui a été définitivement arrêtée. La même association sofosbuvir-daclatasvir a été rapidement reconduite sans douleur musculaire.

5.2 Interactions avec les immunosuppresseurs

Nous avons étudié les posologies des inhibiteurs de la calcineurine, avant et après le traitement chez les patients ayant reçus des AADs. Elles n'étaient disponibles que pour 33 patients. Sur les 16 patients traités par Tacrolimus, 5 ont vu leur posologie diminuer, 4 augmenter. Les posologies journalières ne différaient pas significativement avant et après traitement (4,5 contre 4,2 mg en moyenne, $p = 0,698$).

Hormis pour la patiente précédemment décrite pour un surdosage aigu en ciclosporine, la posologie de la ciclosporine a été augmentée pour 1 patient et baissée pour 2 autres patients. Les doses moyennes ne différaient pas avant et après traitement (moyenne 161 vs 166 mg/jour, $p = 0,773$).

Discussion

Notre étude multicentrique rétrospective a inclus 66 patients transplantés infectés par le VHC en septembre 2014. Quarante-quatre d'entre eux ont été traités par AADs, la totalité des patients ayant bénéficié d'un traitement mené à terme avait une virémie négative en fin de traitement et 12 semaines après la fin de celui-ci. La tolérance de ces nouveaux antiviraux était excellente. Aucun patient n'a reçu d'IFN- α au cours du suivi, 2 ont reçu de la ribavirine. La guérison de l'infection virale a engendré une nette amélioration de la cytolysse et de la cholestase.

L'efficacité des AADs a été tout à fait remarquable, comparable voire supérieure à celle déjà observée chez les transplantés hépatiques^{90,91} ou dans des études rétrospectives chez des transplantés rénaux. Le tableau 5 résume les principales caractéristiques des autres études publiées sur les AADs chez les patients transplantés rénaux.

Le traitement s'est même révélé efficace dans des populations à risque d'échec thérapeutique. Ainsi, plus de la moitié des patients (24/44 soit 54,5%) avaient auparavant reçu des thérapies à base d'IFN- α , sans succès. Les AADs ont permis la guérison de leur infection virale. Bien que les effectifs soient trop faibles pour en tirer des conclusions, les 4 patients cirrhotiques traités et celui infecté par le génotype 3, également facteurs de risque d'échec des AADs,⁹² ont tous guéri. Seuls 6 patients ont reçu les AADs pendant 24 semaines, la grande majorité l'a été pendant 12 semaines ; cela suggère que des thérapies « courtes » permettent la guérison de l'hépatite C chez le transplanté rénal aussi bien que dans la population générale. Il est possible que des traitements plus brefs pourraient permettre de guérir certains patients, plusieurs études ayant suggéré qu'une trithérapie d'AADs pendant 6 voire 3 semaines étaient efficace pour traiter l'hépatite C chez des patients non cirrhotiques infectés par le génotype 1.^{93,94} Le patient de notre registre ayant arrêté son traitement à 4 semaines était toujours virémique alors qu'il était infecté par un génotype 1. Nous disposons de peu de données sur la charge virale des patients de notre cohorte en cours de traitement, le temps nécessaire pour la disparition de l'ARN viral sérique était donc le plus souvent inconnu.

	Ming	Fernandez	Gentil	Kamar	Sawinski	Taneja	Colombo	Eisenberger	Lubetzky	Chevallier
Caractéristiques études										
année publication	2016	2016	2016	2016	2016	2017	2016	2016	2017	à venir
groupe comparatif	non	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
nombre de centre	3	8	15	1	1	1	5	1	1	11
Lieu	USA	Espagne	Espagne	Toulouse	USA	Inde	Europe	Allemagne	USA	France
nombre de patients	24	103	94	25	20	47	114	15	31	44
Caractéristiques patients										
âge	60	55	54,2	54	57	36	53	55	60	56
hommes	79	67	67	60	80	81	68	47	68	52
ancienneté greffe (mois)	96	147	137	29	29	29	144	101	68	143
transplantés hépatiques	25	25	7,6	4	20	ND	ND	0	22,6	4,6
créatinémie (µmol/l)	107	150	ND	117	123	138	ND	108	117	147
DFG estimé (ml/min/1,73m²)	71	ND	55% stade 3-4	64	ND	69	56	78	64	50
traitement antérieur	50	15	ND	ND	17	17	31	0	75	47
Génotypes										
1	87,5	83	79,9	76	85	68,1	92	93	90,3	68,2
2	12,5	0	4,2	8	15	2,1	0	0	6,5	6,8
3	0	6	7,5	4	0	21,3	0	0	3,2	2,3
4	0	8	5,9	12	0	8,5	8	7	0	18,2
5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	4,5
Fibrose hépatique										
F0-F2	58	55	48	56	50	90	71	87	94	76
F3-F4	42	35	52	44	50	10	29	13	6	24
Immunosupresseurs										
Tacrolimus	83	72,8	70	76	95	62,8	47	73	93	38,6
Ciclosporine	13	13,6	18	20	5	37,2	39	7		47,7
Inhibiteurs de mTor	4	5,8	12	4	0	0	0	7	0	0
Mycophénolate mofétil	ND	65	76	88	95	70,2	61	67	93	84,1
Corticoïdes	ND	ND	ND	84	100	100	81	100	96,8	65,9
Azathioprine	ND	ND	ND	0	0	30	12	7	3,2	7,6
AADs										
Sofosbuvir	100	84	91	100	100	100	100	100	100	88,6
Ledipasvir	33	57	54,6	40	35	46,8	100	100	86	50
Daclatasvir	0	6	13,4	16	5	25,5	0	0	7	34,1
OBV-PTP-r ± Dasabuvir	0	10	7,6	0	0	0	0	0	0	2,3
Simeprevir	50	6	14,3	28	45	0	0	0	0	2,3
Ribavirine	33,5	2	2,5	24	15	14	0	0	18	4,5
Evolution										
SVR	92,3	98	97,8	100	100	100	100	100	97,5	100
DFG	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable
Protéinurie	ND	stable	stable	diminution	stable	ND	ND	stable	stable	stable
Bilan hépatique	diminution ASAT/ALAT	ND	diminution ALAT/GGT	diminution ALAT/ASAT/ GGT	diminution ASAT/ALAT	diminution ASAT/ALAT	ND	diminution ASAT/ALAT/ GGT	diminution ASAT	diminution ASAT/ALAT/ GGT/bilirubine
effets indésirables graves	BAV 3, hémorragie digestive, thrombose portale, asthénie, céphalées, autres	rejets aigus Anémie	anémie, hépatite, toxicité neurologique	non	anémie	anémie,nausées, asthénie, céphalées	embolie pulmonaire, syncope, asthénie, céphalées	asthénie céphalées nausées	non	anémie, cytolyse, asthénie, céphalées, douleurs musculaires
Inhibiteurs calcineurines	stable	stable	stable	stable	diminution	stable	stable	augmentation	stable	stable

Tableau 5. Principales caractéristiques des études sur les antiviraux d’action directe chez les transplantés rénaux.^{81–89} ALAT: Alanine Aminotransférase, ASAT: Aspartate aminotransférase, GGT: gamma-glutamyl-transférases, PHAL :Phosphatases alcalines, SVR : réponse virologique soutenue, BAV : bloc auriculo-ventriculaire.

Outre l'éradication du virus de l'hépatite C, les AADs ont engendré en peu de temps une nette amélioration du bilan hépatique intéressant les transaminases, les γ GT et la bilirubine totale. La cytolysé hépatique a disparu chez tous les patients traités complètement, ce qui n'était pas le cas des patients chez qui le virus n'avait pas été éradiqué. Les γ GT et la bilirubinémie totale ont suivis la même tendance. Cette amélioration était substantielle dans le sous-groupe des patients avec une fibrose F0-F1. Cela souligne que la guérison de l'hépatite C engendre des effets bénéfiques hépatiques y compris chez les patients moins sévères, ceux qui ne relevaient pas d'un traitement anti-VHC par le passé.⁹⁵ Une hépatite peu sévère a incité les néphrologues à ne pas traiter leurs patients transplantés dans un nombre important de cas. Nos résultats suggèrent au contraire que ces patients doivent être aussi traités.

Si nous avons pu observer des résultats immédiats avec l'amélioration franche des bilans hépatiques, l'impact de l'éradication du virus sur l'évolution de la fibrose hépatique n'a pu être évalué. L'étude étant observationnelle, l'évaluation de la fibrose n'a pu être programmée après le traitement. Le suivi rapproché de la fibrose par élastométrie dans l'étude de Taneja et al.⁸⁶ a montré une diminution (faible mais significative) de la fibrose, après guérison de l'hépatite C par les AADs, quelle que soit la sévérité de la fibrose avant le traitement.

D'autres effets bénéfiques de la guérison de l'hépatite C sont attendus chez nos patients transplantés : diminution de l'incidence de cirrhose et de ces complications, des manifestations extra-hépatiques (notamment le rejet chronique d'allogreffe) et finalement un gain en termes de durée de vie de greffon et de survie. A l'inverse, plusieurs auteurs ont rapporté une recrudescence des cas d'hépatocarcinomes de novo et de récides chez les patients traités par AADs.⁹⁶ L'hépatite C est une maladie chronique, d'évolution lente. L'effectif limité et la période de suivi insuffisante n'ont pas permis d'observer la fréquence de ces complications dans notre cohorte.

Il est malgré tout possible que les 3 décès observés dans notre cohorte aient été favorisés par l'hépatite C. Les patients transplantés infectés par le VHC décèdent en effet plus que les autres de causes infectieuses.⁹⁷ Or 2 patients sont décédés de sepsis et le troisième d'un hépatocarcinome métastasé, aucun d'entre eux n'avait bénéficié de traitement par AAD.

Notre registre a inclus la totalité des patients transplantés rénaux infectés par le VHC parmi 11 centres français. Il donne donc un bon aperçu de l'épidémiologie de l'hépatite C dans cette population et des pratiques diverses des différentes équipes tant dans le suivi que dans la prise en charge thérapeutique. C'est un des atouts principaux de notre travail en comparaison aux autres

études sur l'usage des AADs chez le transplanté rénal, qui n'ont inclus que les patients traités et en conséquence pas de groupe comparatif.

Le génotype 1 et plus précisément le 1b était le plus représenté au sein de notre cohorte (39,6%) ce qui correspond à l'épidémiologie du VHC en Europe de l'ouest ³. Il est le plus souvent retrouvé chez des personnes contaminées par transfusion sanguine. Le génotype 3, plus fréquent chez les consommateurs de drogues intraveineuses, était nettement sous représenté (3% des patients contre 20% dans la population générale en Europe). Il est probable que la plupart des patients de la cohorte aient été contaminés par des soins médicaux (62 patients ont été hémodialysés dont 18 avant 1992, période considérée comme à très fort risque de contamination par le VHC). A l'inverse 13,6% des patients étaient infectés par le génotype 4, relativement rare en Europe mais le plus répandu en Afrique de l'Ouest. La prévalence de ce génotype est également très rare dans les études comparables à la notre comme le montre le tableau 5.

L'apparition des AADs a transformé l'attitude des néphrologues vis-à-vis de la pathologie. Son traitement après la transplantation était extrêmement rare, les 2/3 de la cohorte sont désormais traités et guéris. Le point de vue des praticiens a changé lors des derniers mois, comme l'a montré le nombre important de patients initialement recusés, finalement traités. C'est également la tendance en France et dans les pays à hauts revenus. La spectaculaire efficacité des AADs incite les autorités de santé à élargir les indications du traitement antiviral. En France le traitement doit désormais être proposé à tous les patients infectés dont l'espérance de vie n'est pas trop réduite.¹⁸ Si la plupart des centres ont traité une majorité de leurs malades grâce à une étroite collaboration entre néphrologues et hépatologues, 1/3 des patients restent infectés.

Le choix des molécules a globalement suivi la tendance des AADs utilisés en France ⁹⁸ et l'apparition progressive de nouvelles spécialités. La grande majorité des patients a reçu une association contenant du sofosbuvir. Le daclatasvir lui était associé dans la plupart des cas en 2014 mais son utilisation a ensuite largement décliné jusqu' à ne plus être utilisé en 2017. Les associations de 2 AADs en un comprimé sont apparues en 2016. Le ledipasvir associé au sofosbuvir est devenu l'association privilégiée sauf pour les patients infectés par les génotypes 2 et 3. Les premiers schémas sans sofosbuvir ont ensuite émergé : ombitasvir associé à paritaprévir et ritonavir pour un patient et l'association elbasvir-grazoprévir pour 4 autres patients. Cette dernière association a représenté la moitié des traitements débutés en 2017 dans notre cohorte. De nouvelles molécules pangénotypiques apparaissent et vont probablement prendre une place croissante dans l'arsenal thérapeutique anti-VHC.

L'IFN- α , historiquement la seule molécule indiquée chez le patient transplanté dans les rares contextes précédemment décrits, n'a fait l'objet d'aucune prescription dans notre cohorte. La ribavirine qui avait, elle, été jugée inefficace chez le patient transplanté en monothérapie a été prescrite chez 2 patients infectés par un VHC de génotype 2. L'interféron- α a d'ailleurs déjà disparu des dernières recommandations de la société française d'hépatologie.⁶⁹ Les indications de la ribavirine, en association avec 2 AADs, sont de plus en plus limitées⁹⁹ (cirrhose décompensée, 2^e ligne de traitement en cas de résistance aux inhibiteurs de NS5A).

Dans notre cohorte, le choix des molécules antivirales a été influencé par le génotype, la période et le centre de suivi du patient et la présence, ou non, d'une insuffisance rénale sévère, mais pas par la sévérité de l'atteinte hépatique.

Notre étude, « vraie vie », était observationnelle, les pratiques ont donc été diverses. Si nos résultats ne peuvent engendrer des recommandations sur le type de molécule à employer pour chaque sous-population particulière de patients (génotypes, insuffisants rénaux sévères) ils suggèrent que le choix de la molécule importe peu sur l'efficacité et la tolérance de la thérapie anti-virale.

Le choix de la molécule d'AADs a été partiellement influencé par la présence d'insuffisance rénale sévère. L'association elbasvir-grazoprevir a été prescrite uniquement dans cette situation. Elle est d'ailleurs la seule association qui a fait preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale chronique stade 4-5 dans une étude randomisée⁷⁸, mais uniquement chez des patients infectés par les génotypes 1 et 4. Le sofosbuvir éliminé à hauteur de 80% par voie urinaire sous la forme de GS-331007¹⁰⁰ n'est à ce jour pas recommandé chez ces patients.⁶⁹ Neuf patients de notre cohorte avec une insuffisance rénale stade 4 ou 5 ont pourtant été traités par sofosbuvir sans effet indésirable grave ni interruption de traitement. Nos résultats sont concordants avec une étude rétrospective dans laquelle le sofosbuvir était employé avec une efficacité et une tolérance comparable à celle de patients avec une fonction normale.¹⁰¹ Nos résultats suggèrent que les insuffisants rénaux sévères, notamment transplantés et infectés par des génotypes « non 1- non 4 » pourraient bénéficier de thérapies antivirales à base de sofosbuvir. Cela est important pour les pays moins favorisés ayant fait le choix de produire le sofosbuvir à moindre coût.

Les différents AADs ont été bien tolérés dans l'ensemble. Deux patients ont présenté des effets indésirables graves dont l'évolution a cependant été rapidement favorable.

Les effets secondaires bénins et fréquemment rapportés chez les patients traités par AADs, tels que les céphalées et l'asthénie, furent rares potentiellement sous-estimés, les informations provenant des comptes-rendus de consultation des hépatologues.

Saxena et al.¹⁰² ont rapporté une dégradation de la fonction rénale chez certains patients traités par sofosbuvir non transplantés avec un DFG estimé inférieur 45 ml/min/1,73m². Lubetzky et al.⁸⁹ ont décrit une aggravation de la protéinurie chez les transplantés traités par différents AADs dont la protéinurie excédait 500 mg par jour avant de débiter le traitement. Dans notre cohorte, la fonction rénale et la protéinurie en début et fin de traitement ne différaient pas significativement, y compris chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou une protéinurie élevée avant de débiter les AADs. Deux patients ont dégradé leur fonction rénale transitoirement en cours de traitement et la dialyse a été nécessaire pour 4 autres.

Les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de mTor (mammalian target of rapamycin) sont des substrats des enzymes hépatiques cytochrome P450 (CYP) 3A5 et de la P-glycoprotéine. Plusieurs AADs utilisés dans notre cohorte interagissent avec ces protéines : simeprevir, ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.¹⁰³

Un seul cas de surdosage en ciclosporine a été rapporté dans notre cohorte chez la seule patiente traitée par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Si le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP 3A5 cette association a été utilisée sans surdosage dans une autre cohorte de patients transplantés rénaux.⁸³ Plus de la moitié des patients traités par tacrolimus ont eu une modification de leur posologie en cours de traitement mais baisse et hausse des posologies étaient équilibrées. Il a été rapporté dans la littérature une élimination altérée des inhibiteurs de la calcineurine chez les patients infectés par le VHC,^{104,105} son éradication pourrait donc provoquer une augmentation de la clairance du médicament et modérer l'effet de l'inhibition des enzymes hépatiques par les AADs concernés. Plusieurs auteurs ont ainsi rapporté la nécessité d'augmenter la posologie des inhibiteurs de la calcineurine chez des patients transplantés traités par AADs.^{82,88}

Notre travail a certaines limites. Une partie du recueil de données était rétrospectif et certaines données manquent bien que chaque dossier ait été analysé par un médecin.

C'était une étude observationnelle et non un essai thérapeutique cherchant à démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement. Les indications de traitement, les molécules choisies et le suivi des patients n'ont donc pas été décidés *a priori* et toutes les décisions laissées à la discrétion des cliniciens. Le niveau de preuve n'est pas comparable à celui d'une étude randomisée contrôlée, cependant toutes les associations se sont avérées efficaces pour éradiquer le virus. Ainsi notre

travail ne permet pas de comparer les différentes stratégies, il permet d'évaluer l'intérêt de l'éradication du virus.

Le traitement est vivement recommandé avant la transplantation rénale en raison des effets néfastes de l'hépatite C chronique chez les patients greffés^{66,69,76}. Les excellents résultats des AADs chez les patients en insuffisance rénale sévère, voire dialysés, sont un argument de plus pour les traiter précocement.^{77,78,106} Aux États-Unis, de nombreux patients infectés par le VHC reçoivent un greffon de donneurs eux-mêmes infectés (sérologie positive et/ou ARN viral sérique détectable). Cela permet de diminuer notablement la période sur liste d'attente. Ce type de transplantation rénale est rare en France : en 2016, seulement 7 greffons provenant d'un donneur séropositif ont été transplantés.¹⁰⁷ L'arrêté ministériel du 23 décembre 2015¹⁰⁸ autorise pourtant la transplantation d'organe solide à partir de donneurs séropositifs et virémiques. Il paraît donc important de développer ce type de transplantation pour palier la pénurie d'organe. L'efficacité des AADs chez le patient greffé pourrait inciter à différer le traitement lorsque les patients sont en attente de greffe, pour accélérer leur accès à la greffe. Une équipe américaine a récemment transplanté 10 patients à partir de donneurs infectés virémiques, chez des receveurs non-infectés. L'ARN viral était détectable dans le sérum de tous les transplantés dans les 72 heures suivant la greffe et tous les patients ont été traités avec succès après une bithérapie elbasvir-grazoprevir.¹⁰⁹ Serait-ce une solution d'avenir ?

En conclusion, les AADs ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C, les transplantés rénaux n'échappant pas à la règle. Leur efficacité redoutable et leur excellent profil de tolérance, y compris chez des patients auparavant très difficiles à traiter, ont engendré bouleversement très rapide des pratiques malgré un coût demeurant élevé. On peut imaginer que l'infection soit éradiquée dans les prochaines décennies si les efforts des autorités de santé perdurent. L'élaboration de ce registre fut un travail riche en enseignements tant sur l'hépatite C que sur les différences d'organisations et de prise en charge de cette pathologie et les relations entre néphrologues du groupe Spiesser.

Bibliographie

1. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017. 2017.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin. Liver Dis.* 2000;20(1):1–16.
3. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2(3):161–176.
4. Pioche. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire.
5. Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013;369:87–112.
6. Shirota Y, Luo H, Qin W, et al. Hepatitis C virus (HCV) NS5A binds RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) NS5B and modulates RNA-dependent RNA polymerase activity. *J. Biol. Chem.* 2002;277(13):11149–11155.
7. Lindenbach BD, Rice CM. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11(10):688–700.
8. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 1998;282(5386):103–107.
9. Lerat H, Rumin S, Habersetzer F, et al. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype. *Blood.* 1998;91(10):3841–3849.
10. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol. Baltim. Md.* 2005;42(4):962–973.
11. Pawlotsky J-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology.* 2016;151(1):70–86.
12. Marwaha N. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(11):2948.
13. Elgharably A, Gomaa AI, Crossey MM, et al. Hepatitis C in Egypt - past, present, and future. *Int. J. Gen. Med.* 2017;10:1–6.
14. Yeung C-Y, Lee H-C, Chan W-T, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J. Hepatol.* 2014;6(9):643–651.
15. Dodge JL, Terrault NA. Sexual transmission of hepatitis C: A rare event among heterosexual couples. *J. Coagul. Disord.* 2014;4(1):38–39.
16. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatol. Baltim. Md.* 2014;60(1):98–105.
17. Ferri C. HCV syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J. Hepatol.* 2015;7(3):327.
18. Haute Autorité de Santé - Décision n°2016.0210/DC/SEESP du 7 décembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation intitulée «Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD) - Elargissement du périmètre de remboursement ».
19. El-Sherif A, Elbahrawy A, Aboelfotoh A, et al. High false-negative rate of anti-HCV among Egyptian patients on regular hemodialysis. *Hemodial. Int. Int. Symp. Home Hemodial.* 2012;16(3):420–427.
20. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, et al. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126920.

21. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015;63(1):237–264.
22. Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1970–1979, 1979.e1–3.
23. Castera L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. */data/revues/03998320/00310005/524/.* 2008;
24. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Baltim. Md.* 2005;41(1):48–54.
25. Liu C-H, Liang C-C, Huang K-W, et al. Transient Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Hemodialysis Chronic Hepatitis C Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2011;6(5):1057–1065.
26. Ozkok A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(24):7544.
27. Barsoum RS, William EA, Khalil SS. Hepatitis C and kidney disease: A narrative review. *J. Adv. Res.* 2017;8(2):113–130.
28. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2005;45(4):684–689.
29. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60(12):3801–3813.
30. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al. Hepatitis C Virus Infection and the Prevalence of Renal Insufficiency. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2(4):715–721.
31. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4(1):207–220.
32. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int.* 1997;51(4):981–999.
33. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1991;325(7):454–460.
34. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1996;61(6):886–889.
35. Roth D. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1995;25(1):3–16.
36. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17(1):129–133.
37. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2000;181(3):852–858.
38. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1494–1499.
39. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolkoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev. Med. Virol.* 2008;18(2):97–115.
40. Siddiqui AR, Abbas Z, Luck NH, et al. Experience of fibrosing cholestatic hepatitis with hepatitis C virus in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2012;44(3):721–724.
41. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, et al. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation.* 2000;70(2):255–261.
42. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyó JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2001;1(2):171–178.
43. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997;6(6):511–515.
44. Sabry A, Hassan R, Mahmoud I, Hamed M, Sobh M. Proteinuria after kidney transplantation: its relation to hepatitis C virus and graft outcome. *Iran. J. Kidney Dis.* 2007;1(2):88–97.

45. Hestin D, Guillemin F, Castin N, et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(5):741–744.
46. Corell A, Morales JM, Mandoño A, et al. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal-transplant rejection. *Lancet Lond. Engl.* 1995;346(8988):1497–1498.
47. Morales JM, Domínguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19(suppl_3):iii72–iii76.
48. Forman JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M, Lin J. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2004;15(12):3249–3255.
49. Baid-Agrawal S, Farris AB, Pascual M, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2011;80(8):879–885.
50. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am. J. Kidney Dis.* 1996;28(5):752–758.
51. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Morales JM, et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation*. 2011;92(5):543–549.
52. Periera BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation*. 1995;60(8):799–805.
53. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2005;5(6):1452–1461.
54. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, et al. The impact of Hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational studies: The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat. Mon.* 2011;11(4):247–254.
55. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*. 1999;29(1):257–263.
56. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder C-G. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(5):745–750.
57. Scott DR, Wong JKW, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010;90(11):1165–1171.
58. White DL, Ratzu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2008;49(5):831–844.
59. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2006;6(11):2735–2742.
60. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2006;15(11):2078–2085.
61. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(13):3410–3417.
62. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkestian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(7):943–948.
63. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(21):1485–1492.
64. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004;140(5):346–355.

65. Bailly F, Virlogeux V, Dufour C, et al. Early virological assessment during telaprevir- or boceprevir-based triple therapy in hepatitis C cirrhotic patients who failed a previous interferon based regimen - The ANRS CO20-CUPIC study. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015;39(4):443–450.
66. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatol. Baltim. Md.* 2015;62(3):932–954.
67. Haudecoeur R, Peuchmaur M, Ahmed-Belkacem A, Pawlotsky J-M, Boumendjel A. Structure-activity relationships in the development of allosteric hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: ten years of research. *Med. Res. Rev.* 2013;33(5):934–984.
68. Reghellin V, Donnici L, Fenu S, et al. NS5A inhibitors impair NS5A-phosphatidylinositol 4-kinase III α complex formation and cause a decrease of phosphatidylinositol 4-phosphate and cholesterol levels in hepatitis C virus-associated membranes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(12):7128–7140.
69. AFEF» Recommandations Textes Officiels :: International guidelines.
70. Pawlotsky J. New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176–1192.
71. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J. Hepatol.* 2017;66(5):910–918.
72. Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, et al. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology.* 2017;152(3):586–597.
73. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that Clearance of Hepatitis C Virus RNA after α -Interferon Therapy in Dialysis Patients Is Sustained after Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14(8):2092–2098.
74. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, et al. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2003;3(3):357–360.
75. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(6):659–663.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2008;(109):S1-99.
77. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1590–1598.
78. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* 2015;386(10003):1537–1545.
79. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59(10):1426–1431.
80. Shu K-H, Lan J-L, Wu M-J, et al. Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77(12):1894–1896.
81. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *PLOS ONE.* 2016;11(7):e0158431.
82. Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2017;66(4):718–723.
83. Gentil MA, González-Corvillo C, Perelló M, et al. Hepatitis C Treatment With Direct-Acting Antivirals in Kidney Transplant: Preliminary Results From a Multicenter Study. *Transplant. Proc.* 2016;48(9):2944–2946.

84. Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2016;16(5):1474–1479.
85. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2016;16(5):1588–1595.
86. Taneja S, Duseja A, De A, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C infection with directly acting antivirals in renal transplant recipients: Chronic hepatitis C infection in renal transplant recipients. *Nephrology.* 2017;
87. Colombo M, Aghemo A, Liu H, et al. Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2017;166(2):109.
88. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, et al. Successful Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Ledipasvir in Renal Transplant Recipients: *Transplantation.* 2017;101(5):980–986.
89. Lubetzky M, Chun S, Joelson A, et al. Safety and Efficacy of Treatment of Hepatitis C in Kidney Transplant Recipients With Directly Acting Antiviral Agents: *Transplantation.* 2017;101(7):1704–1710.
90. Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2015;21(6):823–830.
91. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology. Baltim. Md.* 2015;61(6):1880–1886.
92. Buti M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. *Clin. Mol. Hepatology.* 2016;22(4):432–438.
93. Lau G, Benhamou Y, Chen G, et al. Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Gastroenterol. Hepatology.* 2016;1(2):97–104.
94. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology. Baltim. Md.* 2017;65(2):439–450.
95. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatology.* 2011;55(2):245–264.
96. Yang JD, Leise MD. Damned if you do, damned if you don't: The evolving story of de novo and recurrent hepatocellular carcinoma amongst those treated with direct-acting antivirals for hepatitis C virus. *Liver Int.* 2017;37(6):809–811.
97. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2016;3(1):3–14.
98. Serfaty L. Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017. *Rev. Francoph. Lab.* 2017;2017(491):25–30.
99. Feld JJ, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2017;37(1):5–18.
100. Smolders EJ, de Kanter CTMM, van Hoek B, et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf.* 2016;39:589–611.
101. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2016;9(6):887–897.
102. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36(6):807–816.
103. Saxena V, Terrault NA. Treatment of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients: The Long Wait Is Over. *Am. J. Transplant.* 2016;16(5):1345–1347.

104. Oo YH, Dudley T, Nightingale P, Haydon G, Mutimer D. Tacrolimus and cyclosporin doses and blood levels in hepatitis C and alcoholic liver disease patients after liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2008;14(1):81–87.
105. Wolffenbuttel L. Cyclosporine pharmacokinetics in anti-HCV+ patients. *Clin. Transplant.* .
106. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Opportunities for treatment of the hepatitis C virus-infected patient with chronic kidney disease. *World J. Hepatol.* 2017;9(19):833–839.
107. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016.
108. Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C | Legifrance.
109. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(24):2394–2395.

Vu, le Directeur de Thèse

Le 10/10/17.
Dr Gabault

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Éloi CHEVALLIER

Registre français multicentrique des patients transplantés rénaux avec infection virale C chronique.

53 pages – 5 tableaux – 4 figures

Résumé : L'infection chronique par le virus de l'hépatite (VHC) est fréquente chez les patients transplantés rénaux. L'émergence de traitements sans interféron (AADs pour antiviraux d'action directe) très efficaces révolutionne le pronostic de l'infection chronique par le VHC. Bien que le VHC augmente la morbi-mortalité des patients transplantés rénaux, le recours systématique à ces traitements n'était pas systématique en l'absence de complication, surtout pour des raisons économiques. Tous les patients virémiques vivants avec un greffon fonctionnel en septembre 2014 ont été recensés dans les centres participants pour évaluer le recours au AADs, leur efficacité et leur tolérance. 66 patients ont été inclus dans cette étude dans 11 centres. Quarante-quatre patients (66,7%) ont été traités avec des AADs. La majorité (88,6%) a reçu du sofosbuvir, 50% du ledipasvir et 34,7 % du daclatasvir. La durée du traitement variait de 8 à 24 semaines. La négativation de la charge virale ainsi qu'une réponse virologique soutenue ont été obtenus chez la totalité des patients ayant mené leur traitement à terme. L'éradication du VHC a engendré une diminution significative de la cytolysé et de la cholestase sans impact sur la fonction rénale. Les AADs ont été utilisés chez 2/3 des patients. Ils permettent d'obtenir une guérison complète chez tous les transplantés rénaux avec un excellent profil de tolérance sans engendrer d'interaction médicamenteuse majeure. Le suivi de ces patients à long terme et le l'augmentation de la cohorte permettra d'évaluer le bénéfice de ces nouvelles stratégies.

Mots clés :

- | | |
|--------------------------------------|--|
| - Registre | - Réponse virologique soutenue (RVS) |
| - Hépatite C chronique | - Débit de filtration glomérulaire (DFG) |
| - Transplantation rénale | - Cytolyse |
| - Antiviraux d'action directe (AADs) | - Cholestase |

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI

Directeur de thèse : Docteur Philippe GATAULT

Membres du Jury : Professeur Matthias BUCHLER

Docteur Louis D'ALTEROCHE

Date de soutenance : 16 octobre 2017