

## L'hépatite virale C au cours de la transplantation rénale : étude comparative entre deux centres Maghrébins : Casablanca et Tunis

Yousr Lakhoua Gorgi\*, Farah Gorgi\*, Ghislène Madkouri\*\*, Ezzeddine Abderrahim\*\*\*, Imen Sfar\*, Benyounes Ramadani\*\*, Houada Aouadi\*, Saloua Jendoubi-Ayed\*, Taïeb Ben Abdallah\*, Khaled Ayed\*.

\* Laboratoire d'Immunologie. Hôpital Charles Nicolle Tunis. \*\* Service de Néphrologie. Hôpital Ibn Rochd Casablanca.

\*\*\* Service de Néphrologie et Médecine Interne. Hôpital Charles Nicolle Tunis. Université El Manar

Y. Lakhoua Gorgi, F. Gorgi, G. Madkouri, E. Abderrahim, I. Sfar, B. Ramadani, H. Aouadi, S. Jendoubi-Ayed, T. Ben Abdallah, K. Ayed.

Y. Lakhoua Gorgi, F. Gorgi, G. Madkouri, E. Abderrahim, I. Sfar, B. Ramadani, H. Aouadi, S. Jendoubi-Ayed, T. Ben Abdallah, K. Ayed

L'hépatite virale C au cours de la transplantation rénale : étude comparative entre deux centres Maghrébins : Casablanca et Tunis.

Hepatitis viral C in kidney transplantation: comparative study between two Maghreb centers: Casablanca and Tunis

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°12) : 902 - 909

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°12) : 902 - 909

### RÉSUMÉ

**Pré requis:** L'hépatite virale C (HVC) est relativement fréquente chez les receveurs de rein, responsable d'une morbi-mortalité pouvant compromettre le pronostic de la transplantation à moyen et à long terme.

**But :** L'évaluation et la comparaison de la prévalence de l'HVC ont été déterminées chez 172 malades adultes transplantés de rein suivis dans deux centres maghrébins: Casablanca (G1) : 57 transplantés rénaux Marocains et Tunis (G2) : 115 transplantés rénaux Tunisiens. L'étude de l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sur la morbi-mortalité des malades transplantés de rein n'a intéressé que les malades du G2 : 20 receveurs de reins ayant des anticorps anti-VHC et VHC-ARN positifs (Cas) ont été appariés en âge, sexe et date de la transplantation rénale, à 20 transplantés de rein anti-VHC et VHC-ARN négatifs (Témoins).

**Méthodes :** Les anticorps anti-VHC ont été détectés par ELISA : Innogenetics et leur positivité a été confirmée par RIBAII. L'ARN-VHC a été recherché par RT-PCR INNO-LiPA HCV II amplification d'Innogenetics.

**Résultats :** La prévalence de l'HVC ne diffère pas entre les deux groupes (19,3 % G1 et 20,9 % G2). La détection de l'ARN viral a été retrouvée chez 91,7 % du G2 contre 50 % du G1. Le génotype 1b est le plus prépondérant (59 %) des malades. La fréquence de l'HVC chez nos malades est essentiellement déterminée par la durée et le mode d'épuration extra-rénale. En effet, 22,1 % des malades traités par hémodialyse sont VHC (+) contre 5,6 % chez les malades traités par dialyse péritonéale. Aussi, la durée moyenne de l'EER est de 58,8 mois chez les malades VHC (+) contre 33,5 mois chez les malades VHC (-) ( $p < 0,0001$ ). La fréquence du rejet chronique est plus élevée dans le G2, mais similaire, que les greffés Tunisiens soient anticorps anti-VHC (+) ou (-). Dans le G1, cette fréquence est statistiquement plus élevée chez les transplantés VHC (+) comparativement à celle chez les greffés VHC (-) ( $p < 0,05$ ). L'impact de l'infection par le VHC sur la morbi-mortalité fait ressortir la fréquence de la protéinurie, de l'insuffisance rénale, du diabète sucré et de la polyglobulie chez les malades VHC (+). Mais les différences entre les malades et les témoins restent statistiquement non significatives. Le taux global des hospitalisations est de 26 pour 100 malades par an dans le groupe VHC (+) contre 17 chez les témoins VHC (-). La durée moyenne des hospitalisations est de 72 jours chez les malades VHC (+) contre 30,2 jours chez les témoins ( $p < 0,05$ ). Les moyennes de la survie chez les malades et les témoins étaient similaires :  $11,6 \pm 5,6$  ans chez les transplantés VHC (+) contre  $11,2 \pm 5,5$  ans chez les témoins. Les courbes de survie actuarielle des malades n'étaient pas différentes que les patients aient des anticorps anti-VHC (+) ou (-).

**Conclusion :** La fréquence élevée de l'HVC chez les transplantés rénaux est expliquée par ses modes de contamination sanguins et nosocomiaux. La morbi-mortalité des greffés infectés par le VHC semblent être plus élevées comparativement aux patients non infectés. Une étude prospective plus large mérite d'être effectuée pour confirmer ces résultats.

### SUMMARY

**Background:** Hepatitis viral C (HVC) is relatively frequent among kidney transplants. It is responsible for a morbi-mortality that compromises the results of transplantation in the medium and long term.

**Aim:** To evaluate and to compare the prevalence of HVC, 172 kidney transplant adult patients were investigated in two Maghreb centers at Casablanca (G1): 57 Moroccan patients and Tunisia (G2): 115 Tunisian patients. The impact of the HVC infection for a morbi-mortality was concerned only the Tunisian recipient patients : 20 kidney recipients having antibodies anti-VHC and positive HVC-RNA (Cases) which were matched in age, sex and date of the kidney graft, to 20 kidney transplant patients anti-HVC and VHC-RNA negative (Controls).

**Methods:** The anti-VHC antibodies were detected by ELISA: Innogenetics and their positivity were confirmed by RIBAII. The ARN-VHC was analyzed by RT-PCR INNO-LiPA HCV II amplification of Innogenetics.

**Results:** The prevalence of hepatitis C is similar for the two groups: 19.3% among Moroccan kidney transplants and 20.9% among Tunisians. The infection by the HVC was often active and the detection of viral RNA was found in 91.7% of the G2 patients against 50% among G1 patients. The genotype 1b is the most prevalent; it is found in 59% of the patients. The frequency of HVC among our kidney transplant patients is particularly determined by the duration and the mode of dialysis. In fact, 22.1% of the patients treated by hemodialysis are VHC (+) against 5.6% patients treated by peritoneal dialysis. Also, the average duration of the dialysis is 58.8 months for HVC (+) patients against 33.5 months for HVC (-) ( $p < 0.0001$ ) patients. The frequency of the chronic rejection of the graft is higher in the G2, but it is similar in Tunisian patients with or without antibodies anti-HVC. In the G1, this frequency is statistically higher among positive HVC transplant patients compared to the negative HVC grafted patients ( $p < 0.05$ ). The case-control study emphasizes the frequency of the proteinuria, the renal insufficiency, the mellitensis diabetes and the polyglobulinemia among patients HCV (+); however the differences between the two groups remain statistically non significant. The total rate of the hospitalizations is 26 per 100 patients per year in the HCV (+) group against 17 for the HCV (-). The average duration of hospitalizations is 72 days among HCV (+) patients against 30.2 days for the controls ( $p < 0.05$ ). The averages of survival of the patients and of the controls were similar  $11.6 \pm 5.6$  years for transplant patient HCV (+) against  $11.2 \pm 5.5$  years for the controls. The actuarial curves of the patients were not different for the patients having antibodies anti-HCV positive or negative.

**Conclusion:** The blood and nosocomial modes of contamination of HVC infection explain their higher frequency in this population at risk. The mortality and the morbidity of the renal transplant patients infected by the HCV seem to be higher compared to the uninfected patients. A further study by large population should be carried out to confirm these results.

### Mots-clés

Hépatite virale C, hémodialyse, transplantation rénale

### Key-words

hepatitis viral C, hemodialysis, kidney transplantation

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. Son succès est dépendant de l'efficacité, de la bonne observance et de la tolérance des immunosuppresseurs nécessaires pour la prévention et le traitement des phénomènes de rejet de l'allogreffe [1]. Ce traitement, pris au long cours, est responsable d'une diminution des réponses immunitaires chez les transplantés rénaux qui se trouvent exposés à des complications infectieuses responsables d'une morbi-mortalité non négligeable [2]. Parmi ces infections, l'hépatite virale C constitue, du fait de sa fréquence et de son évolution chronique, un problème assez épineux compromettant les résultats de la transplantation à moyen et à long terme [3,4]. Ces infections sont relativement fréquentes chez les receveurs de rein [5] dont le plupart ont été traités par hémodialyse périodique ; en effet, cette méthode d'épuration extra-rénale (EER) constitue un facteur de risque prouvé pour ce type d'infection par contamination sanguine et nosocomiale [6,7].

Les mesures d'hygiène universelle, le recours de plus en plus rare aux transfusions grâce au traitement par érythropoïétine ont permis, dans beaucoup de pays, une diminution importante de la prévalence de cette infection chez les malades dialysés et chez les receveurs de rein [8].

En plus de la meilleure connaissance de l'épidémiologie de l'hépatite virale C, ces dernières années ont été marquées par les progrès considérables réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique des malades, immunocompétents ou immunodéprimés, infectés par ce virus [9].

L'impact des hépatites virales sur la morbi-mortalité des receveurs de rein est bien démontré [10,11]. Il implique une évaluation clinico-biologique et histologique et justifie un traitement anti-viral qu'il faut entreprendre avant la transplantation rénale [12]. En effet, l'évolution de cette hépatite virale est péjorative après transplantation et le traitement anti-viral a des conséquences néfastes en induisant des rejets souvent difficiles à contrôler [13].

Dans nos pays, cette infection demeure prévalente [14] et son impact sur les résultats de la transplantation rénale, a été rarement documenté.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail réalisé dans une population de transplantés rénaux et ayant comme objectifs : d'une part, l'évaluation et la comparaison des prévalences de l'hépatite virale C chez des receveurs de rein suivis dans deux centres maghrébins à Casablanca et à Tunis ; et d'autre part, l'analyse, par une étude cas-témoins, de l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sur la morbidité, jugée sur le nombre et la durée des hospitalisations dans une population de greffés Tunisiens et sur la survie des malades et des greffons.

---

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

### **Patients :**

La population étudiée correspond à 172 malades adultes transplantés de rein suivis à l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca et à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. Les patients ont été

subdivisés en deux groupes : G1 : 57 patients Marocains ont bénéficié d'une transplantation rénale sur une période allant de 1995 à 2006 et G2 : 115 malades Tunisiens ont eu une allogreffe rénale sur une période allant de 1987 à 2004. L'étude de l'impact de l'infection par le VHC sur la morbi-mortalité des malades transplantés de rein n'a intéressé que des malades transplantés à Tunis. Une étude cas-témoins a été conçue dans ce but, elle comportait 20 receveurs de reins ayant des anticorps anti-VHC et VHC-ARN positifs (Cas) qui ont été appariés en âge, sexe et date de la transplantation rénale, à 20 transplantés de rein anti-VHC et VHC-ARN négatifs (Témoins). Les différents renseignements étudiés étaient puisés à partir des dossiers des malades avant et après transplantation et les paramètres recueillis sont : l'âge, le sexe, la néphropathie initiale, la durée et le mode de dialyse, la pratique des transfusions sanguines, le traitement par érythropoïétine, les données du bilan hépatique, le type du donneur et le lien de parenté, l'évaluation de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, le traitement immunosuppresseur, la survenue de rejet aigu ou chronique, le nombre, les causes et la durée des hospitalisations

Les renseignements recueillis ont été saisis sur ordinateur et ont constitué un fichier de données analysées à l'aide d'un logiciel de statistiques Statview 5.0 (SAS institute Inc.Cary, NC, USA).

### **Méthodes :**

#### *Marqueurs sérologiques :*

Le test de dépistage de type ELISA de troisième génération d'Innogenetics a été utilisé pour la détection des anticorps dirigés contre les protéines structurales et non structurales du virus. Et en cas de positivité, le test de confirmation RIBA II a été réalisé

#### *Détection du génome viral :*

L'ARN du HCV est détecté par une PCR nichée (Nested PCR): RT-PCR INNO-LiPA HCV II AMPLIFICATION d'Innogenetics.

Chez les insuffisants rénaux, il a été rapporté que l'hémodialyse diminuait d'un logarithme la virémie quantitative et qu'une virémie fluctuante est plus fréquemment observée chez les patients dialysés par rapport à la population générale [15]. C'est pour cette raison que les sérums des patients à tester avaient été prélevés avant les débuts des séances d'hémodialyse.

En cas de positivité de l'ARN-VHC, le génotypage est réalisé par le test Genotype Assay (LiPA) d'Innogenetics.

#### *Analyse statistique :*

L'étude descriptive et analytique de toute la population étudiée comportait le calcul et la comparaison des moyennes pour les variables quantitatives et des fréquences pour les variables qualitatives. Dans l'étude cas-témoins, la morbidité a été évaluée de façon globale sur le nombre et la durée des hospitalisations. L'étude des survies des malades et des greffons a été réalisée selon la méthode actuarielle.

Les comparaisons ont été faites à l'aide du test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives (une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme significative) et d'une analyse de variance pour les variables quantitatives. La comparaison des courbes de survie était réalisée par le test de Logrank.

## RÉSULTATS

### Etude descriptive globale :

L'âge moyen de nos malades est de  $34 \pm 9,6$  ans au moment de la transplantation (extrêmes : 18 à 61 ans). Il est de  $35,3 \pm 8,4$  dans le G1 contre  $33,3 \pm 10,1$  ans dans le G2. La proportion des malades âgés de moins de 30 ans est de 22 % dans le groupe Marocain contre 41 % dans le groupe Tunisien ( $p < 0,03$ ). L'âge moyen est de 35,2 ans chez les hommes contre 32 ans chez les femmes. Le sex-ratio global (H/F) est de 1,74. Il est de 1,4 chez les Marocains contre 1,95 chez les Tunisiens et la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (NS). La néphropathie initiale était d'origine indéterminée chez 45,3% des malades de deux groupes. Cette fréquence est statistiquement plus importante dans le G1 (72 %) comparativement à celle du G2 (32,8 %) ( $p < 0,001$ ).

L'hémodialyse était le mode d'épuration extra-rénale (EER) utilisé chez 56 malades Marocains et un seul patient était traité par dialyse péritonéale. Alors que dans le G2, 97 patients étaient traités par hémodialyse chronique (84,4 %) et 18 étaient traités par dialyse péritonéale (15,6 %). La durée médiane de l'EER était de 37,6 mois, elle est de 34,6 mois chez les Marocains et de 40,6 mois chez les Tunisiens (NS).

Des antécédents de transfusion sanguine durant la période de traitement par dialyse ont été retrouvés chez 31 patients Marocains (54,4 %), 5 d'entre eux étaient polytransfusés. Dans le groupe Tunisien, 72 % des malades ont reçu au moins une transfusion durant la période de l'EER (NS). L'utilisation de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux était retrouvée chez 30 patients Marocains (52,6 %) et seulement 12 (10,4 %) du groupe Tunisien ( $p < 0,0001$ ).

Parmi les 57 transplantés Marocains, 11 avaient des anticorps anti-VHC positifs (19,3 %). L'ARN viral n'a été recherché que chez 9 patients, parmi lesquels 5 étaient ARN-VHC positifs. Dans le G2, la recherche des anticorps anti-VHC était positive chez 24 patients (20,9 %) dont 22 avaient une répllication virale C (91,7 %); de génotype 1b (59,1 %), 2a/2c (18,2 %), 4 (13,6%) et deux cas de coinfection (9,1 %) par deux génotypes : un cas (1b et 2a/2c) et un cas (1b et 4).

Avant la transplantation rénale, le bilan hépatique a révélé un seul cas de cytolysse parmi les malades Marocains, il avait un score METAVIR A0F0. En revanche plus de la moitié des malades Tunisiens avaient présenté une fluctuation des transaminases mais dont quatre avaient bénéficié d'une ponction biopsie hépatique, un seul avait un score A2F2.

La transplantation a été réalisée à partir d'un donneur vivant dans 88 % des cas, l'identité HLA était totale dans 31,5 % des cas. La transplantation à partir d'un rein de cadavre a intéressé 21 malades, tous appartenant au groupe Tunisien.

Tous les malades recevaient des Corticoïdes, les 2/3 ont été traités par une anti-calcineurine et le Mycophénolate Mophétil a été utilisé chez la moitié des malades. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes quant à l'utilisation des différents immunosuppresseurs.

Un rejet aigu est survenu chez 31,2 % des malades. Parmi les transplantés Marocains, ce taux est de 31,6 % contre 31 % dans

le G2 (NS). Un dysfonctionnement chronique de l'allogreffe rénale a été observé chez 8,8 % des malades du G1 (5 cas) contre 25 % dans le G2 ( $p < 0,02$ ). La comparaison entre les deux groupes des différents paramètres déterminés sus cités est consignée dans le Tableau 1.

**Tableau 1 :** Comparaison entre les deux groupes des différents paramètres déterminés

Paramètres étudiés	Groupe 1	Groupe 2
	(G1) Casablanca	(G2) Tunis
Nombre	57	115
Age moyen (ans)	$35,3 \pm 8,4$	$33,3 \pm 10,1$
Sex-ratio (H/F)	1,28	1,95
<b>Néphropathie (%)*</b>		
GNC	10,4	32,1
Indéterminée	72	32,1
NIC	8,8	21,8
Autre	8,8	14
Mode EER HMD/DP**	56/1	97/18
Durée EER (mois)	34,6	40,6
Transfusion (%)	54,4	69,6
Donneur vivant (%)***	100	71,7
Rejet aigu (%)	31,6	31,1
Rejet chronique (%)****	8,8	25
Ac anti-VHC (%)	19,3	20,9
Ag HBs (%)	0	3,7
<b>Traitement immunosuppresseur (%)</b>		
CS+AZA	23,2	21,4
CS+AZA+CsA	23,2	21,4
CS+CsA	0	3,6
CS+MMF	17,9	18,7
CS+MMF+CsA	35,7	33,1
CS+MMF+TAC	0	1,8

GNC : glomérulonéphrite chronique ; NIC : néphropathie interstitielle chronique ; HMD : hémodialyse ; DP : dialyse péritonéale ; EER : épuration extrarénale, CS : corticoïdes, CsA : cyclosporine, MMF : Mycophénolate Mofétil ; TAC : tacrolimus.

\* La fréquence de la néphropathie initiale indéterminée était statistiquement plus importante dans G1/G2,  $p < 0,001$ .

\*\* L'hémodialyse était statistiquement le mode d'EER le plus utilisé dans les 2 groupes,  $p < 0,002$

\*\*\* La transplantation rénale était faite à partir d'un donneur vivant dans 100% pour le G1 et 71,7% pour le G2,  $p < 0,001$ .

\*\*\*\* Le dysfonctionnement chronique de l'allogreffe rénale était statistiquement plus fréquent dans le G2/G1,  $p < 0,02$ .

Etude analytique Les transplantés rénaux Marocains et Tunisiens sont comparables quant à l'âge moyen au moment de la transplantation, le sex-ratio et la pratique des transfusions.

Les malades ayant des anticorps anti-VHC positifs ont été dialysés pendant une durée moyenne de 57,7 mois contre 32,5 mois chez les malades ayant des anticorps anti-VHC négatifs ( $p < 0,001$ ). Cette différence a été retrouvée quel que soit le groupe étudié (Tableaux 2 et 3).

Chez les malades Tunisiens, la fréquence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les malades traités par hémodialyse par rapport à celle des malades traités par dialyse péritonéale

(23/97 : 23,7% contre 1/18 : 5,5 % ; (p=0,05). Dans le groupe Marocain un seul malade a été traité par dialyse péritonéale et était anticorps anti-VHC négatif. Il existe une prédominance de la néphropathie indéterminée dans le groupe Marocain qui s'associe dans 90,9% à des anticorps anti-VHC positifs. Dans le groupe Tunisien, la distribution de la néphropathie initiale est similaire chez les transplantés ayant des anticorps anti-VHC positifs et les receveurs VHC (-) (Tableau 3).

**Tableau 2 :** Positivité des anticorps anti-VHC selon les paramètres étudiés dans les deux groupes

Paramètres étudiés	Ac anti-VHC (+)		Ac anti-VHC (-)	
	G1	G2	G1	G2
Nombre	11	24	46	91
Age moyen (ans)	36,4	32,3	35,1	33,6
Sex-ratio (H/F)	1,75	3	1,2	1,75
<b>Néphropathie (%)</b>				
GNC	9,1	37,5	10,9	30,7
Indéterminée*	90,9	25	67,3	34,1
NIC	0	29,2	10,9	19,8
Autre	0	8,3	10,9	15,4
Mode EER HMD/DP**	11/0	23/1	45/1	74/17
Durée EER (mois)	54,6	60,7	29,7	35,3
Transfusion (%)	45,4	71	56,5	69,2
Donneur (vivant/cadavre)	11/0	21/3	46/0	73/18
Rejet aigu (%)	27,3	39,1	32,6	28,9
Rejet chronique (%)***	18,2	20,8	6,5	26,1

\* Dans le G1, la néphropathie initiale indéterminée est statistiquement plus fréquente chez les receveurs Ac-VHC (+), p<0,04.

\*\* Dans le G2, la fréquence des Ac-VHC est statistiquement plus élevée chez les patients traités par hémodialyse / à celle chez les malades traités par dialyse péritonéale, p=0,05.

\*\*\* Dans le G1, le rejet chronique est statistiquement plus fréquent chez les patients Ac-VHC (+) comparativement à celle chez les patients Ac-VHC (-), p<0,05.

**Tableau 3 :** Comparaison de deux groupes selon la positivité des anticorps anti-VHC.

Paramètres étudiés	G1: Marocain		G2: Tunisien	
	AcVHC-	AcVHC+	AcVHC-	AcVHC+
Nombre	46	11	91	24
Age moyen (ans)	35,1	36,4	33,6	32,3
Sex-ratio (H/F)	1,2	1,75	1,75	3
<b>Néphropathie (%)</b>				
GNC	10,9	9,1	30,7	37,5
Indéterminée	67,3	90,9	34,1	25
NIC	10,9	0	19,8	29,2
Autre	10,9	0	15,3	8,4
Mode EEP HMD/DP	45/1	11/0	74/17	23/1
Durée EEP (mois)*	29,7	54,6	35,3	60,7
Transfusion (%)	56,5	45,5	69,2	70,8
Donneur (vivant/cadavre)	46/0	11/0	73/18	21/3
Rejet aigu (%)	32,6	27,3	28,9	39,1
Rejet chronique (%)**	6,5	18,2	26,1	20,8

\* Quelque soit le groupe, la durée moyenne de l'EER est statistiquement plus longue chez les patients Ac-VHC (+) / à celle chez les patients Ac-VHC (-), p<0,001.

\*\* Dans le G1, le rejet chronique est statistiquement plus fréquent chez les patients Ac-VHC (+) comparativement à celle chez les patients Ac-VHC (-), p<0,05.

La comparaison de la survenue du rejet en fonction de la positivité des anticorps anti-VHC ne révèle pas de différence statistiquement significative chez les transplantés Tunisiens. Dans le groupe Marocain la fréquence du rejet chronique est statistiquement plus élevée chez les patient anticorps anti-VHC positifs (18,2%) par rapport aux transplantés anticorps anti-VHC négatifs (6,5%), p<0,05. Impact de l'HVC sur la morbi-mortalité des transplantés rénaux Tunisiens

Les 20 cas de malades ayant des anticorps anti-VHC avec une répllication virale et les 20 témoins transplantés rénaux n'ayant pas des anticorps anti-VHC, sont comparables quant à l'âge moyen au moment de la transplantation, le type de la néphropathie causale de l'insuffisance rénale chronique, le mode d'EER, la fréquence des transfusions, la nature du donneur et la survenue de rejet d'allogreffe rénale. Néanmoins, la durée de la dialyse était statistiquement plus longue dans le groupe des malades anticorps anti-VHC positifs (64,3 mois) comparativement à celle des témoins anticorps anti-VHC négatifs (37,8 mois) avec p<0,02 (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Comparaison entre les patients et les témoins selon les données épidémiologiques

Paramètres étudiés	Ac anti-VHC (+)	Ac anti-VHC (-)
Age moyen (ans)	32,8 ± 8	32,9 ± 10
Sex-ratio	3	1,86
Mode EER HMD/DP	100	95
Durée EER (mois)*	64,3	37,8
Transfusion (%)	80	85,7
Donneur vivant (%)	80	85
Rejet aigu (%)	40	50
Rejet chronique (%)	10,5	10
<b>Bilan hépatique</b>		
ASAT**	36,2	17,5
ALAT**	44	20,1
Gamma GT	116	55,7
Phosphatases Alcalines	124,6	84
Créatinémie	178	159
Protéinurie (%)	52,6	40
Hémoglobine	13	12,3
Protidémie	70,6	71,2
Albuminémie	36,6	39,2
Gamma globulinémie	16	10,6

\* La durée de l'EER était statistiquement plus longue chez les patients Ac-VHC (+) / à celle chez les malades Ac-VHC (-), p<0,02.

\*\* Les moyennes des taux des transaminases (ASAT et ALAT) sont statistiquement plus élevées chez les malades / à celle chez les témoins, p<0,01 et p<0,03 respectivement.

La thymoglobuline a été utilisée comme traitement d'induction chez la moitié des malades VHC positifs contre 85 % des témoins (p<0,02). Le traitement d'entretien a comporté une anti-calcineurine chez 70 % des malades VHC positifs (+) contre 68,4 % chez les témoins (NS). Il n'y avait pas de différence entre les patients VHC (+) et les témoins quant à la fréquence de l'utilisation de l'Azathioprine et du MMF. Le traitement immunosuppresseur d'entretien a été modifié chez le 1/3 des malades VHC (+) et a consisté souvent à l'arrêt de l'Azathioprine (6 cas) avec introduction du MMF chez 5 de ces malades. Les moyennes des taux des transaminases sont

statistiquement plus élevées chez les malades VHC positifs par rapport à celles des témoins, celles de la  $\gamma$  Glutamyl Transpeptidase et des Phosphatases Alcalines sont aussi plus élevées chez les malades infectés par le VHC mais la différence n'est pas statistiquement significative.

La biopsie hépatique a été pratiquée chez 4 malades atteints d'une hépatite C avant la transplantation rénale, une seule a révélé un score METAVIR A2F2, 2 cas A0F0 et 1 cas A1F0.

La moyenne de la créatinémie, à la date du dernier contrôle, était de 178 chez les malades VHC (+) contre 159 chez les témoins VHC (-) (NS). L'hémogramme montre que les taux de l'hémoglobine, des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sont similaires, dans les deux groupes. L'albuminémie est de 36,6 g/l chez les malades VHC (+) contre 39,2 g/l chez les témoins ; les  $\gamma$  globulines sont plus élevées chez les malades (16 g/l) comparativement à celles chez les témoins (10,6 g/l). Une protéinurie permanente a été retrouvée chez 52,6 % des malades VHC (+) contre 40 % chez les témoins (NS). La fréquence de l'insuffisance rénale est similaire dans les deux groupes : 25 % chez les transplantés VHC (+) contre 30 % chez les témoins (NS).

L'hypertension artérielle est retrouvée chez 50 % des malades VHC (+) contre 75 % chez les témoins (NS). La survenue de diabète sucré est plus fréquente chez les malades VHC positifs (35 %) contre 15 % chez les témoins, (NS).

Une polyglobulie a été observée chez 20 % des malades infectés par le VHC à un moment quelconque de l'évolution, cette fréquence n'est que de 10,5 % chez les témoins, mais la différence reste au dessous du seuil de la signification statistique.

Trois malades ont développé des complications tumorales. L'un, du groupe VHC (+), a développé un carcinome du massif facial 10 ans après la transplantation avec une évolution rapidement fatale. Les deux autres appartiennent au groupe témoin, l'un a développé un sarcome de Kaposi régressif après la réduction de la ciclosporine et l'arrêt du Mycophénolate Mofétil et l'autre avait une tumeur pancréatique.

Le nombre moyen des hospitalisations est de 3 par malade VHC (+) contre 1,85 par malade chez les témoins. Après ajustement sur la période de suivi, le taux annuel des hospitalisations est de 26 pour 100 malades VHC (+) contre 17 chez les témoins.

La durée moyenne des hospitalisations est de 72 jours chez les malades VHC (+) contre 30,2 jours chez les témoins ( $p < 0,05$ ), ceci correspond à un taux annuel de 6,3 jours par malade VHC (+) contre 2,8 jours chez les témoins.

Le traitement par dialyse périodique, en rapport avec la perte définitive de la fonction du greffon rénal, a été repris chez 2 malades répartis à égalité parmi les patients VHC (+) et les témoins. Ceci correspond à un taux annuel de 4,2 pour 1000 malades qu'ils soient VHC (+) ou VHC(-).

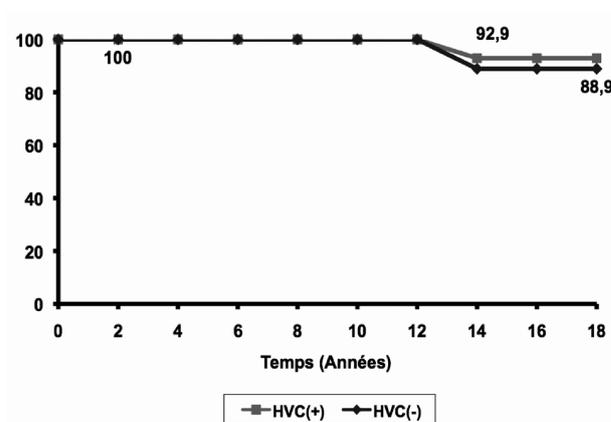
La survie actuarielle des greffons chez les malades et les témoins est représentée dans la figure 1 .

Chez les malades et les témoins, le pourcentage de la survie du greffon est de 100% jusqu'à 12 ans. Ce pourcentage diminue légèrement à 14 ans, passe à 92,9% chez les malades contre 88,9% chez les témoins (NS) et reste stable jusqu'à 18 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes de

la survie chez les malades et les témoins qui ont été appariés, entre autre, sur la date de la transplantation. Cette moyenne était de  $11,6 \pm 5,6$  ans chez les transplantés VHC (+) contre  $11,2 \pm 5,5$  ans chez les témoins.

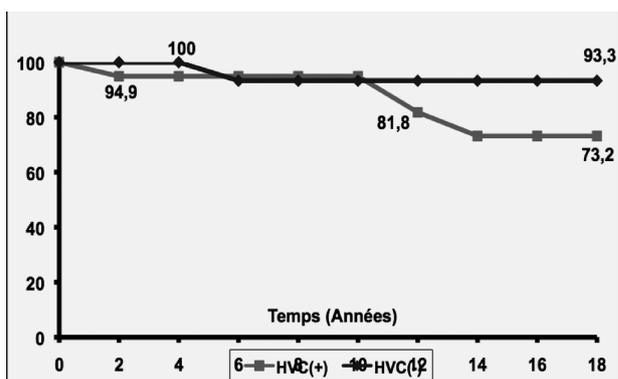
Figure 1 : Survie actuarielle des greffons



A la date des dernières nouvelles 6 malades, dont 4 VHC(+) et 2 VHC(-), sont décédés soit un taux de mortalité de 1,7 % par an chez les transplantés VHC (+) contre 0,94 chez les témoins (NS).

Les complications infectieuses étaient responsables du décès des 2 témoins VHC (-). Chez les 4 autres malades VHC (+), le décès a été rattaché à une cirrhose (1 cas), une néoplasie (1 cas), des infections (1 cas) et un accident de la voie publique (1 cas). Les courbes de survie actuarielle des malades n'étaient pas différentes que les patients aient des anticorps anti-VHC positifs ou négatifs (Figure 2).

Figure 2 : Survie actuarielle des malades



En effet le taux de survie est à 94,5 % à 2 ans de la transplantation chez les malades VHC (+) contre 100 % chez les témoins (NS). A 18 ans, ce taux atteint 73,2 % chez les transplantés VHC (+) contre 93,3 % chez les témoins ; mais la différence reste statistiquement non significative.

## DISCUSSION

La prévalence des anticorps anti-HCV varie de 6 % à 46 % chez les receveurs de rein [16,17]. Cette prévalence élevée est influencée par plusieurs facteurs. Elle varie selon l'origine géographique du receveur. En effet, la prévalence de l'infection par le VHC est élevée dans la population générale des pays d'Afrique Centrale [18] ; elle est plutôt faible dans les pays de l'Europe du nord. Les pays méditerranéens ont un taux de prévalence intermédiaire [9]. Au Maroc, cette prévalence est de 0,75 % chez les donneurs de sang dans la région de Rabat [19] alors qu'elle est estimée à 1,2 % dans la population générale Tunisienne [20]. Dans notre étude 19,3 % transplantés rénaux Marocains et 20,9 % Tunisiens ont une sérologie VHC positive. Cette prévalence se rapproche de celles rapportées en Afrique du Sud (23 %) [21], au Sud de la France (23,6%) [22] et aux Etats Unis (25%) [23] ; elle est inférieure à celle de 80% rapportée par Huraib et al. en Arabie Saoudite [24].

L'infection par le VHC était souvent active et la détection de l'ARN viral a été retrouvée chez 91,7 % des malades Tunisiens contre 50 % chez les malades Marocains. Le génotype 1b est le plus prépondérant, il est retrouvé chez 59 % des malades Tunisiens. Ce génotype est également le plus fréquent en Europe, au Japon et dans le bassin méditerranéen [25]. Il a été rapporté que le génotype 1b était associé à une évolution plus sévère de l'atteinte hépatique [26,27] et qu'il est moins sensible au traitement anti-viral que les autres génotypes 2 ou 3, mais ceci reste discuté [28, 29]. Le seul malade décédé d'une insuffisance hépatocellulaire dans notre série avait une infection par le VHC de génotype 2a/2c.

Il a été démontré que l'hépatite virale C est plus fréquente chez les malades hémodialysés (HD) par rapport à ceux traités par dialyse péritonéale (DP) ou hémodialysés à domicile [30-33]. Chez nos malades, la fréquence de l'hépatite virale C est essentiellement déterminée par la durée et le mode d'épuration extra-rénale (EER). En effet, 23,7% des malades traités par HD sont VHC (+) contre 5,5% chez les malades traités par DP. Aussi, la durée moyenne de l'EER est de 58,8 mois chez les malades VHC (+) contre 33,5 mois chez les malades VHC (-) ( $p < 0,0001$ ).

La contamination par le VHC peut être secondaire aux transfusions sanguines utilisées dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale ou par les protocoles transfusionnels de préparation à la transplantation rénale [14] qui sont actuellement abandonnés. Il a été démontré que cette transmission parentérale est statistiquement dépendante du nombre d'unités de produits sanguins transfusés [34, 35]. Dans notre étude, 54,4% des malades Marocains ont été transfusés contre 69,6% dans le groupe Tunisien. Le rôle de ces transfusions comme facteur de risque exposant à l'infection par le VHC n'est pas retrouvé dans les deux groupes. En effet, parmi les patients Marocains transfusés, 45,4% sont anticorps anti-VHC positifs et 56,5% sont anti-VHC négatifs. Il en est de même chez les malades Tunisiens transfusés, 71% sont anticorps anti-VHC positifs contre 69,2% anti-VHC négatifs.

Ces résultats seraient en faveur d'une contamination plutôt nosocomiale. Néanmoins, la fréquence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les transplantés rénaux Tunisiens transfusés (71%) par rapport aux non transfusés (29%), alors que la séroconversion anti-VHC a été observée avec une fréquence similaire chez les greffés Marocains non transfusés (54,5%) et transfusés (45,5%). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que 37,4% des malades Tunisiens contre 7% des malades Marocains ( $p < 0,0001$ ) ont débuté l'EER avant l'ère du dépistage systématique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et avant l'introduction de l'érythropoïétine comme traitement de l'anémie du dialysé qui a été utilisée chez la moitié des patients Marocains contre seulement 10 % chez les hémodialysés Tunisiens. Casio et al. ont rapporté que les transplantés rénaux VHC (+) ont une prévalence plus élevée des rejets aigus ou chroniques à l'origine d'une diminution de la survie des greffons [36,37]. En revanche, d'autres auteurs ont rapporté un taux de rejets plus faible chez les transplantés rénaux VHC (+) comparativement à ceux VHC négatifs [38,39]. Dans notre étude, certes la fréquence de la survenue des rejets aigus est plus élevée (45%) que celle des rejets chroniques (10,25%). Néanmoins, leurs fréquences respectives sont similaires chez les malades VHC (+) et les témoins. La fréquence du dysfonctionnement chronique du greffon est plus élevée dans le groupe de transplantés Tunisiens et serait liée à un suivi plus long. Néanmoins, si la fréquence du rejet chronique est similaire que les greffés Tunisiens soient anticorps anti-VHC positifs ou négatifs, dans le groupe Marocain, cette fréquence est statistiquement plus élevée chez les transplantés VHC positifs comparativement à celle chez les greffés VHC négatifs.

Par ailleurs, la prévalence de l'hépatite virale C ne semble pas être liée à l'âge, au sexe, à la néphropathie initiale, ni à la nature du donneur de rein. Par ailleurs, les deux groupes étaient comparables en matière de protocole d'immunosuppression utilisé. Le type du traitement immunosuppresseur peut influencer l'évolution des lésions hépatiques liées à l'infection par le VHC après la transplantation rénale. Il a été rapporté que les patients traités par l'Azathioprine avaient plus des lésions d'hépatite chronique que ceux qui recevaient la Cyclosporine [40]. L'Azathioprine semble être impliquée dans la pathogénie des hépatites cholestatiques fibrosantes observées chez les transplantés rénaux infectés par le VHC [41-43]. Chez nos malades VHC (+) l'Azathioprine est souvent utilisée à faible dose voire même arrêtée. L'impact de l'infection par le VHC sur la survie des greffons et des malades demeure un sujet de controverse [44]. Généralement, la morbi-mortalité est plus élevée chez les transplantés rénaux VHC positifs par rapport à celle chez les patients VHC négatifs (36, 38, 39). Notre étude fait ressortir la fréquence de la protéinurie, de l'insuffisance rénale, du diabète sucré et de la polyglobulie chez les malades VHC (+) ; cependant les différences entre les malades et les témoins, qui étaient d'effectif réduit, restent statistiquement non significatives. Le taux global des hospitalisations est de 26 pour 100 malades par an dans le groupe VHC (+) contre 17 chez les témoins VHC (-). La durée moyenne des hospitalisations est de 72 jours chez les malades VHC (+) contre 30,2 jours chez les

témoins ( $p < 0,05$ ), ceci correspond à des taux annuels de 6,3 jours par malade VHC (+) contre 2,8 jours chez les témoins. Le traitement par dialyse périodique, en rapport avec la perte définitive de la fonction du greffon rénal, a été repris chez 2 malades répartis à égalité parmi les patients VHC (+) et les témoins. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes de la survie chez les malades et les témoins. Cette moyenne était de  $11,6 \pm 5,6$  ans chez les transplantés VHC (+) contre  $11,2 \pm 5,5$  ans chez les témoins. A la date des dernières nouvelles 6 malades, dont 4 VHC (+), sont décédés soit un taux de mortalité de 1,7% par an chez les transplantés VHC (+) contre 0,94 chez les témoins.

En dehors de la transmission du VHC en per-opératoire par les reins des donneurs infectés ou par les transfusions, il est actuellement établi, que l'infection par le VHC semble ne pas avoir d'impact majeur sur la survie des patients dans les cinq premières années après la transplantation rénale [45], ceci est retrouvée chez nos malades chez qui les courbes de survie actuarielle des patients et des greffons selon la positivité des anticorps anti-VHC jusqu'à 12 ans, sont pratiquement similaires. Le taux de survie est à 94,5 % à 2 ans de la transplantation chez les malades VHC (+) contre 100 % chez les témoins (NS). A 18 ans, ce taux atteint 73,2 % chez les transplantés VHC (+) contre 93,3 % chez les témoins (NS). Certaines données de la littérature font état d'une survie à 10 ans plus faible chez les transplantés rénaux VHC positifs par rapport à celle des patients VHC négatifs ; ceci est attribué aux complications inhérentes à la cirrhose et aux infections récurrentes (3, 41,10]. Younossi et al. ont trouvé chez des

transplantés rénaux, avec un greffon fonctionnel de plus de 20 ans, une surmortalité par pathologie coronarienne en cas d'infection par le VHC [46].

Dans notre étude, l'infection par le VHC ne semble pas influencer la mortalité globale de nos malades dont un seul est décédé d'une cirrhose décompensée. Les complications infectieuses étaient responsables de la moitié de décès dont 2 ont été observées chez les témoins VHC (-). Chez les 3 autres malades VHC (+), le décès a été rattaché à une cirrhose (1 cas), une néoplasie (1 cas) et un accident de la voie publique (1 cas).

## CONCLUSION

L'hépatite virale C peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques chez les transplantés rénaux. Ses modes de contamination sanguins et nosocomiaux expliquent leur fréquence élevée dans cette population à risque. Leur évolution péjorative est en relation avec le traitement immunosuppresseur nécessaire à la prévention du rejet de l'allogreffe rénale. De ce fait leur diagnostic devrait être posé précocement et leur bilan histologique évalué avant la greffe. La mortalité et la morbidité des TR infectés par le VHC semblent être plus élevées comparativement aux patients non infectés. Une étude prospective plus large mérite d'être effectuée pour confirmer ces résultats.

Actuellement il n'existe pas de traitement efficace de l'infection par le VHC après transplantation rénale. Son traitement en restera aux mieux préventif en respectant les règles d'hygiène universelles.

## Références

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *Medical Progress* 1998; 338: 1741-51.
2. Rubin RH. Infections disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: 221-36.
3. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-37.
4. Pol S, Legendre C. Viral hepatitis in hemodialysis and renal transplantation patients. *Nephrologie* 1994; 15: 191-5.
5. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862-8.
6. Favero MS, Alter MJ, Bland LA. Nosocomial infections associated with hemodialysis. In Mayhall, *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 1st edition 1996; 693-714.
7. Pol S, Debure A, Degott C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-80.
8. Gallego E, Lopez A, Perez J, et al. Effect of isolation measures on the incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006; 104: 1-6.
9. Trépo C, Merle P, Zoulin F. Hépatites virales B et C dans *Pathologie Science* 2006. Edition: John Libbey.
10. Pedroso S, Martins L, Fonseca I, et al. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. *Transplant Proc* 2006; 38: 1890-4.
11. Seth AK, Anand AC, Gedela SP, Baliga KV. Rapid progression of hepatitis C-induced liver failure in renal allograft recipients. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 155-6.
12. Sharma RK, Bansal SB, Gupta A, Gulati S, Kumar A, Prasad N. Chronic hepatitis C infection in renal transplant: treatment and outcome. *Clin Transplant* 2006; 20: 677-83.
13. Carbognin SJ, Solomon NM, Yeo FE, et al. Acute renal allograft rejection following pegylated IFN-alpha treatment for chronic HCV in a repeat allograft recipient on hemodialysis: a case report. *Am J Transplant* 2006; 6: 1746-51.
14. Desenclos JC. L'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde: importance en santé publique, modes de transmission et perspectives. *Virologie* 2003; 7: 177-92.
15. Lindsay KL, El-Shahawy M, Milstein S, et al. HCV RNA levels are lowered during hemodialysis in patients with HCV chronic hepatitis C. *Hepatology (abstract)* 1994; 20: 239A.
16. Fabrizi F, Lunghi G, Marai P, et al. Virological and histological features of hepatitis C (HCV) infection in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 159-64.
17. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-44.
18. Thierry N, Sylvie R, François D. Epidémiologie de l'hépatite C en Afrique. *Gastroentérol Clin Biol* 1997; 21 :596-606.
19. Benamar L, Rhou H, Ezzaitouni F, et al. Hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques au CHU de Rabat, prevalence et facteurs de risqué. *Médecine du Maghreb* 2001; 89 :17-20.
20. Ayed K, Gorgi Y, Ben Abdallah T, et al. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from Tunisia: national survey by serologic and molecular methods. *Transplant Proc* 2003; 35:

- 2573-75.
21. Cassidy MJD, Jankelson D, Becker M, Moosa R. Hepatitis C and hemodialysis : more evidence for nosocomial spread. International association of nephrology (abstract). Jerusalem 1993; 392.
  22. Dussol B, Berthezene P, Bruet PH, Roubicek C, Berland Y. Hepatitis C among chronique dialysis patients in South of France. *Am J of Kidney Diseases* 1995; 25: 399-404.
  23. Kuhns M, De Medina M, Mc Namara A, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1491-97.
  24. Huraib S, Alrasheed R, Aldrees A, Aljefry M, Hrif M, Faieh FA. High prevalence and risk factors for hepatitis C in Saudi Arabia: a need for new strategies in dialysis practice. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 470-74.
  25. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French Consensus. *Gut* 2003; 52: 1784-7.
  26. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995; 108: 1088-96.
  27. Silini E, Bottelli R, Asti M, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111: 199-205.
  28. Romeo R, Tommasini M, Rumi M, et al. Genotypes in the progression of hepatitis C related cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology* 1996; 24: 153A:108.
  29. Yamada M, Kakumu S, Yoshioka K, Higashi Y, Tanaka K, Ishikawa T. Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver diseases. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 234-9.
  30. Cantu P, Mangano S, Masini M, Limido A, Crovetto G, Defilippo C. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in a dialysis unit. *Nephron* 1992; 61: 337-8.
  31. Cendoroglo-Neto M, Draibe SA, Silva AE et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: Evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240-6.
  32. Huang CC, Wu MS, Lin DY, Liaw YF. The prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 31-33.
  33. Selgas R, Martinez-Zapico R, Bajo MA et al. Prevalence of hepatitis C antibodies (HCV) in dialysis population at one center. *Perit Dial Int* 1992; 12: 28-30.
  34. Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K et al. Hepatitis C in dialysis patients: Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993; 43: 1353-56.
  35. Pereira B, Levey A. Hepatitis C infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51:981-99.
  36. Casio JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Sem Nephrol* 2002; 22: 365-74.
  37. Delladetsima I, Psychogiou M, Sypsa V, et al. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 309-16.
  38. Corell A, Morales JM, Mandrono A, et al. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal-transplant rejection. *Lancet* 1995; 346: 1497-8.
  39. Pascual J, Crespo M, Mateos ML, et al. Reduced severity of acute rejection in hepatitis C virus positive renal allograft recipients: Are milder immunosuppressive regimens advisable? *Transplant Proc* 1998; 30: 1329-30.
  40. Kamar N, Selves J, Sandres-Saune K, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Does cyclosporine have a beneficial effect on the course of chronic hepatitis C infection after renal transplantation? *Transplant Proc* 2006; 38:1329-32.
  41. Munoz De Bustillo E, Ibarrola C, Colina F et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1109-13.
  42. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996; 61: 1774-6.
  43. Zylberberg F, Carnot F, Mamzer MF et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 158-60.
  44. Kamar N, Izopet J, Ribes D, Rostaing L. Infection par le virus de l'hépatite C en transplantation rénale. *Néphrologie* 2004; 25: 9-15.
  45. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
  46. Younossi ZM, Braun WE, Protiva DA, Gifford RW, Straffon RA. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation* 1999; 67: 272-5.