

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTES DE MEDECINE**

ANNEE 2013

2013 TOU3 1547

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Gaëlle DÖRR SAUSSINE**  
Interne des Hôpitaux

Le 04 Octobre 2013

**INFLUENCE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE  
L'HEPATITE C SUR LA SURVENUE DE CANCER APRES  
TRANSPLANTATION RENALE**

Directeur de thèse : M. le Professeur Nassim KAMAR

**JURY**

M. le Professeur L.ROSTAING  
M. le Professeur D. CHAUVEAU  
M. le Professeur J. IZOPET  
M. le Professeur N. KAMAR  
M. le Docteur D. RIBES

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant





Université  
Paul Sabatier  
TOULOUSE III

**TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2012**

**Professeurs honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUDX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

**Professeurs émérites**

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTE	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERS F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	<b>M.C.U.</b> Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.  
Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Lionel Rostaing**

Président de thèse

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans la grande famille de la néphrologie toulousaine et de la confiance que vous me témoignez en me permettant de poursuivre ma formation dans vos services.

Je vous suis reconnaissante de l'énergie que vous mettez pour que votre service de transplantation soit toujours à la pointe, et de l'intérêt que vous portez à la formation des internes. Merci de nous montrer une médecine dynamique, vivante et toujours en évolution.

Je suis fière d'avoir été formée dans vos services.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

**A Monsieur le Professeur Dominique Chauveau,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Mon passage dans votre service m'a fait découvrir et apprécier la néphrologie et m'a ainsi « détournée » de la médecine interne. Chaque jour que je passe dans les services me font comprendre que j'ai fait le bon choix. Je vous remercie de m'avoir montré une médecine rigoureuse et humaine où le patient dans sa globalité est au centre de l'attention.

Je vous suis reconnaissante de toujours prendre le temps pour notre formation et de nous inciter à lire et à réfléchir en nous basant sur des preuves scientifiques.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

**A Monsieur le Professeur Jacques Izopet**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et dans votre équipe de recherche. Grâce à vous j'ai pu mesurer l'importance d'une démarche scientifique rigoureuse et la patience nécessaire pour obtenir des résultats solides.

Le dynamisme que vous mettez pour permettre à chacun d'avancer dans ses recherches est un modèle pour moi.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

**A Monsieur le Professeur Nassim Kamar**

Directeur de thèse

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et de m'avoir guidée dans les méandres des recueils de données, appariements, statistiques, analyse en intention de traiter et en per - protocole... Je suis ravie d'avoir été initiée à la « virologie néphrologique » et d'avoir travaillé sur l'hépatite E et l'hépatite C avec toi.

Je te suis reconnaissante pour l'énergie que tu déploies chaque jour pour ton service, tes internes et tes patients. Je suis heureuse de continuer à apprendre à tes côtés pour quelque temps encore.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

**A Monsieur le Docteur Ribes**

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Je te remercie pour le temps que tu passes à essayer de nous apprendre la néphrologie, à essayer nous faire comprendre la physiopathologie des glomérulopathies... en d'autres termes, à nous faire réfléchir et progresser.

Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Je serai ravie d'apprendre les finesses de la néphrologie avec toi.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

### **A tous les néphrologues de Rangueil et Larrey:**

Aux docteurs Laurence Lavayssière, Marie-Béatrice Nogier, Olivier Cointault, Antoine Huart, Stanislas Faguer, Laure Esposito, Joëlle Guitard, Isabelle Cardeaux, Grégoire Basse, Pierre Bories, Bruno Seigneuric, Nathalie Longlune, Asma Allal, Catherine Dupré-Goudable.

Tous ensemble vous formez une équipe dynamique et dans laquelle il fait bon travailler. Merci d'être là pour nous aider, nous expliquer, nous apprendre, nous faire partager votre expérience. Merci pour votre patience et votre compétence. Merci de nous faire confiance.

Un merci particulier à Arnaud Del Bello : interne avant moi, chef avant moi, tu as toujours répondu à mes questions, même les plus bêtes, sans trop rigoler... En espérant faire encore beaucoup de Kaplan-Meyer avec toi...

A Emilie Pambrun, co-interne et bientôt co-chef, merci d'avoir été là pendant ces années, pour les moments difficiles (ratage d'avion, gardes...) comme pour les bons (gressy...). Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur à toutes épreuves.

### **A tous les médecins qui m'ont aidée dans ma formation :**

Aux docteurs Marie Ecoiffier et Marie Tubéry qui m'ont soutenue dans mes premières prescriptions.... Aux néphrologues du Pont de Chaume Patrick Giraud, Alfredo Zannier et Anne-Gaëlle Josse pour m'avoir guidée lors de mes premières visites en solo... Aux hématologues et aux infectiologues de Purpan, aux réanimateurs de Rodez, merci pour ces stages aussi intéressants que formateurs.

### **A l'équipe de virologie du CHU de Purpan :**

Merci pour votre accueil à tous dans le laboratoire.

Merci au Dr Florence Abravanel qui m'a soutenue pour mon année de Master II.

Merci particulièrement à Martine, Mary, Romain et aux thésards (Sébastien, Claire et Adrien) pour votre aide dans les manips, pour le soutien dans les mauvais jours, pour les heures passées côte à côte devant nos ordis, pas toujours à travailler...

### **Aux équipes soignantes :**

Merci pour votre aide précieuse tout au long de mon internat, pour votre dévouement envers les patients, pour votre enthousiasme et votre joie qui nous permettent de surpasser les moments difficiles. Merci aussi pour les fins de stage humides... ça fait de belles photos...

**A mes co-internes de néphrologie et d'autres spécialités,**

Aux néphrologues en herbe : Estelle, Julie, Anne-Laure, Antoine, David, Mélodie, Inès, Marine, Olivier, Hélène, Jimmy et Olivier. Merci pour les moments passés ensemble, pour les fous rires, à table le plus souvent, et pour la solidarité dans les moments difficiles. A Estelle et Emilie pour les DES, les DU, les avions ratés, les restos, les bières...et les perriers....

A Noémie, Myriam, Delphine et aux autres qui m'ont supporté jours après jours pendant 6 longs mois de stage...et qui les ont rendus moins longs...

**Aux Strasbourgeois et aux Berlinois :**

A Elsa, Paul, Julia, Magali, Sandrine, Nicolas, Philippe (thank you), Agathe, Aurélie, Anne-Charlotte, Stéphanie, Mélanie, Abhinav et Céline pour les années d'externat, Rome, la Létonie, les parties de volley, les sous-colles, les mariages... A Soraya pour tout ça et la suite toulousaine...

A Gilles, Carole, Antoine et Elsa pour Berlin, pour la Ostsee, pour la médecine en allemand et pour être toujours là depuis...

**A mes co-thésards :**

A Antoine et Noémie : pour les soirées et semaines thèses, faudra continuer sans moi...

**Aux Toulousains :**

A Pierre, Laurence, Amandine, Carl, Estelle, Arnaud, Aurélie, Guillaume, Isméry, Zoé, Lisa, Hugo, Clémence, Nicolas, Alice et Perrine. Merci d'être là si souvent pour me montrer qu'il y a une vie en dehors de l'hôpital !

**Aux Elsas et à Suzanne :**

Pour les presque 20 années passées ensemble, pour tout ce qu'on a vécu pendant ce temps et qui est bien trop long à raconter... A Suzanne pour tout le temps qu'on va passer ensemble !

**A ma famille :**

A mes parents pour leur amour et leur soutien inconditionnel. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez à faire pour nous. Merci de m'avoir permis d'être ici aujourd'hui, au début d'un métier qui me passionne.

A Guillaume et Célia pour votre soutien, pour les vacances ensemble, pour les discussions sérieuses et moins et pour les 25 années précédentes... A Flo et Rudy qui les supportent...

A Mamie pour ton dynamisme, ta gentillesse et ta générosité. Merci pour tout ce que tu fais pour nous.

A Papi qui a tant compté et que j'aurais aimé avoir à mes côtés aujourd'hui...

A Marie-Thérèse, pour ton énergie, ta présence, merci pour toutes tes si gentilles attentions. Je suis fier d'être ta filleule.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines qui m'ont si souvent vu le nez dans mes livres et qui ont su m'en décrocher quand il le fallait !

A Maud, petite filleule que je ne vois pas assez souvent...

A ma belle-famille qui m'a accueillie dans une famille unie, où la médecine est presque une tradition...

A Thibaud pour tout ce qu'on a vécu et pour tout ce qu'il nous reste à découvrir... Merci d'avoir supporté toutes mes années de médecine, les concours, les exam, les mémoires, la thèse... Merci pour les relectures tardives et les conseils avisés. Merci de m'écouter – parfois – et de me soutenir – toujours –.

# Sommaire

<b>Honorariat</b>	2
<b>Remerciements</b>	6
<b>Sommaire</b>	14
<b>Influence de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la survenue de cancer après transplantation rénale</b>	15
I Introduction	15
1) Généralités et épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C	15
2) Atteintes liées au VHC	16
a) Atteintes hépatiques	16
b) Atteintes rénales	17
c) Atteintes lymphoprolifératives	17
3) VHC et transplantation rénale	19
a) Mortalité et facteur de risques	19
b) VHC et survie du greffon	20
4) Cancer et transplantation rénale	21
II Objectifs	21
III Patients et méthodes	22
1) Patients	22
2) Analyse statistique	22
IV Résultats	23
1) Patients	23
2) Décès et pertes de greffon	25
3) Survenue de cancers	27
a) Survenue globale de cancer	27
b) Cancers solides	29
c) Cancers cutanés	31
4) Suivi des patients	32
V Discussion	33
VI Bibliographie	40
<b>Abstract</b>	46

# Influence de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la survenue de cancer après transplantation rénale

## I Introduction

### 1) Généralités et épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C

L'existence du virus de l'hépatite C (VHC) est évoquée depuis les années 1970 mais il n'a été mis en évidence qu'en 1989 [1]. Il est l'unique représentant du genre *Hepacivirus* de la famille des *Flaviviridae*.

Le VHC est responsable de l'infection virale chronique la plus répandue dans le monde (Figure 1). On estime à 170 millions le nombre de personnes qui présentent une infection chronique et chaque année 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées [2-4].

A l'instar de la population générale, l'infection par le virus de l'hépatite C demeure l'atteinte virale la plus fréquente chez les patients dialysés et ce malgré les nombreux efforts réalisés pour limiter l'apparition de nouveaux cas. Dans cette population, le VHC se transmet par deux voies majeures : la transfusion de produits dérivés du sang contaminés et la transmission nosocomiale [5-7]. Grâce au contrôle obligatoire des produits sanguins mis en place depuis 1991, à la diminution du nombre de transfusions due à l'utilisation des érythropoïétines (EPO) et aux efforts faits dans la prévention de la transmission nosocomiale, la prévalence de cette infection atteint actuellement un peu moins de 10% dans nos pays industrialisés avec une incidence annuelle évaluée dans plusieurs centres de dialyse français à 0,4% [8, 9]. Par ailleurs, il est remarquable que plus de 80% des patients ayant une sérologie VHC positive sont également virémiques et que cet état perdure après la transplantation rénale [10].

En effet, la plupart des patients transplantés rénaux infectés par le VHC (dits VHC+) l'ont été durant leur période d'hémodialyse. La prévalence de cette infection chez les patients transplantés rénaux est nettement plus élevée que dans la population générale et peut atteindre de 11 à 49% selon les études et les pays [11].

Ainsi, l'infection par le VHC, de part sa prévalence importante, est un problème notable en transplantation rénale.

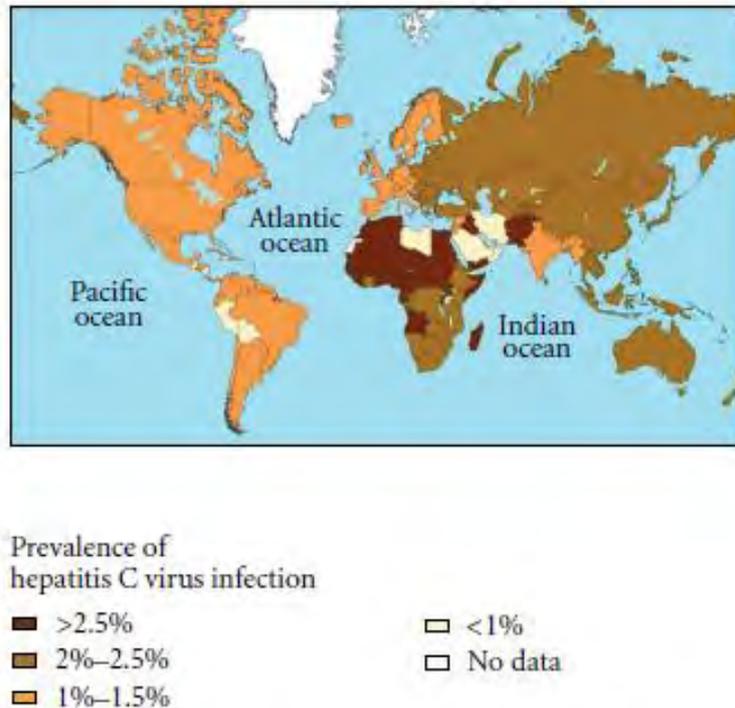


Figure 1 : Prévalence mondiale de l'infection par le VHC. D'après Carbone et al [11].

## 2) Atteintes liées au VHC

### a) Atteintes hépatiques

L'infection par le VHC est principalement responsable d'atteintes hépatiques. Il s'agit d'infections aiguës, passant le plus souvent inaperçues, évoluant dans 70% des cas vers la chronicité [12]. Cinq à vingt pourcent des patients chroniquement infectés développent une cirrhose et 1 à 4% développent des carcinomes hépatocellulaires (CHC) [4]. En outre, la cirrhose post VHC est la cause la plus fréquente de transplantation hépatique dans les pays industrialisés [13].

De surcroît l'infection par le VHC entraîne de nombreuses manifestations extrahépatiques. Parmi les plus fréquentes, on trouve les vascularites cryoglobulinémiques, les atteintes rénales et les pathologies lymphoprolifératives. Par ailleurs, le VHC a aussi été impliqué dans la survenue de diabètes de type 2, de syndromes de Sjögren et de polyarthrites rhumatoïdes [14-16].

## b) Atteintes rénales

Les données relatives à l'influence de l'infection par le VHC sur la fonction rénale en elle-même sont contradictoires. Quelques études montrent que la séropositivité VHC est liée à une plus grande propension à développer une insuffisance rénale terminale [17-19]. Pourtant la méta-analyse réalisée sur ce sujet par Fabrizi et al en 2012 ne met pas en évidence de lien entre l'infection à VHC et l'altération de la fonction rénale. En revanche, elle associe le VHC à la survenue d'une protéinurie [20]. D'ailleurs, l'impact de l'hépatite C sur la survenue de glomérulopathies n'est plus à démontrer. La fréquence des atteintes rénales liées au VHC varie entre 10 et 60% selon les pays [21]. Dans ces atteintes, plusieurs lésions histologiques ont été retrouvées. La plus fréquente d'entre elles est la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) associée à une cryoglobulinémie de type 2 [22, 23]. Les autres atteintes glomérulaires liées au VHC sont moins fréquentes et sont représentées notamment par les GNMP sans cryoglobulinémie, les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA et les glomérulonéphrites extra-membraneuses... [24].

## c) Atteintes lymphoprolifératives

Les études épidémiologiques, les approches thérapeutiques et les données expérimentales s'accordent à montrer un lien entre le VHC et les pathologies lymphoprolifératives.

Dès 1994 une relation est établie entre ces deux entités [25] et, depuis, plusieurs études ont montré que les patients VHC+ étaient plus fréquemment atteints de lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) que les personnes non infectées (VHC-) [26-28]. Les lymphomes de bas grade comme les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes lymphoplasmocytaires ainsi que les lymphomes agressifs B diffus à grandes cellules semblent particulièrement prépondérant chez les patients infectés par le VHC [29, 30]. Même si ces études épidémiologiques laissent peu de doute quand à la corrélation existant entre l'infection par le VHC et la survenue de lymphomes, la régression de ces tumeurs sous traitement antiviral apparait un argument encore plus convaincant. En effet, plusieurs études ont montré que certains lymphomes de bas grade étaient sensibles au traitement antiviral et que ce dernier pouvait amener à une rémission complète et soutenue [31, 32].

Enfin, de plus en plus d'études tentent d'analyser les mécanismes physiopathologiques qui relient le VHC aux lymphomes. Trois théories ont été émises mais les données restent encore limitées (Figure 2). La première de ces hypothèses est que les antigènes viraux, en stimulant de façon chronique les récepteurs lymphocytaires, induisent une prolifération lymphocytaire chronique et continue [33, 34].

La seconde hypothèse avance l'idée que des protéines virales nécessaires à la réplication du VHC au sein des lymphocytes B exerceraient un pouvoir oncogène [35-40]. Enfin la troisième hypothèse appelée « Hit and run » suppose qu'un virus transitoirement intracellulaire induirait des dommages permanents au sein du génome des lymphocytes B menant au développement de lymphomes [41]

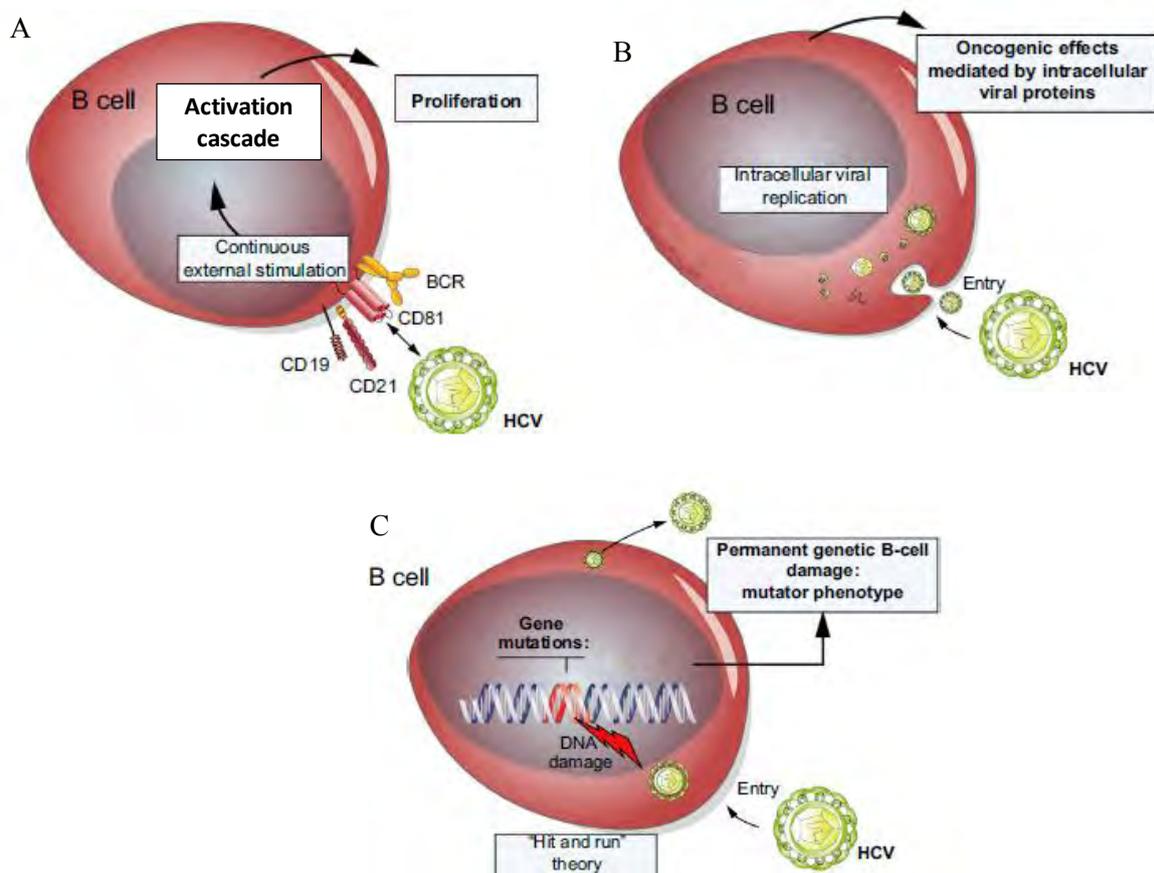


Figure 2 : Trois théories expliquant les mécanismes de genèse de lymphomes par le VHC.

D'après Peveling-Oberhag [31]

A. Théorie de la stimulation antigénique. B. Théorie de la réplication virale. C. Théorie « Hit and run » des lésions génomiques directes.

### 3) VHC et transplantation rénale

#### a) Mortalité et facteur de risques

Plusieurs études ont montré que la survie des patients VHC+ était inférieure à celle des patients VHC- [42-46]. Dans une méta-analyse, Fabrizi et al. trouve un risque relatif de décès de 1,79 chez les patients infectés par le VHC par rapport aux témoins. Les causes principales de décès identifiées étaient les infections, les pathologies hépatiques et cardiovasculaires, le diabète et les cancers [44].

A propos du sur-risque infectieux lié au VHC, les données sont contradictoires. Certaines études trouvent un nombre plus important d'infections chez les VHC+ que chez les VHC- [44, 47, 48]. A l'inverse, une étude récente menée sur plus de 1300 patients relate un taux d'infection similaire entre les deux populations [10]. En revanche, cette même équipe montre une fréquence significativement plus importante des septicémies chez les patients infectés par le VHC.

En ce qui concerne les pathologies hépatiques, plusieurs études ont souligné le fait qu'elles étaient une cause importante de décès chez les transplantés VHC+. En effet, les lésions hépatiques pouvaient représenter jusqu'à 32% des causes de décès selon les études [42, 44, 46, 48, 49]. Mais ces études n'avaient pas pris en compte le degré d'atteinte hépatique des patients avant la transplantation. Pourtant, il est démontré que la mortalité associée aux hépatites chroniques est surtout liée à l'importance de la fibrose et à la survenue de cirrhose. Chez les transplantés rénaux VHC+ la sévérité de la progression des lésions hépatiques est controversée. Une étude a trouvé que la progression de la fibrose était plus importante chez les transplantés VHC+ que chez les immunocompétents VHC+ [50]. Mais Alric et al. et Kamar et al. ont montré que, chez les transplantés VHC+, la progression de la fibrose hépatique était limitée voire même que celle-ci pouvait régresser [51, 52]. Enfin, l'incidence des cirrhoses induites par le VHC chez les transplantés rénaux reste faible allant de 0 à 21% selon les études [22, 50, 51].

Les diabètes de novo induits par le VHC participent également à la surmortalité des transplantés rénaux VHC+. En effet, plusieurs études ont montré que les patients infectés développaient plus fréquemment un diabète que les autres [53] et il est prouvé que la survenue de diabète augmente la mortalité chez les transplantés rénaux [54, 55].

Les pathologies cardio-vasculaires tiennent une place majeure dans les causes de décès des transplantés VHC+ [43, 44, 46, 56]. Cependant, à ce jour peu de travaux ont démontré que le VHC en lui-même était un facteur de risque de mortalité cardio vasculaire [57, 58].

La dernière cause de mortalité avancée par l'équipe de Fabrizi et al est la survenue de cancers [44]. L'étude de registre australienne et néo-zélandaise a montré que les transplantés VHC+ avaient un risque de mourir d'un cancer 2 fois supérieur aux transplantés VHC- [43]. Pourtant, d'autres équipes ne retrouvent pas ce sur risque lié au VHC [46, 56]. Aucune de ces études n'avait comme critère de jugement principal la survenue de cancer et l'influence du VHC sur la survenue de cancer reste donc à prouver.

Ainsi, malgré quelques données contradictoires, il est actuellement admis que la séropositivité vis-à-vis du VHC diminue la survie des transplantés rénaux. Pourtant, même en prenant en compte cette surmortalité, la survie de ces patients reste meilleure comparées à celle de ceux restant en dialyse [59]. Le VHC n'est donc pas considéré pour beaucoup comme une contre indication à la transplantation.

#### b) VHC et survie du greffon

Plusieurs équipes ont montré une moins bonne survie du greffon chez les patients VHC+ [43, 44, 46, 48]. Ceci semble s'expliquer principalement par une augmentation des rejets aigus et des néphropathies liées au VHC.

Cependant les études sur les rejets aigus ne sont pas toutes concordantes. Certaines soulignent la majoration de ces rejets [60, 61] tandis que d'autres retrouvent des taux similaires chez les VHC+ et les témoins [10, 47, 62].

Concernant les néphropathies liées au VHC, deux entités sont à distinguer : les récurrences et les glomérulonéphrites *de novo*. On sait qu'après la transplantation, les GNMP rechutent dans environ 30% des cas et les glomérulonéphrites extra-membraneuses dans 5% des cas. Le VHC est également impliqué dans la survenue de glomérulonéphrites *de novo*. Dans ces pathologies, on observe une prédominance des GNMP mais des cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses et de micro angiopathie thrombotique ont également été décrits [63-65].

#### 4) Cancer et transplantation rénale

En transplantation rénale, les cancers représentent, selon les études, la deuxième ou la troisième cause de mortalité et l'incidence des cancers dans cette population est supérieure à celle de la population générale [66].

Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont les cancers cutanés notamment les carcinomes épidermoïdes qui peuvent toucher plus de 50% des patients [67, 68].

Les cancers solides, quant à eux, sont moins fréquents avec 20% de cancers à 20 ans post-transplantation. Parmi les cancers solides, certains, tels les cancers du rein, de la thyroïde ou les lymphomes prennent une place particulièrement importante avec des fréquences pouvant atteindre 15 à 20 fois celles observées dans la population générale. Mais les cancers solides les plus souvent observés chez les transplantés rénaux restent ceux les plus répandus dans la population générale comme les cancers du poumon, de l'estomac, du colon et de la prostate [69]. Ces derniers sont alors présents à des taux 2 fois plus importants que dans la population générale [70].

Enfin, il faut souligner l'importance des cancers viro-induits comme les lymphomes avec l'EBV, les cancers du col de l'utérus avec l'HPV ou le sarcome de Kaposi avec HHV8 [71].

## II Objectifs

Les cancers représentent une des premières causes de mortalité chez les transplantés rénaux. Il a été démontré que le VHC est particulièrement impliqué dans la survenue de lymphomes B non Hodgkinien. Notre étude cas-contrôles s'est attachée à analyser l'influence du VHC sur la survenue de cancers et de lymphomes chez les transplantés rénaux.

### III Patients et méthodes

#### 1) Patients

Tous les patients VHC+ ARN+ (n=107) greffés entre 1989 et 2005 dans le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et ayant eu un suivi minimum de 1 an ont été inclus dans notre étude.

Aucun greffon n'était issu de donneur présentant une sérologie hépatite C positive ou porteur de l'Ag Hbs.

Le suivi des patients a été arrêté en décembre 2012 ou à leur décès ou à leur retour en dialyse quand celui-ci survenait plus précocement. Sur les 107 transplantations incluses initialement, 8 ont été exclues. Six patients ont été perdus de vue. Deux patients ont été exclus car ayant subi une bigreffe foie-rein. Ainsi, les données de 99 patients ont été analysées.

Chacun des 99 patients a été apparié à 2 transplantés rénaux non infectés selon l'âge, le sexe et la date de transplantation.

Ainsi notre cohorte comportait 297 patients suivis pendant  $145,8 \pm 78,4$  mois en moyenne (médiane= 141 [12-284]). Des données sur la fonction rénale (créatininémie, débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de MDRD, protéinurie, apparition d'un rejet), le bilan hépatique (transaminases,  $\gamma$  glutamyl transférase (GGT) et phosphatases alcalines (PAL)) et le taux de lymphocytes ont été recueillies au cours du suivi à 1, 3, 5, 10 et 20 ans après la greffe ainsi que lors du dernier suivi avant la mise en dialyse, le décès ou la date d'arrêt de suivi.

#### 2) Analyse statistique

Les données ont été présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type ou de médiane [minimum-maximum]. Selon le type de distribution (normale ou pas), les variables continues ont été comparées avec le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann et Whithney. Les variables nominales ont été comparées avec le test de  $\chi^2$  (Chi 2) ou avec le test exact de Fisher. L'analyse de survie a été effectuée par le test de Kaplan Meier. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

## IV Résultats

### 1) Patients

Notre cohorte comptait donc 297 patients, 99 transplantés VHC+ et 198 transplantés VHC- suivis respectivement  $118 \pm 73,7$  mois et  $159 \pm 77$  mois en moyenne ( $p=ns$ ). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 1.

On note que les patients VHC+ étaient dialysés depuis plus longtemps que les VHC- :  $121,2 \pm 80$  mois en moyenne contre  $47,5 \pm 49,5$  mois en moyenne (médiane=27,5 [0-222]),  $p < 0,001$ .

Quatorze patients étaient infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), 5 patients VHC+ et 9 patients VHC- ( $p=ns$ ). A la fin du suivi, 3 patients avaient guéri (AgHbS négatif) : un patient VHC+ ayant été traité par interféron et 2 transplantés VHC- sans avoir bénéficié d'aucun traitement particulier. Par ailleurs, un greffé VHC- a réactivé son hépatite B dix-neuf mois après la greffe sans nouvelle guérison et ce malgré plusieurs lignes de traitement par lamivudine, adéfovir et entécavir. Enfin, on note que les patients VHC+ ont été plus fréquemment infectés par le VHB avec 32% ayant des anticorps anti-Hbc positifs contre seulement 18% des VHC-,  $p=0,0014$ .

Chez les patients infectés, le génotype du virus a pu être déterminé pour 67 patients et on retrouve une très grande majorité de génotype 1 (48 patients) sous type b (38 patients) (Figure 1). Sur ces 99 patients, 19 ont été traités par Interféron avant la greffe, sans efficacité, et 25 ont bénéficié d'un traitement en post-transplantation. En post-greffe, 18 ont reçu une monothérapie (interféron  $n=9$ , ribavirine  $n=8$ , amantadine  $n=1$ ) et 7 ont été traités par bithérapie (interféron-ribavirine  $n=2$ , ribavirine-amantadine  $n=5$ ). Aucune clairance virale soutenue n'a été observée.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte

	VHC+	VHC-	p
	n=99	n=198	
Sexe ratio H/F	61/38	122/76	ns
Age le jour de la greffe (ans)	41 ± 11,5	43 ± 11,9	ns
Durée de dialyse avant la greffe (mois)	121± 80	47,5 ± 49,5	<0,0001
Type de dialyse HD/DP	99/0	194/4	ns
Type de néphropathie initiale			ns
génétique	12 (12%)	33 (17%)	
glomérulaire	28 (28%)	52 (26%)	
tubulo-interstitiel	40 (40%)	72 (36,5%)	
vasculaire/diabète	11 (11%)	29 (15%)	
autres	8 (8%)	12 (6%)	
Traitement d'induction:			
SAL	86	161	ns
Ac Anti-CD25	6	18	ns
OKT3	2	1	ns
pas d'induction	5	18	ns
Traitement immunosuppresseur lors de la TR:			
CsA	85 (86%)	177 (89%)	ns
Tacro	13 (13%)	21 (11%)	ns
FTY	0	2 (1%)	ns
im TOR	2 (2%)	5 (2,5%)	ns
MPA	21 (21%)	33 (17%)	ns
Azathioprine	78 (79%)	160 (81%)	ns
Corticoïdes	99 (100%)	198 (100%)	ns
Ag HBs +	5 (5%)	9 (4,5%)	ns
Ac anti-Hbc	32 (32%)	36 (18%)	0,0014
Nombre patients ayant fait au moins un de rejet aigu	39 (39%)	85 (43%)	ns
≥ 1 rejet vasculaire et/ou humoral	10 (10%)	15 (8%)	ns
≥ 1 rejet corticosensible	32 (32%)	70 (35%)	ns
≥ 1 rejet corticoresistant	13 (13%)	24 (12%)	ns

VHC : virus de l'hépatite C ; H : homme ; F : femme ; HD : Hemodialyse ; DP : Dialyse péritonéale ; SAL : sérum anti-lymphocytaire ; TR : transplantation rénale ; CsA : ciclosporine ; Tacro : tacrolimus ; imTOR : inhibiteur de mTOR ; MPA : mycophénolate ; Ac : anticorps ; ns : non significatif

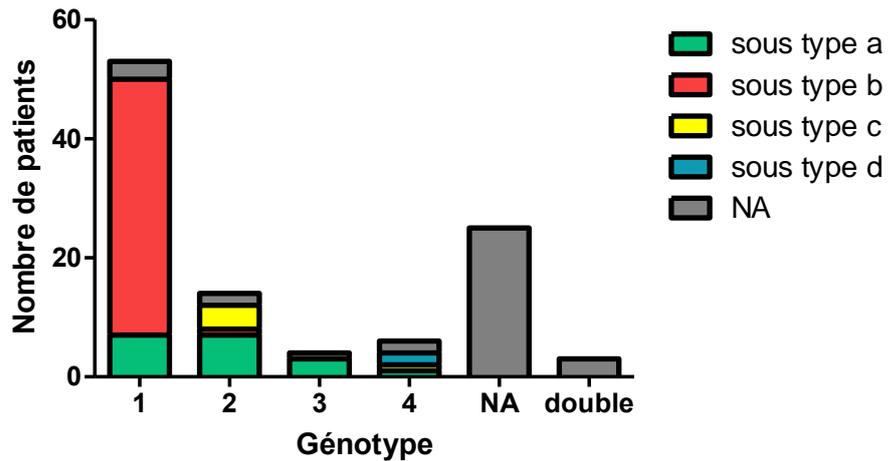
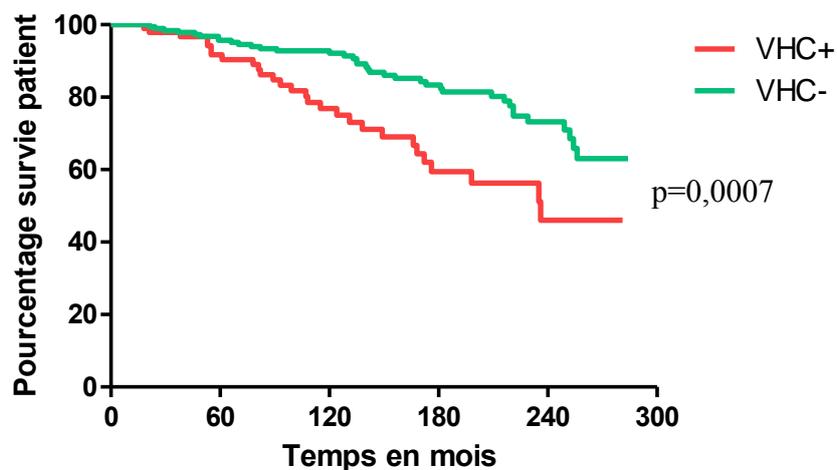


Figure 1 : Répartition des génotypes et sous-types viraux au sein des patients VHC+

## 2) Décès et pertes de greffon

A la fin de l'étude, 65 patients étaient décédés (28 VHC+ et 37 VHC-,  $p=ns$ ) après respectivement  $143 \pm 76$  mois et  $110 \pm 64$  mois en moyenne ( $p=ns$ ). Selon l'analyse par Kaplan Meier, la survie des patients VHC+ était significativement inférieure à celle des patients VHC- ( $p=0,0007$ , Figure 2). Les causes de décès étaient dominées par les pathologies cardiovasculaires (11 dans chaque groupe) suivies par les pathologies malignes (6 pour les VHC+ et 10 pour les VHC-) (Tableau 3). Toutefois, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les causes de décès.



Nb de sujets à risque

VHC+  
VHC-

Figure 2 : Courbe de survie des patients VHC+ et VHC-

197 174 134 88 41 0

Tableau 2 : Causes de décès chez les patients VHC+ et VHC-

	Total n=297	VHC+ n=99	VHC- n=198	p
nombre de décès total <sup>¶</sup>	65 (22%)	28 (28%)	37 (19%)	0,08
délai survenue TR-décès en mois		110 ± 64	143± 76	0,06
cause de décès*:				ns
cardio-vasculaire	22 (34%)	11 (39%)	11 (30%)	
infectieux	11 (17%)	5 (18%)	6 (16%)	
carcinologique	16 (27%)	6 (21%)	10 (27%)	
cirrhose	2 (3%)	2 (7%)	0	
autres	14 (21,5%)	4 (14%)	10 (27%)	

¶ : en pourcentage de la population générale ; \* : en pourcentage des décès

D'autre part, 125 patients ont perdu leur greffon au cours du suivi (48 VHC+ et 77 VHC-) après en moyenne 109 ± 69 mois. Le délai de survenue de la perte de greffons était significativement plus précoce chez les patients VHC+ (87±66 mois) que chez les VHC- (122±67 mois, p=0,005) (Tableau 3). De même, l'analyse de la survie des greffons censurée par le décès selon Kaplan Meier a montré une survie des greffons significativement moindre chez les transplantés VHC+ que chez les transplantés non infectés (p=0,002, Figure 3)

Tableau 3 : Répartition et délai de survenue des pertes de greffon chez les patients VHC+ et VHC-

	VHC+ n=99	VHC- n=198	p
nombre de perte de greffon <sup>¶</sup>	48 (48%)	77 (39%)	0,13
délai TR-perte de greffon (en mois)	87± 66	122± 67	0,005

¶ : en pourcentage de la population générale

TR : transplantation rénale

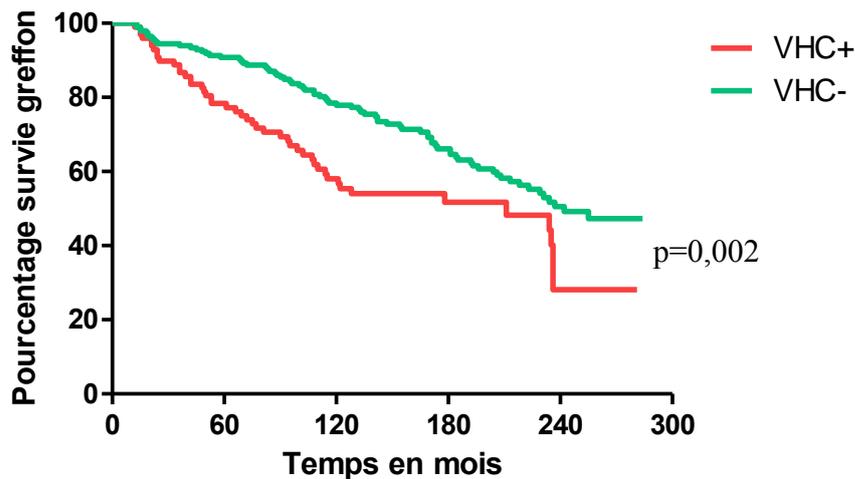


Figure 3 : Courbe de survie des greffons censurée par le décès des patients VHC+ et VHC-

### 3) Survenue de cancers

#### a) Survenue globale de cancer

Dans notre cohorte, on note la survenue de cancers chez 92 personnes (31%), sans que nous ayons noté de différence significative entre les patients VHC+ (n=28, 28%) et les témoins (n=64, 32%). L'analyse de la survie sans cancer selon Kaplan Meier n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes (Figure 4). Il s'agissait de cancers solides pour 13 patients VHC+ (13%) et 29 patients VHC- (15%, p=ns). Un patient de chaque groupe a présenté deux cancers solides amenant le nombre de cancers solides à 14 pour les transplantés VHC+ et 30 pour les transplantés VHC- (p=ns). Nous avons observé des cancers cutanés chez 19 patients VHC+ (19%) et chez 43 patients VHC- (22%, p=ns). Le nombre de cancers cutanés moyen par individus était similaire dans les deux groupes, à savoir  $1,8 \pm 1,4$  pour les patients VHC+ et  $3,74 \pm 5$  chez les patients VHC- (p=ns). Le délai entre l'apparition du premier cancer et la survenue du décès était en moyenne de  $54 \pm 48$  mois pour les VHC+ et de  $49 \pm 58$  mois pour les VHC- (-p=ns). Pour les patients décédés des suites de leur cancer, le délai entre la survenue du cancer et le décès était de  $14 \pm 11$  mois pour les transplantés VHC+ et de  $15 \pm 16$  mois pour les transplantés VHC- (p=ns). Ces données sont représentées dans le tableau 4.

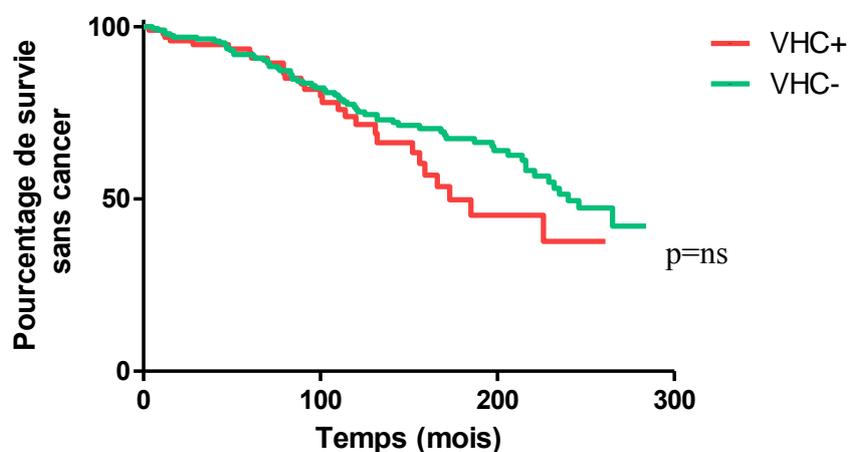


Figure 4 : Courbe de survie sans cancer chez les transplantés rénaux VHC+ et VHC-

Tableau 4 : Type de cancer et délai de survenue moyen

Type de cancer	VHC+ n=99	VHC- n=198	p
Patients ayant eu au moins un cancer <sup>¶</sup>	28 (28%)	64 (32%)	ns
Délai TR- 1 <sup>er</sup> cancer (en mois)	98±58	114±70	ns
Délai 1 <sup>er</sup> cancer-décès (en mois)	54±48 (médiane=45,5 [4-132])	49±58 (médiane=23,5 [0-196])	ns
Délai cancer-décès par cancer (en mois)	14±11 (médiane=12 [2-28])	15± 16 (médiane=11 [0-53])	ns
Patients ayant eu au moins un cancer cutané <sup>¶</sup>	19 (19%)	43 (22%)	ns
Nombre de cancer cutané moyen	1,8±1,4 (médiane=1 [1-6])	3,74±5 (médiane=2 [1-28])	ns
Délai TR-cancer cutané (en mois)	108 ± 48 (médiane=110 [11-185])	110±72 (médiane=95 [5-265])	ns
Patients ayant eu au moins un cancer solide <sup>¶</sup>	13 (13%)	29 (15%)	ns
Délai TR-cancer solide (en mois)	93,4±70,3 (médiane=91 [12-226])	122 ± 59 (médiane=108,5 [30-246])	0,09

<sup>¶</sup>: en pourcentage de la population générale

TR : transplantation rénale

## b) Cancers solides

Dans notre cohorte, les cancers solides ont atteint une fréquence de 15% sans différence entre les patients VHC+ et ceux VHC-. La courbe de survie sans cancer solide était identique dans les deux groupes (Figure 5). Les cancers les plus fréquents se sont avérés être les adénocarcinomes prostatiques et les lymphomes (n=7 et n=7 soit 16% des cancers solides chacun), les carcinomes rénaux (n=6, soit 14% des cancers solides), les cancers pulmonaires (n=5 soit 11% des cancers solides) et les cancers du col de l'utérus et du sein (n=3 et n=3 soit 7% chacun). Le détail de ces cancers est précisé dans le tableau 7. Plus particulièrement dans le cas des lymphomes, ils ne sont pas survenus plus fréquemment chez les patients VHC + (n=3) que chez ceux VHC- (n=4). Par contre il est notable que tous les lymphomes des patients infectés par le VHC étaient des lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) alors que parmi les VHC- on a observé, outre 2 LMNH, 1 lymphome T et 1 lymphome de Hodgkin.

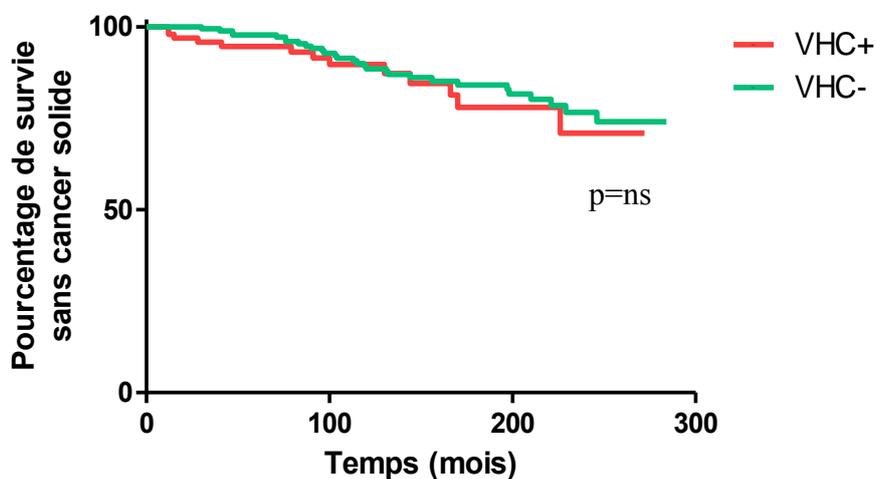


Figure 5 : Courbe de survie sans cancer solide chez les transplantés rénaux VHC+ et VHC-

Tableau 5 : Répartition des types de cancers solides chez les VHC+ et les VHC-

Type de cancer solide	VHC+ n=99	VHC- n=198	p
Nombre de cancers solides*	14 (50%)	30 (47%)	ns
Gastro intestinal**	4 (28,5%)	1(3%)	
colon	2	0	—
CHC	2	0	—
pancréas	0	1	—
Uro-génital**	3 (21%)	14 (47%)	
rein	2	4	—
vessie	0	1	—
prostate	1	6	—
col de l'utérus	0	2	—
ovaire	0	1	—
Lymphomes**	3 (21%)	4 (13%)	
Maladie de Hodgkin	0	1	—
LMNH	3	2	—
Lymphome T	0	1	—
Sein**	1 (7%)	2 (7%)	—
Pleuro-pulmonaire**	2 (14%)	3 (10%)	—
Autres**	1 (7%)	6 (20%)	
myélome	0	1	—
leucémie	0	1	—
myosarcome	0	1	—
SNC	1	0	—
ORL	0	2	—
indifférencié	0	1	—

\* : en pourcentage des cancers ; \*\* : en pourcentage des cancers solides

CHC : carcinome hépatocellulaire ; LMNH : lymphome malin non Hodgkinien ; SNC : système nerveux central ; ORL : oto-rhino-laryngologie

c) Cancers cutanés

En ce qui concerne les cancers cutanés, ils ont touché 21% de nos transplantés : 19 patients VHC+ et 43 patients VHC- ( $p=ns$ ). La courbe de survie sans cancer cutané ne révélait pas de différence significative entre les deux groupes (Figure 6). La majorité des cancers cutanés était représentée par les carcinomes basocellulaires (9 VHC+ et 16 VHC-,  $p=ns$ ). On notait également, 19 carcinomes épidermoïdes (7 VHC+ et 13 VHC-) et la survenue de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes chez 3 VHC+ et 10 VHC-. Enfin, nous avons observé un seul mélanome, un seul sarcome de Kaposi et 2 maladies de Bowen et cela uniquement chez les patients non infectés (Tableau 6).

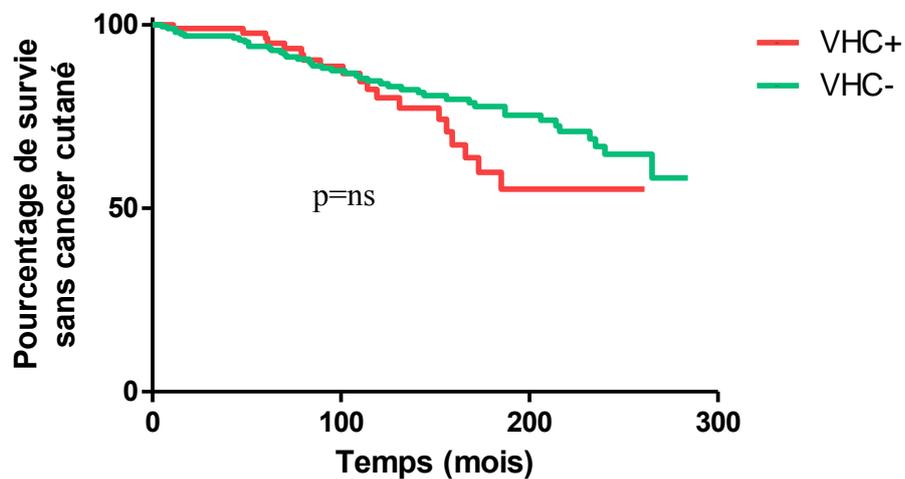


Figure 6 : Courbe de survie sans cancer cutané chez les transplantés rénaux VHC+ et VHC-

Tableau 6 : Répartition du type de cancer cutané chez les VHC+et VHC-

Type de cancer cutané	VHC+ n=19	VHC- n=43	p
Carcinome basocellulaire**	9 (47%)	16 (37%)	ns
Carcinome épidermoïde**	7 (37%)	13 (30%)	ns
Carcinomes épidermoïde + basocellulaire**	3 (16%)	10 (23%)	ns
Maladie de Bowen**	0	2 (5%)	ns
Mélanome**	0	1 (2%)	ns
Sarcome de Kaposi**	0	1 (2%)	ns

\*\* : en pourcentage des cancers cutanés

#### 4) Suivi des patients

A 1, 3, 5 et 10 ans ainsi qu'au dernier suivi, le taux de créatininémie, le débit de filtration glomérulaire, le taux de lymphocytes et le nombre de patients ayant développé une protéinurie > 1g/L étaient similaires dans les deux groupes. En revanche, la cytolysse et le taux de  $\gamma$  GT étaient significativement plus élevés chez les patients VHC+ par rapport aux patients VHC- (Tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres biologiques chez les patients VHC+ et VHC-

	VHC+ n=99	VHC- n=198	p=
Bilan hépatique à 1 an :			
ALAT	35 [3-326]	21 [6-94]	< 0,0001
ASAT	25 [8-186]	20 [4-840]	ns
GGT	39,5 [7-859]	25 [4-341]	0,0002
PAL	39,5[16-720]	92 [30-491]	ns
Bilan hépatique au dernier suivi:			
ALAT	31 [6-357]	20 [3-347]	<0,0001
ASAT	31 [8-477]	20 [5-477]	0,0003
GGT	54 [8-1395]	29 [6-1167]	0,0042
PAL	168 [50-741]	177 [47-1152]	ns
1 an:			
créatininémie	137±73	132±52	ns
DFG	62,7±25,3	62,3±21,6	ns
taux de lymphocytes	1116±648	1207±720	ns
patients avec PU >1g/L	8	14	ns
3 ans:			
créatininémie	152±95	142±75	ns
DFG	46±25	59±23	ns
taux de lymphocytes	1266±621	1336±664	ns
patients avec PU >1g/L	13	15	ns
5 ans:			
créatininémie	139±65	142±73	ns
DFG	56±22	58±22	ns
taux de lymphocytes	1314±702	1408±760	ns
patients avec PU >1g/L	10	10	0,03
10 ans:			
créatininémie	139±80	141±87	ns
DFG	61±27	64±27	ns
taux de lymphocytes	1609±632	1559±796	ns
patients avec PU >1g/L	3	12	ns
Dernier suivi:			
créatininémie	298±204	279±244	ns
DFG	35±28	39±26	ns
taux de lymphocytes	1197±613	1292±751	ns
patients avec PU >1g/L	31	51	ns

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; GGT :  $\gamma$  glutamyl transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; PU : protéinurie ;

## V Discussion

Les patients dialysés VHC+ ont une survie inférieure à celle des dialysés non infectés. Mais lorsqu'ils sont transplantés rénaux, leur survie est meilleure que celle des patients VHC+ restés en dialyse. Ainsi, il est intéressant de transplanter les dialysés VHC+. En revanche, la survie des transplantés rénaux VHC+ est moindre comparée à celle des transplantés rénaux VHC-. Les principales causes de surmortalité sont les infections et les maladies cardiovasculaires. La surmortalité par cancer des transplantés VHC+ est débattue. Les cancers sont une complication fréquente observée après transplantation rénale et plusieurs équipes ont décrit un lien entre l'infection à VHC et la survenue de lymphomes. Pour cela, nous avons mené une étude cas-contrôle incluant des transplantés rénaux VHC+ transplantés entre 1989 et 2005.

Cette cohorte présente des caractéristiques similaires à celles retrouvées dans les autres études qui se sont intéressées à ce type de patients.

En particulier, concernant les patients VHC+, la grande majorité était infectée par un virus de génotype 1, sous type b, qui reste le virus prépondérant dans nos contrées [10].

Par ailleurs, à l'instar de ce qui est décrit dans la littérature, nos patients VHC+ ont une durée d'attente en dialyse significativement plus longue que les patients VHC- (121 mois contre 47,5 mois) [43]. Plusieurs causes à ce délai peuvent être avancées. D'une part, un traitement anti-VHC a été instauré avant la greffe pour plusieurs patients augmentant ainsi la durée de dialyse. D'autre part de nombreux patients ont été infectés via des transfusions sanguines et par la même ont pu développer des anticorps anti-HLA rendant l'accès à la greffe plus difficile. Certaines équipes ont montré que le temps d'attente en dialyse induisait une moins bonne survie du patient et du greffon chez les transplantés rénaux [72, 73]. Cependant, l'étude d'A. Bruchfeld qui prend en compte l'impact de l'infection à VHC contredit ces données [46]. Conformément à de nombreuses études, nous avons retrouvé que la survie des greffons des patients VHC+ était inférieure à celle des patients VHC- [43, 44, 46]. Dans la littérature, la perte accrue des greffons chez les transplantés VHC+ a été reliée par certains auteurs à un risque majoré de rejet et/ou à la survenue de glomérulopathies liées au VHC. Nous n'avons pas analysé spécifiquement les causes des pertes de greffon. Mais nous avons tout de même observé que la disparité de survie rénale observée n'était pas liée à une différence dans le nombre de rejets aigus. Celui-ci était identique dans les deux populations. Du reste,

l'augmentation des rejets aigus liés au VHC reste un sujet débattu car certaines études rapportent une majoration des rejets chez les transplantés VHC+ [61] et d'autres ne décrivent pas de différence entre les patients VHC+ et les patients VHC- [10, 47, 62]. Forman et al. suggèrent que le risque accru de rejet n'est pas du à l'infection par le VHC mais à la présence d'anticorps anti-HLA chez les patients ayant été infectés par le VHC après transfusion sanguine [60].

Concernant la survie des patients, nous avons montré que celle-ci était diminuée chez nos transplantés VHC+ comparée à celle des transplantés VHC-. L'analyse de survie en Kaplan-Meier révèle une diminution significative de survie des patients VHC+ par rapport aux patients VHC-. Ceci est concordant avec de nombreuses études réalisées sur le sujet [42-44]. Dans notre étude, le taux de mortalité chez les patients VHC+ atteignait 28% pour un suivi moyen de 130 mois. Ce taux est comparable à celui d'autres études où les pourcentages de décès variaient entre 13 et 57% [46, 48, 61, 74, 75].

Parmi les causes de décès, conformément à ce qui est connu chez les transplantés rénaux en général [76, 77], les maladies cardiovasculaires arrivent à la première place dans notre étude. Elles sont la cause de 34% des décès. Elles représentent également la raison principale de décès dans la méta-analyse de Fabrizi et al [20] qui rapporte un taux de décès de cause cardiovasculaire comparable au notre dans une population de transplantés rénaux VHC+.

Les autres causes de décès que nous avons recherché, outre les pathologies malignes, étaient les pathologies infectieuses et hépatiques. Elles représentaient respectivement 17% et 3% des causes de décès.

Le taux de mortalité par cause infectieuse retrouvé dans notre étude est similaire à ce qui est rapporté dans la population générale des transplantés rénaux [71].

Concernant l'impact de la pathologie hépatique sur la mortalité, il est notable que seuls deux patients infectés par le VHC ont développé une cirrhose (2% des patients VHC+) et sont décédés des complications de cette dernière (7% des causes de décès des VHC+). La proportion des pathologies hépatiques dans les causes de décès chez les patients VHC+ se rapproche de ce qui est décrit dans les études de Breitenfeldt et al. (3%) [74] et de Bruchfeld et al. (6,9%) [46], qui sont les études les plus récentes sur le sujet. Deux autres patients sont décédés suite à un carcinome hépatocellulaire, sans que la preuve de la cirrhose n'ai pu être faite (l'un suite à un défaut technique et l'autre du fait d'une découverte du CHC à un stade

trop avancé). Ainsi, l'incidence des cirrhoses et/ou CHC dans notre étude a atteint 4% chez les patients VHC+. Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans la population générale (2% de cirrhose et 1 à 4% par an d'apparition de CHC sur foie cirrhotique) [4] plaçant ainsi notre étude dans la lignée de celles montrant que la progression de la fibrose chez les transplantés rénaux VHC+ n'est pas majorée [51, 52].

Les causes malignes de décès sur lesquelles se focalise notre étude, se sont révélées être la deuxième cause de décès. Elles représentent 21% des causes de décès des transplantés VHC+ et 27% des décès des patients VHC-. Ces taux sont légèrement supérieurs à ceux de la littérature qui estime plutôt à 15% la part des cancers dans les causes des décès [43, 61]. Ceci pourrait être expliqué par une durée de suivie plus longue (145 mois en moyenne) dans notre étude que dans les autres (5 ans de suivi en moyenne). Dans notre étude, la survenue de décès par cancer ainsi que la survie sans cancer étaient similaires entre les deux groupes de patients. Ceci rejoint les résultats des études de Breitenfeld et al [74] et de Bruchfeld et al.[46]. En revanche, Scott et al. [43] ont montré une augmentation des décès liés aux cancers chez les patients transplantés rénaux VHC+ par rapport aux patients VHC-. Cette étude est, à notre connaissance, la seule à avoir décrit un tel lien et plusieurs points sont à noter. Il s'agit d'une étude de registre australo-néozélandaise, où les données de patients transplantés rénaux ayant une sérologie VHC positive étaient analysés. Les auteurs ne précisent pas si l'hépatite C était active (PCR positive) ou non. Or, l'influence du VHC ne peut être déterminée que si le virus est répliquant. De plus, les causes de cancers n'étaient pas détaillées. Il est possible que la disparité observée dans cette étude soit liée à une plus forte incidence de carcinomes cutanés dans la population des VHC+. En effet, d'une part l'incidence des cancers cutanés est particulièrement élevée dans cette région du monde [67] et d'autre part le groupe des patients VHC+ comptait de plus nombreux fumeurs qui est un facteur de risque de cancers cutanés [78].

Lorsque l'on s'est intéressé plus particulièrement aux différents types de cancer, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes.

En ce qui concerne les cancers solides, ils ont atteints 13% des patients VHC+ et 15% des patients VHC-. Ces pourcentages, de même que la survie sans cancer solide, ne sont pas significativement différents entre les deux groupes de patients. Les pourcentages retrouvés

dans notre étude sont un peu moindre que ceux retrouvés par d'autres équipes où une incidence de 20% à 20 ans est décrite mais la durée de suivi de notre étude était moins longue [71, 79]. Il est remarquable que malgré le fort pourcentage de patients ayant bénéficié d'une induction par sérum anti-lymphocytaire (SAL) (plus de 80% de notre cohorte), le pourcentage de cancer reste faible et similaire à celui des autres études. En effet, on sait qu'une induction par SAL induit un sur-risque de cancer par rapport à une induction par anticorps anti-CD25 [80].

Dans notre étude, les lymphomes, singulièrement fréquents dans la population des transplantés rénaux [81-83], représentaient une cause particulièrement importante de cancer (16% des cancers solides). Il a été montré que ces pathologies pouvaient être majorées jusqu'à 20 fois par rapport à la population générale [70, 84, 85]. Leur incidence était de 2,4% (7/297) dans notre étude, ce qui est semblable aux incidences retrouvées dans d'autres études [86-88]. Chez nos transplantés VHC+, les lymphomes constituaient même la première cause de cancer solide. D'ailleurs, un lien entre le VHC et la survenue de lymphomes a été montré dans de nombreuses études réalisées chez des patients non transplantés [26-28]. Pourtant, chez les transplantés rénaux, très peu d'études ont analysé ce lien. Burra et al. qui ont étudié cette association sur une cohorte de 1011 transplantés d'organes solides entre 1985 et 2000 ont pu montrer que les pathologies lymphoprolifératives étaient plus fréquentes chez les transplantés VHC+ par rapport aux transplantés VHC- [89]. Mais cette étude incluait des transplantés cardiaques, des transplantés hépatiques et des transplantés rénaux. Lorsqu'ils analysaient l'incidence des pathologies lymphoprolifératives chez les transplantés rénaux uniquement, ils ne retrouvaient pas d'association entre lymphomes et VHC. En effet, leur cohorte comprenait 391 transplantés rénaux, dont seulement 19 étaient VHC+ et dont les 3 patients ayant souffert d'un lymphome étaient VHC-. Une autre équipe s'est intéressée plus spécifiquement aux transplantés rénaux en recherchant leurs facteurs de risques de développer un lymphome [90]. Elle n'a pas retrouvé que le VHC était un facteur de risque de lymphome. Ainsi, à ce jour, aucun lien direct entre le VHC et la survenue de lymphome dans la population des transplantés rénaux n'a été mis en évidence ni dans la littérature ni dans notre étude. Des études incluant un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données.

Lorsque l'on regarde la survenue de carcinomes hépatocellulaires, seuls deux patients VHC+ en ont présenté un. Les CHC constituaient donc 4% des cancers solides et leur incidence a atteint 2% chez les transplantés VHC+. Ces données sont à rapprocher de celles retrouvées

dans d'autres études [91]. Dans la littérature, les hépatites virales comme le VHC et le VHB ont été décrites comme facteur de risque de CHC [92]. Il est notable que les deux patients atteints de CHC étaient VHC+ et anticorps anti-Hbc positif sans être cependant, ni AgHbS positif ni virémiques. Cependant, l'antécédent d'infection par le VHB pourrait avoir joué un rôle dans le développement de ces cancers. Les CHC sont d'ailleurs particulièrement fréquents dans les régions du monde où le VHB est endémique [93].

Une cause importante de cancer retrouvée dans notre étude était les cancers rénaux (6 patients, soit 14% des cancers solides). Kasiske et al. [79] ont trouvé que les cancers rénaux étaient augmentés de 15 fois par rapport à la population générale chez les transplantés et d'autres ont montré qu'ils représentaient un des cancers les plus fréquents chez le transplanté rénal [94, 95].

Les cancers les plus fréquents dans la population générale comme les cancers de prostate, pleuro-pulmonaires, du sein ou colorectal représentaient respectivement 16, 11, 7 et 4,5% des cancers solides dans notre cohorte. Il a souvent été montré que ces cancers étaient majorés d'un facteur 2 par rapport à la population générale [69, 70]. Dans notre cohorte, en dehors du carcinome prostatique qui est une des principales causes de cancer, ils ne figurent pas parmi les premières causes de cancers.

Concernant les cancers cutanés, ils représentaient, comme dans la plupart des études [96, 97], plus de 50% de toutes les causes de cancer et ont atteint 19% des patients VHC+ et 22% des témoins VHC-. Ces pourcentages rejoignent ceux retrouvés dans d'autres études européennes où la fréquence à 10 ans des cancers cutanés atteignait 10 à 27% [98]. Ces pourcentages peuvent varier en fonction des facteurs de risque et notamment en fonction de la consommation de tabac, mais notre étude n'a pas recensé le tabagisme de nos patients.

Sur les 62 transplantés ayant eu un cancer cutané, 90% étaient des cancers épidermoïdes ou basocellulaires ce qui est similaire aux pourcentages retrouvés dans la littérature [68, 98]. Il est admis que les carcinomes épidermoïdes sont les cancers cutanés les plus fréquents chez les transplantés rénaux [66, 96, 98, 99]. Pourtant dans notre étude, ce sont les carcinomes basocellulaires qui se sont avérés les cancers cutanés les plus fréquents (47% des cancers cutanés chez les patients VHC+ et 37% chez les patients VHC-). Ceci a également été observé dans d'autres études menées en Italie [100, 101] et en Espagne [102]. Ces résultats similaires pourraient être expliqués par les phototypes des patients de notre cohorte qui se rapprocheraient plus de ceux des patients du sud de l'Europe que de ceux du nord ou de l'est.

Parmi les patients ayant eu un cancer cutané, 16% des patients VHC+ et 23% des patients VHC- ont souffert à la fois d'un carcinome épidermoïde et d'un carcinome basocellulaire. Dans d'autres études ce chiffre peut atteindre 30 à 50% [68]. Par ailleurs, le nombre moyen de cancer cutané par patient était supérieur à 1 montrant que ces lésions ont tendance à récidiver. D'ailleurs une étude a montré que 25% des patients ayant un carcinome épidermoïde vont récidiver dans l'année qui suit [103]. Les maladies de Bowen sont probablement sous représentées dans notre étude (à peine 3% de tous les cancers cutanés). Ceci est probablement dû à un biais de recueil : cette pathologie n'étant pas toujours identifiée comme maligne par les patients, elle n'est pas toujours mentionnée lors des consultations de suivis. Enfin, dans notre cohorte, nous n'avons diagnostiqué qu'un seul mélanome et un seul sarcome de Kaposi.

Du fait de sa nature rétrospective et unicentriste notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, même si le recueil des cancers a été très exhaustif, un biais dans ce recueil peut exister. Notamment les cancers cutanés ont pu être pris en charge par un dermatologue de ville, et ne pas être déclarés par certains patients. Toutefois, nous nous sommes attachés à récupérer le maximum d'informations concernant la survenue de cancers. Un autre biais concerne les pathologies lymphomateuses. En effet, on sait que leur lien avec l'EBV est important mais la sérologie EBV n'a pas été rapportée dans notre étude. On ne peut exclure un rôle de la co-infection EBV/VHC dans la survenue de lymphomes. Toutefois, compte tenu du faible nombre d'évènements observés, ceci est peu probable. L'exclusion des patients ayant moins de 1 an de suivi a permis d'éliminer les cancers ayant débutés avant la transplantation. A noter qu'aucun des patients VHC+ ayant eu un suivi inférieur à 1 an et n'ayant donc pas été inclus n'a développé de lymphome au cours de cette première année. Une autre limite est la différence dans la durée de suivis des patients VHC+ et VHC-. En effet, le suivi moyen des patients VHC+ était de  $118 \pm 73,7$  mois et celui des VHC- de  $159 \pm 77$  mois soit 41 mois ou 3 ans de différence de suivi moyen. Or on sait que la survenue de cancer augmente avec l'augmentation de la durée de suivi. Ceci pourrait donc, en majorant le nombre de cancers dépistés chez les patients VHC-, atténuer les différences qu'on aurait pu observer avec les transplantés VHC+. Toutefois, même si la différence de suivi semble longue, la durée de suivi n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes.

En revanche, deux points forts sont à souligner. Premièrement il faut noter le nombre important de patients VHC+ inclus (99 patients) alors que de nombreuses études ont été réalisées avec moins de 50 patients infectés. Deuxièmement, la durée de suivi de nos patients est conséquente. Elle a atteint plus de 10 ans.

En conclusion, comme dans d'autres études nous avons montré qu'à la fois la survie des patients VHC+ et la survie de leur greffon étaient inférieures aux survies des témoins non infectés et de leur greffon. Le point principal de notre étude est d'avoir mis en évidence que l'infection par le VHC n'induisait ni une plus grande survenue de cancer ni une surmortalité par cancer.

Ainsi notre étude apporte un argument supplémentaire à ceux qui soutiennent la transplantation des patients infectés par le virus de l'hépatite C.

## VI Bibliographie

1. Choo, Q.L., et al., *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-62.
2. Averhoff, F.M., N. Glass, and D. Holtzman, *Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States*. Clin Infect Dis, 2012. **55 Suppl 1**: p. S10-5.
3. Mohd Hanafiah, K., et al., *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. Hepatology, 2013. **57**(4): p. 1333-42.
4. Lauer, G.M. and B.D. Walker, *Hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2001. **345**(1): p. 41-52.
5. Spada, E., et al., *Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit in Italy*. J Med Virol, 2008. **80**(2): p. 261-7.
6. Fabrizi, F., F.F. Poordad, and P. Martin, *Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease*. Hepatology, 2002. **36**(1): p. 3-10.
7. Kokubo, S., et al., *A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit*. J Viral Hepat, 2002. **9**(6): p. 450-4.
8. Saune, K., et al., *Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(7): p. 2309-16.
9. Izopet, J., et al., *Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study*. J Med Virol, 2005. **77**(1): p. 70-6.
10. Lopez-Medrano, F., 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): p. 543-9.
11. Carbone, M., P. Cockwell, and J. Neuberger, *Hepatitis C and kidney transplantation*. Int J Nephrol, 2011. **2011**: p. 593291.
12. Lavanchy, D., *The global burden of hepatitis C*. Liver Int, 2009. **29 Suppl 1**: p. 74-81.
13. Adam, R., et al., *Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry*. Liver Transpl, 2003. **9**(12): p. 1231-43.
14. Jacobson, I.M., et al., *Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(12): p. 1017-29.
15. Cacoub, P., et al., *Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(1): p. 47-56.
16. Sene, D., et al., *[Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations]*. Rev Med Interne, 2007. **28**(6): p. 388-93.
17. Dalrymple, L.S., et al., *Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(4): p. 715-21.
18. Tsui, J.I., et al., *Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease*. Arch Intern Med, 2007. **167**(12): p. 1271-6.
19. Butt, A.A., X. Wang, and L.F. Fried, *HCV infection and the incidence of CKD*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(3): p. 396-402.
20. Fabrizi, F., et al., *Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(4): p. 549-57.

21. Pipili, C., G. Ilonidis, and E. Cholongitas, *Hepatitis C virus and kidney: a strong association with different clinical aspects*. Liver Int, 2011. **31**(8): p. 1071-80.
22. Kamar, N., et al., *Hepatitis C virus and kidney disease*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013.
23. Latt, N., N. Alachkar, and A. Gurakar, *Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2012. **8**(7): p. 434-45.
24. Perico, N., et al., *Hepatitis C infection and chronic renal diseases*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(1): p. 207-20.
25. Pozzato, G., et al., *Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia*. Blood, 1994. **84**(9): p. 3047-53.
26. Engels, E.A., et al., *Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study*. Int J Cancer, 2004. **111**(1): p. 76-80.
27. Silvestri, F., et al., *Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders*. Blood, 1996. **87**(10): p. 4296-301.
28. Gisbert, J.P., et al., *Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1723-32.
29. de Sanjose, S., et al., *Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(4): p. 451-8.
30. Nieters, A., et al., *Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1879-86.
31. Peveling-Oberhag, J., et al., *Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 169-77.
32. Kelaidi, C., et al., *Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas*. Leukemia, 2004. **18**(10): p. 1711-6.
33. Pileri, P., et al., *Binding of hepatitis C virus to CD81*. Science, 1998. **282**(5390): p. 938-41.
34. Quinn, E.R., et al., *The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis*. Blood, 2001. **98**(13): p. 3745-9.
35. Sung, V.M., et al., *Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection*. J Virol, 2003. **77**(3): p. 2134-46.
36. Morsica, G., et al., *Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+)*. Blood, 1999. **94**(3): p. 1138-9.
37. Lerat, H., et al., *Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells*. J Clin Invest, 1996. **97**(3): p. 845-51.
38. Machida, K., et al., *Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 285-96, 296 e1-11.
39. Ishikawa, T., et al., *Expression of hepatitis C virus core protein associated with malignant lymphoma in transgenic mice*. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2003. **26**(2): p. 115-24.
40. Kasama, Y., et al., *Persistent expression of the full genome of hepatitis C virus in B cells induces spontaneous development of B-cell lymphomas in vivo*. Blood, 2010. **116**(23): p. 4926-33.

41. Machida, K., et al., *Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(12): p. 4262-7.
42. Batty, D.S., Jr., et al., *Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival*. Am J Transplant, 2001. **1**(2): p. 179-84.
43. Scott, D.R., 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): p. 1165-71.
44. Fabrizi, F., et al., *Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies*. Am J Transplant, 2005. **5**(6): p. 1452-61.
45. Pereira, B.J., et al., *Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group*. Kidney Int, 1998. **53**(5): p. 1374-81.
46. Bruchfeld, A., H. Wilczek, and C.G. Elinder, *Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation*. Transplantation, 2004. **78**(5): p. 745-50.
47. Rao, K.V. and J. Ma, *Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients*. Transplantation, 1996. **62**(12): p. 1765-9.
48. Legendre, C., et al., *Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients*. Transplantation, 1998. **65**(5): p. 667-70.
49. Mathurin, P., et al., *Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome*. Hepatology, 1999. **29**(1): p. 257-63.
50. Zylberberg, H., et al., *Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(1): p. 129-33.
51. Kamar, N., et al., *Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation*. Am J Transplant, 2005. **5**(7): p. 1704-12.
52. Alric, L., et al., *Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection*. Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1494-9.
53. Fabrizi, F., et al., *Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies*. Am J Transplant, 2005. **5**(10): p. 2433-40.
54. Montori, V.M., et al., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 583-92.
55. Kasiske, B.L., et al., *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. Am J Transplant, 2003. **3**(2): p. 178-85.
56. Aroldi, A., et al., *Natural history of hepatitis C virus infection in adult renal graft recipients*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 940-1.
57. Diaz, J.M., et al., *Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation*. Transplant Proc, 2003. **35**(5): p. 1722-4.
58. Morcos, N.Y., et al., *Infection with the hepatitis C virus as a risk factor of cardiovascular events in the early years after renal transplantation: a single center study from Egypt*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012. **23**(6): p. 1268-73.
59. Ingsathit, A., et al., *Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis*. Transplantation, 2013. **95**(7): p. 943-8.
60. Forman, J.P., et al., *Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(12): p. 3249-55.

61. Gentil, M.A., et al., *Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus*. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. **14**(10): p. 2455-60.
62. Corell, A., et al., *Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal-transplant rejection*. *Lancet*, 1995. **346**(8988): p. 1497-8.
63. Cruzado, J.M., et al., *Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15 Suppl 8**: p. 65-7.
64. Cruzado, J.M., et al., *Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts*. *Am J Transplant*, 2001. **1**(2): p. 171-8.
65. Baid, S., et al., *Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(1): p. 146-53.
66. Rama, I. and J.M. Grinyo, *Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression*. *Nat Rev Nephrol*, 2010. **6**(9): p. 511-9.
67. Ramsay, H.M., et al., *Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population*. *Br J Dermatol*, 2002. **147**(5): p. 950-6.
68. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1681-91.
69. Wimmer, C.D., et al., *The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich*. *Kidney Int*, 2007. **71**(12): p. 1271-8.
70. Kasiske, B.L., et al., *Cancer after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(6): p. 905-13.
71. Briggs, J.D., *Causes of death after renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(8): p. 1545-9.
72. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. *Kidney Int*, 1998. **53**(3): p. 767-72.
73. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. *Transplantation*, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
74. Breitenfeldt, M.K., et al., *Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation*. *Clin Transplant*, 2002. **16**(2): p. 130-6.
75. Carbone, M., D. Mutimer, and J. Neuberger, *Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation*. *Transplantation*, 2013. **95**(6): p. 779-86.
76. Ojo, A.O., *Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention*. *Transplantation*, 2006. **82**(5): p. 603-11.
77. Morales, J.M., et al., *Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27 Suppl 4**: p. iv39-46.
78. Leonardi-Bee, J., T. Ellison, and F. Bath-Hextall, *Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis*. *Arch Dermatol*, 2012. **148**(8): p. 939-46.
79. Gallagher, M.P., et al., *Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21**(5): p. 852-8.
80. Liu, Y., et al., *Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(5): p. 1667-70.
81. Hall, E.C., et al., *Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation*. *Cancer*, 2013. **119**(12): p. 2300-8.
82. Opelz, G. and R. Henderson, *Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients*. *Lancet*, 1993. **342**(8886-8887): p. 1514-6.

83. Agraharkar, M.L., et al., *Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 2004. **66**(1): p. 383-9.
84. Fernberg, P., et al., *Time trends in risk and risk determinants of non-Hodgkin lymphoma in solid organ transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(11): p. 2472-82.
85. Opelz, G. and B. Dohler, *Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(2): p. 222-30.
86. Morton, M., et al., *Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2013. **95**(3): p. 470-8.
87. Caillard, S., et al., *Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(3): p. 682-93.
88. Quinlan, S.C., et al., *Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States*. *Am J Hematol*, 2011. **86**(2): p. 206-9.
89. Burra, P., et al., *Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection?* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006. **18**(10): p. 1065-70.
90. Caillard, S., et al., *Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis*. *Transplantation*, 2006. **81**(6): p. 888-95.
91. Ridruejo, E., et al., *Hepatocellular carcinoma in renal transplant patients*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(5): p. 2086-8.
92. Hoffmann, C.J., et al., *Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation*. *Transplantation*, 2008. **86**(6): p. 784-90.
93. Chuang, C.H., et al., *Hepatocellular carcinoma in renal transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(7): p. 2392-4.
94. Arichi, N., et al., *Malignancy following kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(7): p. 2400-2.
95. Karczewski, M., W. Czapiewski, and J. Karczewski, *Urologic de novo malignancies after kidney transplantation: a single center experience*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(5): p. 1293-7.
96. Karczewski, M., et al., *Skin cancer following kidney transplantation: a single-center experience*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(10): p. 3760-1.
97. Winkelhorst, J.T., et al., *Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients*. *Eur J Surg Oncol*, 2001. **27**(4): p. 409-13.
98. Zavos, G., et al., *Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations*. *Int J Dermatol*, 2011. **50**(12): p. 1496-500.
99. Webb, M.C., et al., *Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre*. *Transplant Proc*, 1997. **29**(1-2): p. 828-30.
100. Formicone, F., et al., *Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(6): p. 2527-8.
101. Savoia, P., et al., *Skin cancers and other cutaneous diseases in renal transplant recipients: a single Italian center observational study*. *Eur J Dermatol*, 2011. **21**(2): p. 242-7.
102. Fuente, M.J., et al., *A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients*. *Br J Dermatol*, 2003. **149**(6): p. 1221-6.
103. Lindelof, B., et al., *Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation*. *Br J Dermatol*, 2000. **143**(3): p. 513-9.

## Abstract

### The impact of hepatitis C virus infection on malignancies in kidney transplant recipients

The aim of this case controlled study was to assess the incidence of cancers and post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in hepatitis C virus (HCV)-positive RNA – positive kidney-transplant patients.

Ninety-nine HCV-positive kidney-transplant patients were matched to 198 HCV-negative kidney-transplant.

Patients' and death-censored graft survivals were significantly lower in HCV-positive patients compared to the HCV-negative patients. Conversely, the incidence of cancers was similar in both groups. Four patients died from HCV infection complications (2 from cirrhosis' complications and 2 from hepatocellular carcinoma). Only 7 patients have developed a PTLD, 3 HCV-positive and 4 HCV negative patients.

Hence, no link between HCV infection and the occurrence of cancers and PTLD was observed among kidney-transplant patients.

## **INFLUENCE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C SUR LA SURVENUE DE CANCER APRES TRANSPLANTATION RENALE**

---

### **Résumé en français :**

Cette étude cas-contrôle a analysé l'incidence des cancers et des lymphomes chez les transplantés rénaux infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).

Quatre vingt dix neuf patients VHC + ont été appariés à 198 témoins non infectés.

La survie des patients et des greffons (censurée par les décès) était inférieure chez les transplantés VHC+ comparées aux témoins. L'incidence des cancers était similaire dans les deux groupes. Quatre patients sont décédés des complications du VHC (2 de complications de la cirrhose et 2 de carcinomes hépatocellulaires). Seuls 7 patients ont développé un lymphome (3 patients VHC+ et 4 patients VHC-).

Nous n'avons pas observé de lien entre l'infection à VHC et la survenue de cancers et de lymphomes chez les transplantés rénaux.

---

### The impact of hepatitis C virus infection on malignancies in kidney transplant recipients

---

**Mots-clefs :** Transplantation rénale, hépatite C, cancer, lymphomes, carcinomes hépatocellulaires, survie rénale, survie

---

**Discipline administrative :** MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse  
Cedex 7

---

**Directeur de Thèse :** Mr le Professeur Nassim KAMAR