

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 2015

THESE N°

**LES NOUVELLES DROGUES A ACTION ANTIVIRALE DIRECTE DU VHC  
SONT-ELLES RESPONSABLES  
DE DYSFONCTIONS TUBULAIRES PROXIMALES ?**

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 Octobre 2015

Par **Malika Bettayeb**

Née le 25 mai 1985, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mr le Professeur Denis SAUTEREAU ..... Président du Jury

Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI..... Directeur de thèse

Mme le Professeur Marie ESSIG..... Juge

Mme le Professeur Annick ROUSSEAU.....Juge

Mme le Docteur Marilyne DEBETTE-GRATIEN.....Membre invité

Mr le Docteur Paul CARRIER.....Membre invité

## SOMMAIRE

<b>LISTE DU CORPS ENSEIGNANT</b> .....	6
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	13
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	16
<b>INTRODUCTION</b> .....	18
<b>1. VHC et pourquoi traiter ?</b> .....	20
1.1. Epidémiologie dans le monde et en France .....	20
1.1.1. Dans le monde .....	20
1.1.2. En France .....	22
1.2. Pourquoi traiter le VHC ?.....	24
1.2.1. Impact sur la mortalité globale .....	25
1.2.2. Impact sur la fibrose.....	27
1.2.3. Impact sur les greffes hépatiques .....	27
1.2.4. Impact sur les comorbidités .....	28
1.2.4.1. Risque cardio-vasculaire et rénal .....	28
1.2.4.2. Risque de cancers .....	30
1.2.4.3. Fatigue et dépression .....	31
1.2.4.4. Troubles cognitifs .....	32
1.2.4.5. Qualité de vie .....	32
<b>2. Le traitement du VHC</b> .....	33
2.1. Historique .....	33
2.1.1. De l'interféron alpha au pegIFN/ribavirine .....	33
2.1.2. Les inhibiteurs de protéase de 1 <sup>ère</sup> génération ( IP1) .....	34
2.2. Les nouveaux DAA : mécanismes d'action sur le cycle viral, structure, métabolisme, les dernières RCP liées aux résultats de phase III .....	35
2.2.1. Sofosbuvir.....	35
2.2.1.1. Mécanisme d'action.....	35
2.2.1.2. Structure.....	35
2.2.1.3. Métabolisme et pharmacologie.....	36
2.2.1.4. Population particulière : insuffisants rénaux .....	38
2.2.1.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement.....	38
2.2.1.6. Effets indésirables.....	41
2.2.2. Daclatasvir.....	41
2.2.2.1. Mécanisme d'action.....	41
2.2.2.2. Structure.....	41
2.2.2.3. Métabolisme et pharmacologie.....	42
2.2.2.4. Population particulière : insuffisants rénaux .....	43
2.2.2.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement.....	43
2.2.2.6. Effets indésirables.....	45

2.2.3. Siméprévir.....	46
2.2.3.1. Mécanisme d'action.....	46
2.2.3.2. Structure.....	46
2.2.3.3. Métabolisme et pharmacologie.....	46
2.2.3.4. Population particulière : insuffisants rénaux.....	47
2.2.3.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement.....	47
2.2.3.6. Effets indésirables.....	48
2.2.4. Lédipasvir.....	49
2.2.4.1. Mécanisme d'action.....	49
2.2.4.2. Structure.....	49
2.2.4.3. Métabolisme et pharmacologie.....	49
2.2.4.4. Population particulière : insuffisants rénaux.....	49
2.2.4.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement.....	50
2.2.4.6. Effets indésirables.....	51
2.2.5. Thérapie ABBVIE.....	52
2.2.5.1. Mécanisme d'action.....	52
2.2.5.2. Structure.....	53
2.2.5.3. Métabolisme et pharmacologie.....	55
2.2.5.4. Population particulière : insuffisants rénaux.....	56
2.2.5.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement.....	56
2.2.5.6. Effets indésirables .....	59
2.2.6. Principale limite des traitements DAAs : leurs coûts.....	59
<b>3. VHC et rein.....</b>	<b>60</b>
3.1. Un lien étroit.....	60
3.1.1. La cryoglobulinémie mixte.....	60
3.1.1.1. Hypothèses pathogéniques : rôle du lymphocyte B.....	60
3.1.1.2. VHC et cryoglobulinémie : un lien épidémiologique .....	61
3.1.1.3. Manifestations cliniques .....	62
3.1.1.4. Traitements de la cryoglobulinémie liée au VHC.....	63
3.1.2. VHC et évolution des maladies rénales .....	67
3.1.2.1. L'hépatite C augmente la prévalence et l'incidence de l'IRC	67
3.1.2.2. L'hépatite virale C augmente la mortalité rénale et	68
cardiovasculaire .....	68
3.1.2.3. L'incidence cumulative de l'ESRD diminue avec le traitement	68
du VHC .....	68
3.1.2.4. Particularités de l'histoire naturelle du VHC chez le dialysé et	69
le transplanté .....	69
3.2. Toxicité rénale des traitements anti-VHC.....	73
3.2.1. IFN.....	73
3.2.2. IP1 de première génération.....	74
3.2.3. Quid des nouvelles molécules ?.....	76
3.2.3.1. Les données des phases III ne montrent pas d'alerte .....	76

3.2.3.2. Les résultats de la vraie vie dans les populations fragile .....	77
3.2.3.3. Expérience préliminaire chez les transplantés rénaux.....	79
3.2.3.4. Les recommandations AFEF/EASL/ASLD chez l'insuffisant rénal .....	81
3.2.3.5. Expérience personnelle : 2 Cas cliniques d'IRA dans le contexte d'une coprescription d'anti-VIH et d'anticalcineurines.....	81
3.2.3.6. Données de pharmacovigilance.....	86
3.2.3.7. L'expérience du VHB et du VIH.....	87
<b>4. Evaluation de l'atteinte tubulaire et présentation des outils .....</b>	<b>90</b>
4.1. Rappel des fonctions tubulaires.....	90
4.1.1. Réabsorption du glucose.....	91
4.1.2. Réabsorption du phosphate .....	92
4.1.3. Réabsorption de l'acide urique.....	92
4.1.4. Réabsorption bicarbonate.....	92
4.1.5. Réabsorption des protéines de bas poids moléculaire et acides aminés.....	92
4.2. Outils de dépistage précoce des dysfonctions tubulaires .....	93
4.2.1. Transport maximal et excrétion fractionnelle du phosphate.....	94
4.2.2. Excrétion fractionnelle de l'acide urique .....	95
4.2.3. Transport maximal de bicarbonate.....	95
4.2.4. Transport maximal de glucose.....	95
4.2.5. Protéinurie tubulaire .....	95
<b>5. Patients et méthodes .....</b>	<b>96</b>
5.1. Type d'étude .....	96
5.2. Objectifs de l'étude.....	96
5.2.1. Objectif principal.....	96
5.2.2. Objectif secondaire.....	96
5.3. Population étudiée.....	97
5.3.1. Schéma de l'étude.....	97
5.3.2. Critères d'inclusion ... ..	97
5.3.3. Critères de non inclusion.....	98
5.3.4. Procédure de la recherche .....	98
5.4. Analyses statistiques des données.....	99

<b>6. Résultats</b> .....	99
6.1. Diagramme de flux.....	99
6.2. Caractéristiques de la population analysée .....	100
6.3. Répartition des malades en fonction des groupes de traitement.....	103
6.4. Prévalence des dysfonctionnements tubulaires proximaux.....	104
6.4.1. Caractéristiques des patients avec troubles de la réabsorption du phosphore.....	105
6.4.2. Caractéristiques des patients avec troubles de la réabsorption de l'acide urique.....	106
6.4.3. Caractéristiques des patients ayant 2 marqueurs tubulaires avec valeurs pathologiques.....	107
<b>7. Discussion</b> .....	110
<b>8. Conclusion</b> .....	115
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	116
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	127
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	130
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	131
<b>RESUME</b> .....	132
<b>ABSTRACT</b> .....	133

Le 1<sup>er</sup> septembre 2015

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor (CS)	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (CS )	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.

<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry  (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe ( <b>SUR. 31.08.2018</b> ) (C.S.)	UROLOGIE

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie (CS)	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>MELLONI</b> Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques  (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole  
(CS)

CANCEROLOGIE

**VALLEIX** Denis  
(CS)

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

**VERGNENEGRE** Alain  
(CS)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
DE LA SANTE et PREVENTION

**VERGNE-SALLE** Pascale

THERAPEUTIQUE

**VIGNON** Philippe

REANIMATION

**VINCENT** François  
(CS)

PHYSIOLOGIE

**VIROT** Patrice

CARDIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre  
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

**YARDIN** Catherine  
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES  
MEDICALES**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE  
ET STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b><u>P.R.A.G</u></b>	
<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS



## REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Denis Sautereau,  
Professeur des Universités en Hépatogastro-Entérologie,  
Praticien Hospitalier,**

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et vous remercie pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises pendant mon internat notamment en endoscopie.

Soyez assuré de mon entière gratitude.

**Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI,  
Professeur des Universités en Hépatologie,  
Praticien Hospitalier,**

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et d'accepter de diriger ce travail.

Veuillez accepter, en plus de mes chaleureux remerciements, l'assurance de ma très haute considération. Votre disponibilité m'a aidée à la rédaction de la thèse et pour la préparation des cours de DES.

**Madame le Professeur Essig,  
Professeur des Universités en Néphrologie,  
Praticien Hospitalier,**

J'ai été très sensible à l'intérêt que vous avez voulu accorder à ce travail en acceptant de le juger et je suis honorée par votre présence dans mon jury.

**Madame le Professeur Rousseau,  
Professeur des Universités en bio-statistiques,**

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

**Mme le Docteur Marilyne DEBETTE-GRATIEN,  
Praticien des Universités en Hépatologie,**

Vous m'avez fait l'honneur d'être invitée et je vous en remercie.

Vous m'avez permise de mener à bien la thèse en y incluant certains de vos patients, je vous remercie de cette collaboration.

Je n'oublierai pas vos conseils, tant professionnels que personnels.

Votre charisme, votre inaltérable bonne humeur font de vous un membre essentiel du service.

**Monsieur Paul Carrier,  
Praticien hospitalier en Hépatologie,**

Je te remercie pour ton aide apportée tout au long de l'internat, ta disponibilité ainsi que ton soutien dans les moments difficiles ...

Ton aide a été essentielle et je t'en suis très reconnaissante. Ton humanité est très appréciable. Tu es un pilier essentiel au fonctionnement du service.

**Au personnel du service :**

Je remercie également toute l'équipe de la Fédération d'Hépatologie pour son implication dans ce projet et la gestion des prélèvements biologiques.

Nicolas, Sandrine et Isabelle pour le recueil des données biologiques.

Je remercie également toute l'équipe des ARC et principalement Céline pour son aide précieuse dans la saisie de données et l'élaboration des statistiques.

Je remercie toute l'équipe infirmière pour votre gentillesse et votre aide. Vous êtes essentiels au bon fonctionnement du service.

Un grand merci aux secrétaires.

Isabelle Boutant je te remercie pour ton aide précieuse pour la mise en page. Tu es tellement efficace.

A mes secrétaires Virginie, Josette aux moments passés ensemble.

Je suis triste que notre collaboration s'arrête dans quelques mois.

A mes co-internes et particulièrement Alexandre (maintenant chef) qui m'a aidée et m'a montré la voie de la proctologie. Je t'en suis très reconnaissante. J'espère que tu t'épanouiras à Rennes.

**Les médecins :**

Mme le Docteur Anne Le Sidaner, je vous remercie pour vos enseignements et conseils apportés au quotidien.

M. le Docteur Roger Daloko, je te remercie de m'avoir aidée pour l'apprentissage de l'endoscopie, ta gentillesse et ta disponibilité sont très appréciables.

A mes chefs Tessa, Jérémie, Romain et Virginie.

Jérémie, ton dynamisme et ton implication sont essentiels au service.

Romain, tu es indispensable à l'endoscopie. Ton professionnalisme et ta discrétion te rendent exemplaire.

Virginie, tu allies très bien ta vie de famille et professionnelle. J'espère en faire autant.

Tessa, je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie professionnelle.

### **Ce travail est l'occasion de remercier mes proches et amis :**

A mes parents, merci pour l'exemple que vous me donnez, votre amour au quotidien et votre soutien. J'essaierai de m'en montrer digne. Grâce à vous, j'ai appris que l'on peut vaincre ce que l'on croyait impossible, il suffit de s'en donner les moyens. J'espère que l'aboutissement de ces années d'études vous rendra heureux et fiers de me voir Docteur en Médecine.

Merci à mes frères et sœurs qui ont su m'encourager tout au long de mon cursus universitaire en médecine. Ce travail est l'aboutissement de toutes ces années au cours desquelles vous avez toujours été auprès de moi. Vous avez chacun votre rôle dans notre famille si soudée. Cette cohésion est notre force et nous permet de faire face aux difficultés. Je suis fière de vous. Je vous souhaite à tous un épanouissement professionnel et personnel.

A mes nièces Naima et Saniya .Vous recherchez votre voie, pourquoi pas la médecine ?

A mon neveu Anas, j'espère que tu trouveras ta voie professionnelle.

A mes cousins et cousines qui m'ont tant soutenue.

A Louisa, mon amie des débuts, notre amitié perdure depuis l'externat malgré la distance. Je te souhaite une réussite personnelle et professionnelle en tant que pédopsychiatre.

A Lina, on a passé 6 mois ensemble en HGE, ce fut le début d'une amitié. J'espère que tu t'épanouis dans ta nouvelle vie au Cambodge.

A Lucie, Stéphanie, Nelly et Delphine, vous avez fait chacun votre petit chemin, j'espère que l'on se reverra prochainement.

## LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

AA : acides aminés  
AASLD : The American Association for the Study of Liver Disease  
AFEF : Association française pour l'étude du foie  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ApAd : l'ARN-polymérase ARN- dépendante  
ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2  
ARV : antirétroviral  
ASC : Aire sous la courbe  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
AUC : Area under the curve  
AVC : Accidents vasculaires cérébraux  
AVD : Antiviraux directs  
CatA : cathepsine A  
CES1 : carboxyl estérase 1  
CHC : carcinome hépatocellulaire  
CM : cryoglobulinémie mixte  
Cmax : concentration maximale  
DAA : antiviraux à action directe  
DCV : Daclatasvir  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
DRVr : darunavir + ritonavir  
EASL : European Association for the Study of the Liver  
EF : L'excrétion fractionnelle  
EFAU : excrétion fractionnelle d'acide urique  
EPO : erythropoïétin  
ESRD : End stage renal disease  
FDA : Food and Drug Administration  
FR : Facteur rhumatoïde  
GN : gloméronephritis  
GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative  
HCC : hépatite C chronique  
HINT1 : *histidine triad nucleotide-binding protein*  
HR : hazard ratio  
HTA : hypertension artérielle  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IFN : Interferon  
Ig : Immunoglobulines  
InVS : Institut de veille sanitaire

IP1 :Inhibiteurs de protéase de première génération  
IRC : insuffisance rénale chronique  
IRT :Insuffisance rénale terminale  
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
LEDI : lédipasvir  
MRP4 et MRP2 : multidrug resistant protein 4 and protein 2  
OAT1 et 2 : transporteurs anioniques  
OCT2 : Organic Cation Transporter 2  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OR : Odds ratio  
PIRR : PEG IFN/Ribavirine+RITUXIMAB  
PTH : parathormone  
RBV : Ribavirine  
RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire  
RR : risque relatif  
RVS : réponse virologique soutenue  
*SGLT 1 et 2 = sodium glucose cotransporter 1 et 2*  
SIM : Siméprevir  
SOF : Sofosbuvir  
TCP : tubule contourné proximal  
Tm : Transport maximal  
TmPi :Transport maximal du phosphore  
TPV : Télaprevir  
Trith : Trithérapie  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH :Virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

L'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite C (VHC) concerne environ 400 000 personnes en France et 130 à 170 millions de personnes dans le monde.<sup>[1][2][3]</sup>

Elle est en France la deuxième cause de cirrhose (10 à 15 %) et de carcinome hépatocellulaire après la consommation d'alcool, et la deuxième indication de transplantation hépatique. L'infection est responsable de 2600 décès par an.

Le traitement de l'hépatite C a fait des progrès considérables au cours de ces dernières années. Ainsi l'infection devient-elle curable chez la plupart des patients. Avec la disponibilité de nouvelles combinaisons thérapeutiques, les drogues à action antivirale directe (DAA) la maladie devrait être éradiquée pour la grande majorité des patients à l'horizon 2025.<sup>[4]</sup>

Ces stratégies thérapeutiques sont bien tolérées, de courte durée (souvent 12 semaines) associées à des taux d'éradication virale de plus de 90 %.

Aucune toxicité grave n'a été décrite avec ces nouvelles molécules hormis des cas graves d'arythmies cardiaques à type de bradycardies sinusales ou de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire chez des patients traités par sofosbuvir et daclatasvir mais également par sofosbuvir en association à d'autres médicaments antiviraux, notamment chez des patients ayant des facteurs favorisants tels que la prise de médicaments bradycardisants (en particulier l'amiodarone).

Le sofosbuvir est éliminé principalement par le rein sous forme de son métabolite principal alors que les autres DAAs sont éliminés par voie digestive. Aussi les recommandations européennes soulignent la précaution de surveillance de la fonction rénale au cours du traitement par sofosbuvir quelles que soient les associations thérapeutiques.

Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés à l'ANSM dont deux dans notre service chez des patients traités avec une association à base de sofosbuvir et d'anti-NS5a présentant par ailleurs des facteurs de risque rénal, diabète, coinfection VIH et association thérapeutique avec du ténofovir, transplantation et association à des anticalcineurines, cryoglobulinémie.

Une toxicité rénale propre ou par compétition avec d'autres molécules éliminées par le tubule rénal à l'image de ce qui a déjà été observé avec les analogues nucléotidiques du VHB peut-être suggérée. L'expression de cette toxicité rénale est probablement très faible chez les patients sans facteur de risque rénal car les temps de traitements sont courts mais peut s'exprimer en cas de fragilité rénale sous-jacente et doit probablement être anticipée.

L'objectif de ce travail était de dépister une atteinte rénale par un suivi sérié du DFG calculé mais aussi par des marqueurs précoces de toxicité rénale tubulaire chez des patients VHC successifs recevant différentes associations de nouveaux DAAs, et de déterminer les éventuels facteurs associés à cette atteinte.

## **1. VHC et pourquoi traiter ?**

### **1.1. Epidémiologie dans le monde et en France**

#### **1.1.1. Dans le monde**

##### **Il s'agit d'une infection fréquente dans le monde.**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait, en 2004, le nombre d'individus infectés par le VHC à 123 millions (2 % de la population mondiale). Ces estimations sont en accord avec les données fournies par Lavenchy en 2011<sup>[1]</sup> qui évaluait la prévalence mondiale du VHC à 2,35 %, soit environ 160 millions d'individus chroniquement infectés.

Malheureusement, les études de prévalence, qui sont issues de plusieurs pays, n'ont pas beaucoup d'intérêt car celles-ci n'évaluent souvent qu'une partie de la population (femmes enceintes, donneurs de sang et admissions dans les hôpitaux).

On note 3 à 4 millions de nouveaux cas de VHC dans le monde chaque année.

L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépato-cellulaire).

On considère que le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité explique l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés. Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.

##### **Une disparité géographique**

**La prévalence varie considérablement d'une zone géographique à l'autre et à l'intérieur de la population évaluée.**

Sur la base d'une estimation par un chiffre absolu, la plupart des personnes infectées par le VHC dans le monde vivent en Asie du Sud-Est et dans les régions de l'Ouest du Pacifique. Ces données coïncident souvent avec les données

démographiques associées à l'hépatite B.

**Aux USA**, la séroprévalence est de 1,4 %. L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent être des zones de haute endémicité avec une séroprévalence supérieure à 9 %. En effet le Cameroun et le Burundi atteignent des taux de 13,8 % et de 11,3 %, respectivement.<sup>[1]</sup>

**L'Afrique du Sud** est relativement épargnée. Au nord du continent, la séroprévalence est modérée dans le Maghreb, plus élevée en Libye.

**L'Egypte** a la plus forte prévalence mondiale, avec 9 % de l'ensemble de la population, et jusqu'à 50 % dans certaines zones rurales, en raison d'un mode spécifique d'infection. La principale cause de ce taux élevé en Egypte remonte aux campagnes de traitement de masse de la bilharziose par administration parentérale d'antimoine. Ces campagnes ont été débutées dans les années 20 et arrêtées dans les années 80<sup>[5]</sup>. Les procédures d'hygiène et de stérilisation du matériel entre chaque patient étaient souvent omises en raison d'un manque d'équipement et de contraintes de temps, ce qui a certainement engendré une vaste transmission de la maladie au sein de la population égyptienne.

**En Europe**, la proportion de sujets atteints varie en fonction des pays, avec un gradient Nord-Sud : de 0,3 % dans les pays d'Europe du nord à 3 % en Italie. En Europe de l'Ouest, la prévalence du VHC varie de 0,4 % à 3%. Elle est plus élevée en Europe de l'Est et au Moyen-Orient, où les chiffres ne sont pas connus avec précision. Une grande disparité existe au sein des pays du Moyen-Orient qui affichent des taux de prévalence allant de < 1 % jusqu'à > 10 %.

Les régions de faible endémicité où moins de 1 % de la population générale a une infection chronique sont représentées essentiellement par l'Amérique du Nord, l'Australie et le Japon.

Le VHC peut être divisé en 7 génotypes principaux (nommés de 1 à 7) et en 100 sous-types désignés par les lettres a, b c, etc.<sup>[6]</sup>. La répartition générale des génotypes permet de suivre l'histoire et la propagation du VHC. Les génotypes 1 à 3 ont une répartition mondiale : 1a, 1b, 2a, 2b et 3a apparaissent en majorité en Amérique du Nord et du Sud, en Australie, en Europe de l'Ouest et au Japon<sup>[7][8]</sup>. Les génotypes 4 et 5 sont retrouvés principalement en Afrique ; dans le sous-continent

indien on retrouve le type 3, tandis que dans le Sud-Est asiatique on a identifié les types 6 et très récemment le 7<sup>[6]</sup> [9].

## Prévalence du VHC par pays très hétérogène

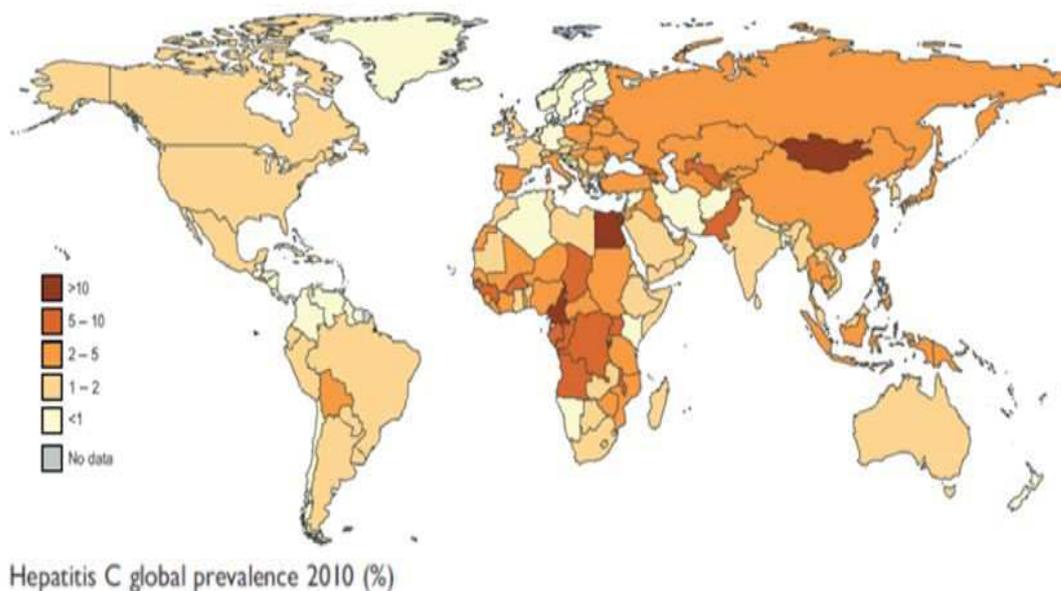


Figure 1 : Prévalence estimée de l'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde en 2010.<sup>[10]</sup>

### 1.1.2. En France

La France est un pays de faible endémicité pour l'infection chronique par les virus de l'hépatite C, avec une prévalence dans la population générale estimée inférieure à 1% en 2004.

La prévalence est très élevée dans des populations très exposées au risque d'infection par le virus de l'hépatite C : environ 60 % des usagers de drogue intraveineuse (IV). 25 % (minimum) des détenus et 25 % des personnes porteuses du VIH seraient porteurs du VHC.

Une enquête sur la mortalité liée au virus de l'hépatite C a permis d'estimer qu'en France métropolitaine, en 2001 :

- Le nombre de décès associés au VHC était de 3618 (IC 95 % : 2499-4735), correspondant à un taux de mortalité de 6,1 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 4,2-8,0),
- Le nombre de décès imputables au VHC était de 2646 (IC 95 % : 641-3 650), correspondant à un taux de mortalité de 4,5 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 2,8-6,2).
- Le stade de la maladie au moment du décès est au moins une cirrhose dans 95 % des cas et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans 33 % des cas.

En France métropolitaine, en 2004, on estime que 367 055 personnes soit 0,84% (intervalle de confiance (IC) 95 % : 269 361-464 750), âgées de 18 à 80 ans, sont porteuses d'anticorps contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC) dont 65 % auraient une infection en cours.

Une proportion encore importante (44 %) des personnes ayant des anticorps anti-VHC ne connaît pas sa séropositivité vis-à-vis du VHC.

La prévalence de l'ARN VHC (virémie VHC) en 2004 était estimée à 0,53 % (IC95 % CI: 0,40–0,70) correspondant à 232 196 adultes âgés de 18-80 ans ayant une hépatite C chronique.

### **Evolution entre 1994 et 2004**

- La prévalence des anticorps anti-VHC parmi les adultes âgés de 20 à 59 ans a diminuée passant de 1,05 % (intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,75-1,34) en 1994 à 0,71 % (IC95 % : 0,52-0,97) en 2004,
- La proportion de personnes virémiques (ARN VHC détectable) parmi les adultes ayant des anticorps anti-VHC a également diminuée, passant de 81% en 1994 à 57 % en 2004,

- La connaissance du statut sérologique parmi les adultes de 20-59 ans ayant des anticorps anti-VHC a augmentée passant de 24 % en 1994 à 56 % en 2004.

Le nombre de personnes atteintes varie selon les régions (1,26 % en Provence-Alpes-Côte d'Azur).

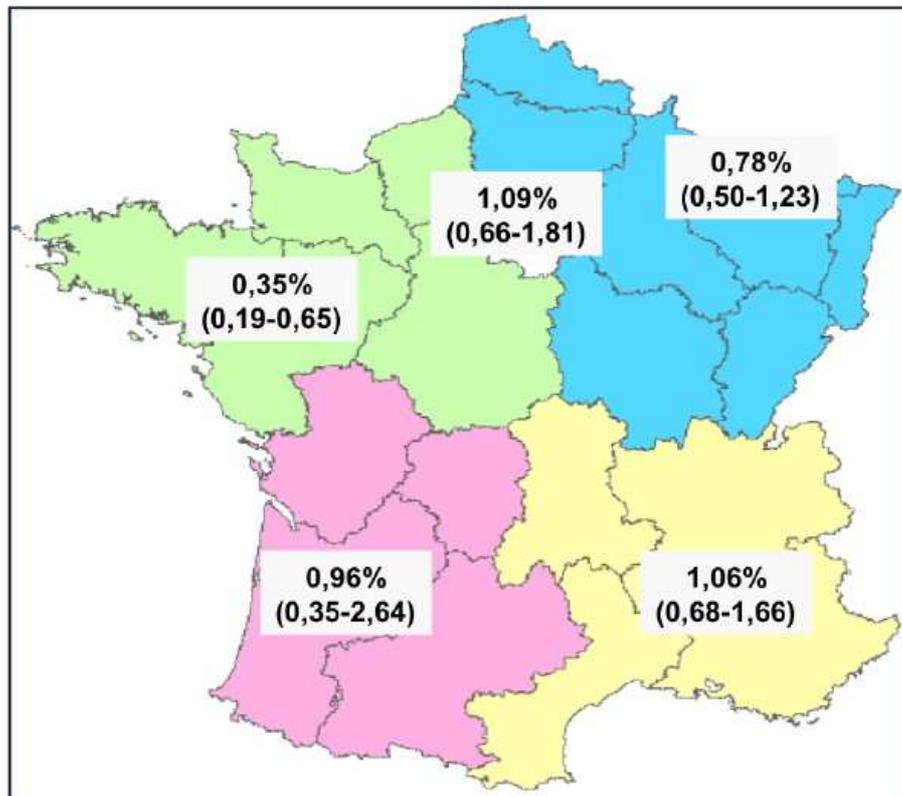


Figure n°2 : Prévalence de porteurs des anticorps HVC en France.  
Institut de veille sanitaire, 2006

L'absence de connaissance de séropositivité VHC pour la moitié des patients représente un argument fort pour des campagnes de dépistage du virus.

## 1.2. Pourquoi traiter le VHC ?

La guérison virologique permet d'améliorer le pronostic vital et les complications de la maladie hépatique mais aussi des comorbidités et des manifestations extra-hépatiques.

### 1.2.1. Impact sur la mortalité globale

L'infection active par le VHC est un facteur de mortalité hépatique et extra-hépatique comme le montre une étude Taiwanaise menée sur 23820 adultes dont 1095 ayant des anticorps anti-VHC positifs, suivis pendant 20 ans .

Le risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique était significativement plus élevé chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif.

- 23820 adults, Taiwan
- 1095 anti-HCV positive ; 69.4 % with detectable HCV RNA

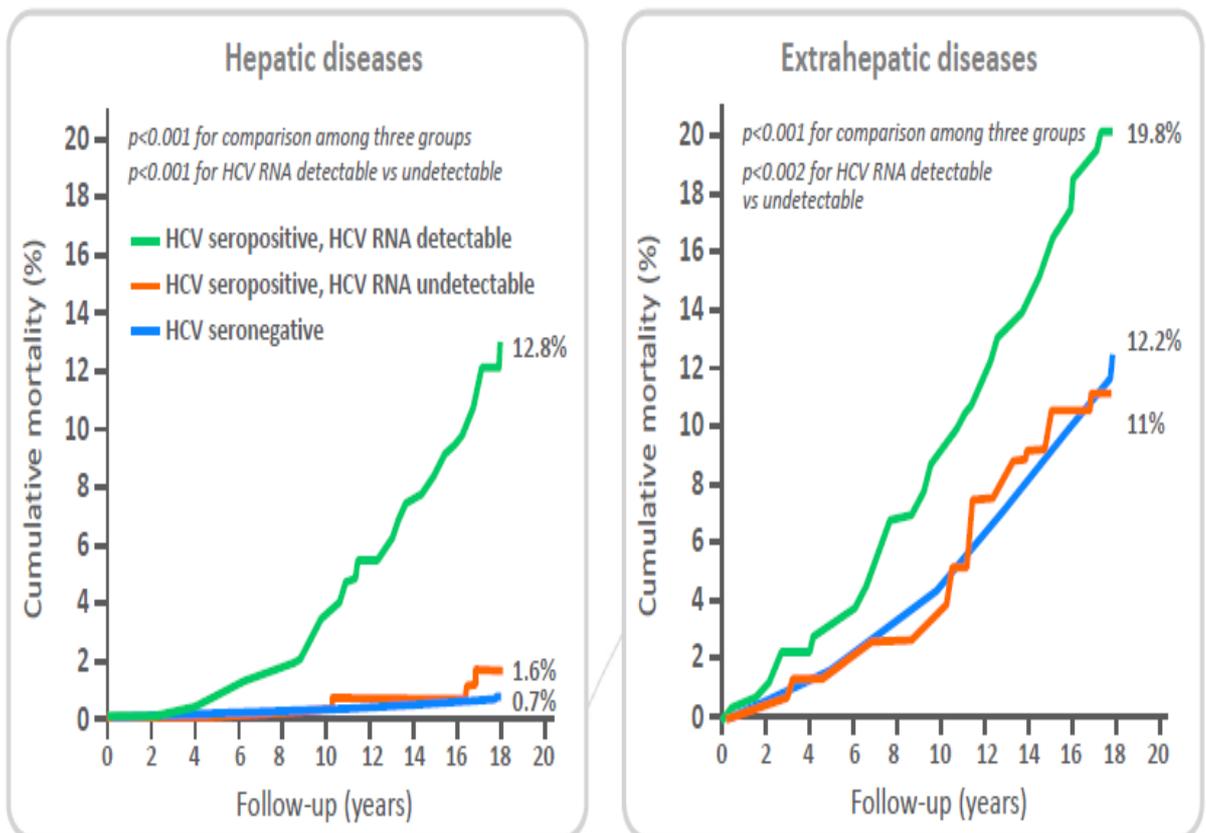
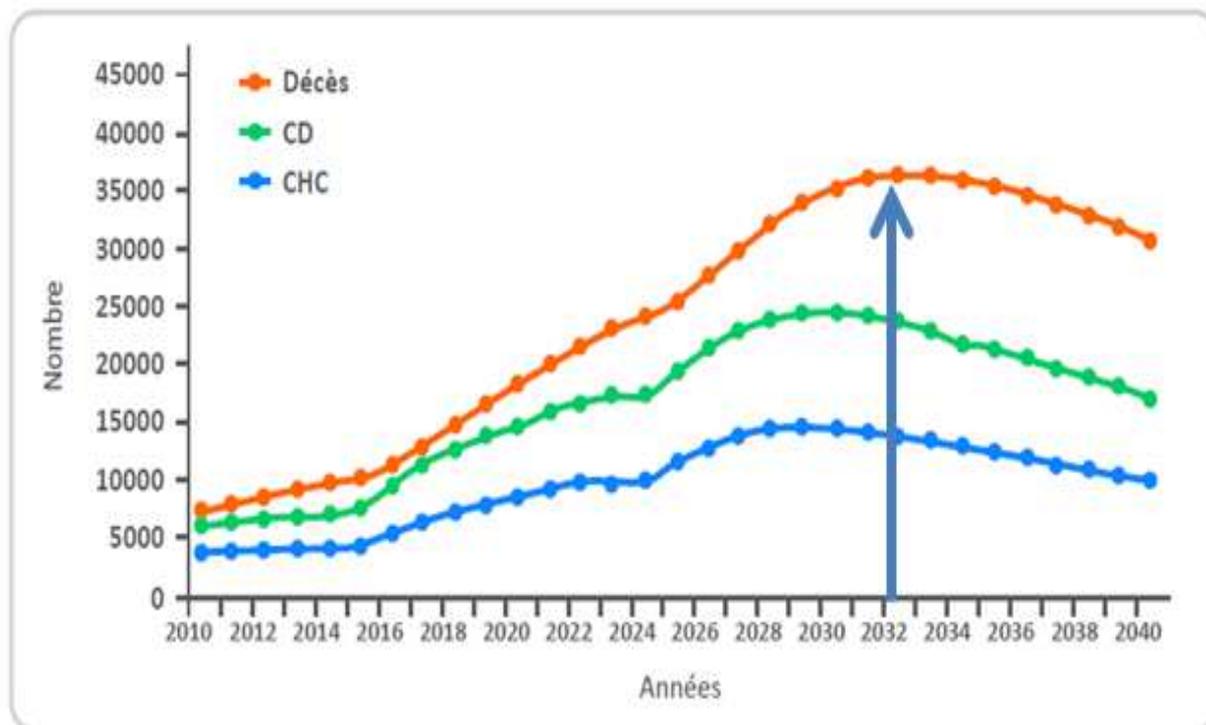


Figure 3 : Risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif. <sup>[11]</sup>

Les données prévisionnelles prévoient une augmentation de l'incidence des cancers du foie, de la cirrhose décompensée et des décès liés au VHC à partir de 2010 pour atteindre un pic entre les années 2030 et 2035. [12]



**Figure 4 : Modélisation des conséquences hépatiques du VHC aux USA<sup>[12]</sup>. Incidence prévisionnelle des cancers du foie et des décès liés au VHC.**

Une étude rétrospective menée chez les anciens vétérans Américains atteints du VHC de génotype 1, 2 ou 3 sans VIH ni CHC de 2001 à 2007 traités par Interféron et Ribavirine a montré que l'obtention de la réponse virologique soutenue (RVS) était associée de façon significative à la réduction de la mortalité pour tous les génotypes. (génotype-1 hazard ratio, 0.70;  $P < 0.0001$ ; génotype-2 hazard ratio, 0.64 ;  $P = 0.006$  ; génotype-3 hazard ratio, 0.51 ;  $P = 0.0002$ ). [13].

### 1.2.2. Impact sur la fibrose

Une étude menée chez 530 malades VHC avec fibrose extensive traités par Peg Interféron avec un suivi médian de 8,4 ans entre 1990 et 2003 a montré qu'après éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale.

30 % des malades étant F3 selon la classification Métavir et 20 % F4, le bénéfice de survie pourrait être lié principalement à l'absence de cirrhose (régression ou absence de progression).<sup>[14]</sup>

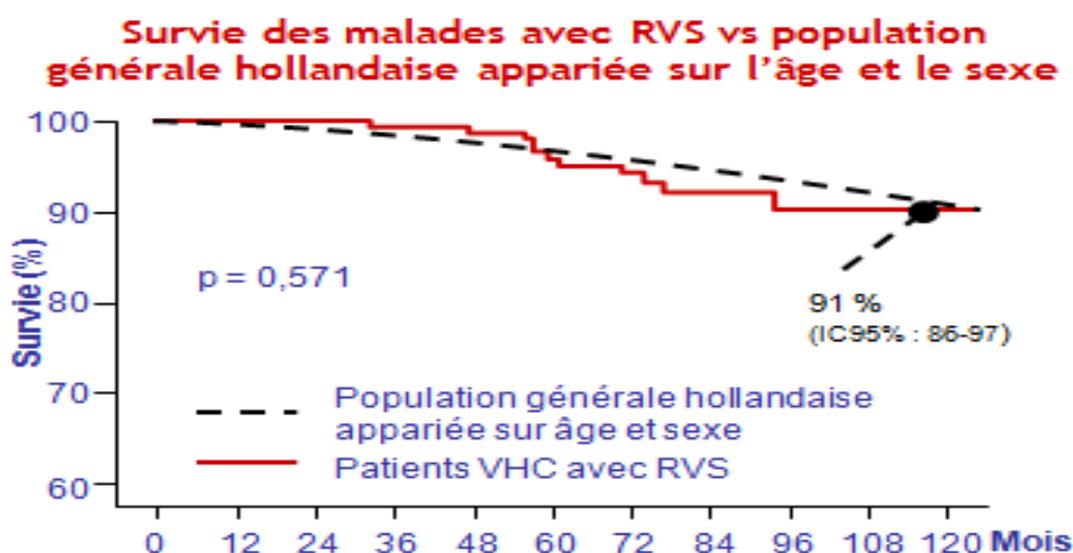


Figure 5 : Survie des malades (en mois) ayant une RVS sous PegINF par rapport à la population générale hollandaise appariée sur l'âge et le sexe. <sup>[14]</sup>

### 1.2.3. Impact sur les greffes hépatiques

Une étude Américaine a montré que près de la moitié (41%) des malades nouvellement inscrits sur la liste d'attente d'une greffe de foie étaient diagnostiqués avec une infection à VHC. <sup>[15]</sup>

En France, les données de l'agence de la biomédecine montrent que la pénurie de greffons s'est aggravée en 2013 avec une hausse du nombre total de candidats (+ 10 %), plus importante que l'augmentation du nombre de greffes avec

des besoins qui restent supérieurs aux possibilités de greffe. (2,4 candidats pour un greffon utilisable dans l'année contre 1,8 en 2007).

On peut penser que l'éradication du virus permettrait ainsi de diminuer la demande de greffons en période de pénurie.

Pendant la période 2013-2022, les DAAs bien conduits devraient épargner 4425 (4183-4684) transplantations hépatiques (40 %) avec une réduction de 88% des patients non transplantés pour CHC et 42 % pour les cirrhoses décompensées.<sup>[16]</sup>

#### **1.2.4. Impact sur les comorbidités**

##### **1.2.4.1. Risques cardiovasculaire et rénal**

Les patients VHC ont un RR deux fois plus élevé de maladie cardio-vasculaire par rapport à la population générale calculé par le score de Framingham.

Ainsi traiter les malades VHC permettrait de diviser par deux le RR de maladies cardio-vasculaires.<sup>[17]</sup>

L'étude taïwanaise de Lee retrouve les mêmes résultats et insiste sur l'impact rénal du VHC.

Ils montrent que la présence d'une virémie augmente la mortalité hépatique et extra-hépatique.<sup>[11]</sup>

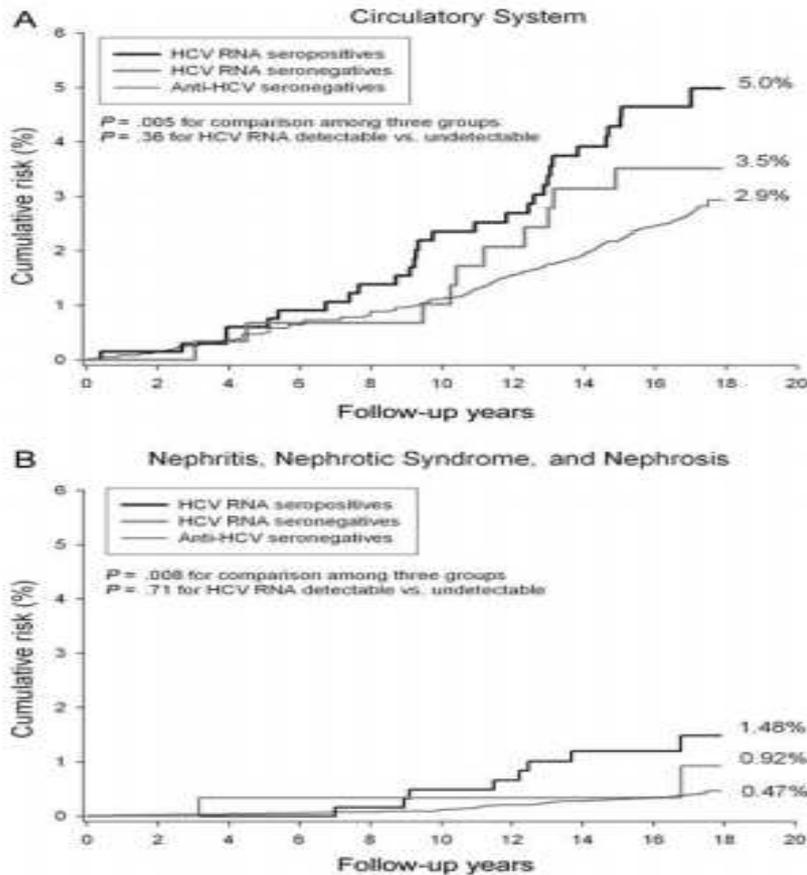


Figure 6 : Risques cumulatifs de mortalité d'origine vasculaire (A) et rénal (B) en fonction de la présence d'anticorps anti-VHC et de ARN VHC à l'inclusion.<sup>[11]</sup>

L'incidence cumulative de l'ESRD diminue avec le traitement du VHC comme le montre l'étude de Hsu.<sup>[18]</sup>

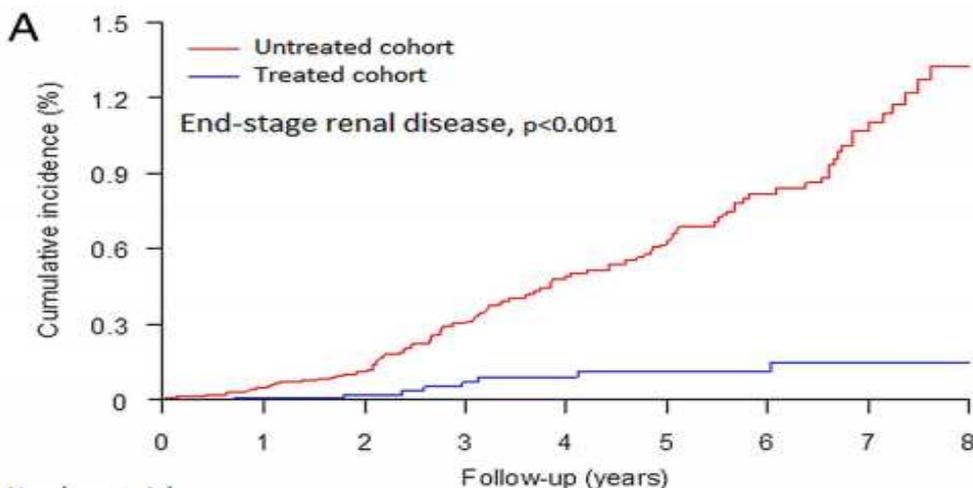
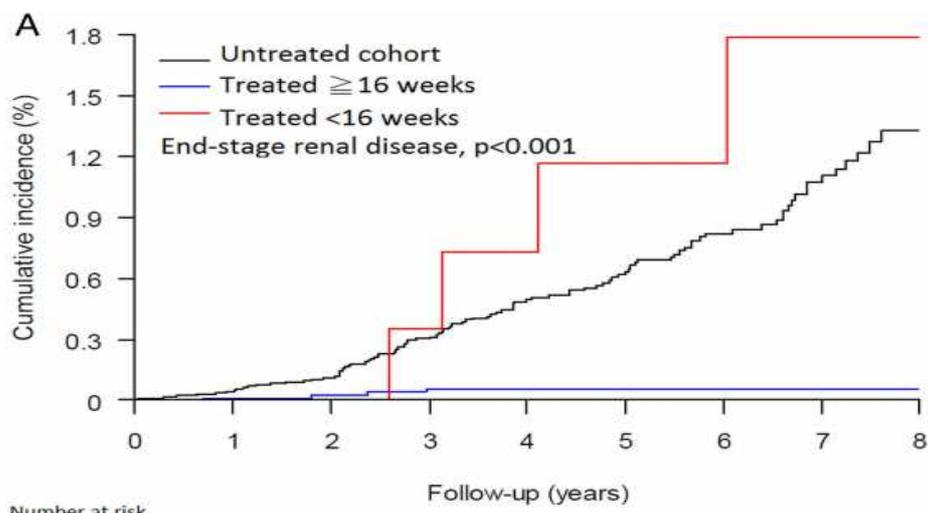


Figure 7 : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité.<sup>[18]</sup>



**Figure 8 : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de la maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité en fonction de la durée de traitement.**<sup>[18]</sup>

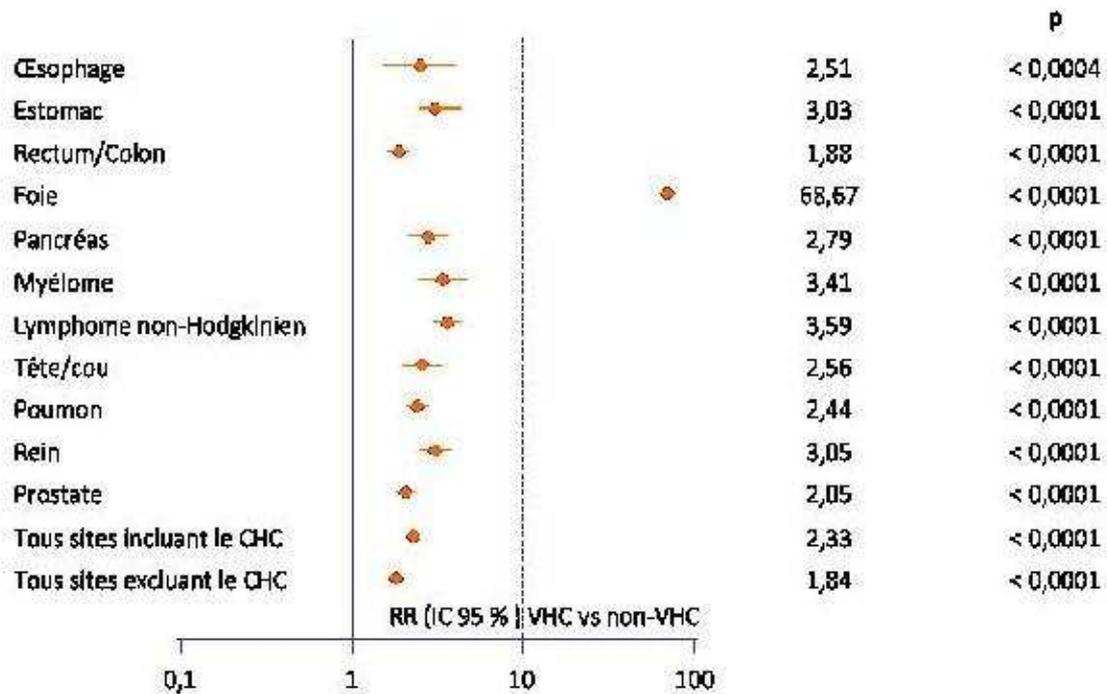
Les risques cumulatifs sur 8 ans d'incidence de maladie rénale au stade terminal, et aussi d'événements cardio-vasculaires, d'AVC, de manifestations auto-immunes entre le groupe traité et non traité sont respectivement de **0.15 % vs 1.32 % (( $p < 0.001$ ))**, 2.21 % vs 2.96 % ( $p = 0.027$ ), 1.31 % vs 1.76 % ( $p = 0.001$ ) et 0.57 % vs 0.49 % ( $p = 0.816$ ).

Le traitement est associé à un risque plus faible de maladie rénale au stade terminal. (HR 0.15; 95 % CI 0.07 to 0.31;  $p < 0.001$ ).<sup>[18]</sup>

#### 1.2.4.2. Risque de cancers

L'hépatite C est significativement associée à un taux plus élevé de cancers.

Cette augmentation de la prévalence est significativement plus élevée chez les patients ne consommant pas d'alcool, ou sans diabète ou chez les non-fumeurs ou chez les patients sans surpoids.<sup>[19]</sup>



**Figure 9 : Prévalence des cancers dans la population VHC comparativement à la population non VHC.** [19]

Une étude menée à Taiwan entre 2000 et 2008 a comparé 1958 patients atteints de cancers du sein à la population générale.

Cette étude a montré que l'infection par le VHC lorsque l'âge est inférieur à 50 ans est associée à deux fois plus de cancer du sein. (OR = 2.03, 95 % CI = 1.23-3.34). [20]

### 1.2.4.3. Fatigue et dépression

La prévalence de la fatigue est de 50 à 67 %. [21]

C'est un facteur indépendant d'altération de la qualité de vie.

La dépression est retrouvée chez 28% des patients VHC avant traitement. Elle est prédictive d'altération de la qualité de vie chez les patients VHC traités par Peg Interferon et Ribavirine. [22]

Le VHC semble affecter directement le système nerveux central par l'altération de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique ; il en résulte une dépression.

#### **1.2.4.4. Troubles cognitifs**

Les troubles cognitifs sont fréquents au cours de l'infection à VHC et en particulier au stade terminal de la maladie.

Plus de 33 % des patients avec une fibrose avancée ont des troubles cognitifs modérés.

Ces troubles ne semblent pas liés à des comorbidités.<sup>[23]</sup>

Les troubles cognitifs pourraient être liés à un effet direct du VHC sur le système nerveux central, une hypothèse confortée par la découverte de séquences génomiques du VHC dans le liquide cérébro-spinal. <sup>[24]</sup>

Il a été montré que l'éradication du virus conduisait à l'amélioration des troubles cognitifs.

#### **1.2.4.5. Qualité de vie**

On sait qu'il existe une diminution de la qualité de vie dans l'infection chronique VHC.

Nous avons peu de données sur la qualité de vie après guérison.

Une méta-analyse de 11 études en aveugle de la réponse au traitement a été menée. Dans 9 études on retrouve une amélioration de la qualité de vie y compris pour les cirrhotiques (traités antérieurement ou non). Dans 4 études, on note une amélioration de l'état général et des domaines de vitalité chez les répondeurs.<sup>[25] [26]</sup>

Les nouveaux traitements DAAs ont non seulement une efficacité plus importante mais permettent aussi une amélioration des scores de qualité de vie dès la deuxième semaine de traitement permettant une meilleure adhésion aux traitements. Bien que très encourageants, plus de données sont nécessaires pour évaluer les plaintes rapportées par les patients, l'adhésion au traitement et la

productivité au travail des patients VHC traités dans le cadre de la pratique clinique de la vraie vie.<sup>[26]</sup>

## **2. Le traitement du VHC**

### **2.1. Historique**

#### **2.1.1. De l'interféron alpha au pegIFN/ ribavirine**

Au cours de ces dernières années la prise en charge de l'hépatite C chronique a été marquée par une optimisation progressive des traitements disponibles permettant progressivement l'amélioration des taux d'éradication du virus de l'hépatite C.

En 1991, le premier traitement par Interféron alpha est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'hépatite C.

L'activité antivirale de l'Interféron consiste en la réduction de la production du VHC dans l'hépatocyte grâce à l'activation intracellulaire de gènes qui codent pour des protéines qui ont des propriétés antivirales. Son action varie d'un individu à l'autre et est liée au terrain génétique comme le génotype de l'IL28B.

Les premiers schémas proposés étaient de 48 semaines d'interféron alfa à raison de 3MUI 3 fois par semaine.

La RVS était seulement de 9 % pour le génotype 1 à 30 % pour les génotypes 2 et 3.

En 1998, est introduite la thérapie combinée interféron ribavirine (800 à 1200 mg/j).

La ribavirine est un analogue nucléosidique synthétique avec un large spectre d'activité antivirale. En combinaison avec l'interféron elle résulte en une synergie qui s'est avérée être à l'époque un avancement majeur pour le traitement anti-VHC. Le taux de RVS était de 29 à 62 % pour les génotypes 1 ou 2 et 3 respectivement.

L'anémie hémolytique périphérique induite par la ribavirine est aggravée par l'action myélosuppressive de l'interféron.

En 2001, l'Interféron pegylé alpha 2b (Peg -Intron) était approuvé par la FDA.

La pégylation est un processus qui fixe un polyéthylène glycol sur un brin de la molécule d'Interféron augmentant ainsi sa durée de vie. L'avantage est l'augmentation des concentrations d'Interféron sur une période de temps prolongée et donc la suppression constante du virus avec une probabilité majorée de RVS.

Les taux de RVS en association avec la ribavirine étaient de 41% pour le génotype 1 et 82 % pour les autres génotypes. [27]

En 2002, le peg interféron alpha 2a (pegasys) a été approuvé dans le traitement de l'hépatite C à une dose fixe de 180 microgrammes quelque soit le poids.

Les taux de RVS étaient de 44 à 51 % pour le génotype 1 et 82 % pour les génotypes 2 et 3.[28]

### **2.1.2. Les inhibiteurs de protéase de 1<sup>ère</sup> génération (IP1)**

Depuis 2011, le traitement s'est modifié avec l'association du peginterféron et de la ribavirine à un inhibiteur de protéase de première génération mais uniquement chez les patients infectés par le génotype 1.

Les inhibiteurs de la protéase bocéprévir et le télaprévir, bloquent la maturation des protéines virales après la synthèse de la polyprotéine précurseur.

Les taux de RVS étaient de 71 % pour les patients n'ayant jamais reçu un traitement et 80% en cas de traitement antérieur avec rechute mais tombaient de 30 à 50 % en cas de non réponse antérieure à la bithérapie. [29] [30] [31]

La durée de traitement était de 48 semaines chez les patients ayant une maladie sévère du foie ou une cirrhose. Elle pouvait en revanche varier en fonction des réponses précoces sous traitement (24 semaines si le virus n'était plus détecté après 4 semaines de traitement et 48 semaines en cas contraire).

Cette augmentation d'efficacité se faisait au prix de nombreux effets indésirables, tels que l'anémie chez près de 40 % des patients, d'une fatigue et de complications dermatologiques.

L'utilisation de ces deux IP a été limitée par de nombreuses interactions médicamenteuses notamment chez les patients ayant des comorbidités.

Les inhibiteurs de protéase sont très spécifiques car la séquence amino-acidique du domaine de la protéase NS3 diffère significativement entre les génotypes du VHC. L'activité antivirale est très variable d'un génotype à l'autre.

D'autre part la barrière génétique à la résistance est faible.

## **2.2. Les nouveaux DAAs : mécanismes d'action sur le cycle viral, structure, métabolisme, les dernières RCP liées aux résultats des phases III**

### **2.2.1. Sofosbuvir**

#### **2.2.1.1. Mécanisme d'action**

Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC. Le sofosbuvir est un agent antiviral à action directe (inhibiteur pan-génotypique de la polymérase). La réplication de l'ARN du VHC est médiée par un complexe de réplication multi-protéique membranaire. La polymérase (protéine NS5B) est l'ARN-polymérase ARN- dépendante (ApAd) du VHC.

Il s'agit de la sous-unité initiatrice et catalytique de ce complexe de réplication, essentielle au cycle répliatif viral.

Le sofosbuvir est le pro-médicament d'un nucléotide pyrimidique mono-phosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique. Le GS-461203 fait compétition aux nucléotides naturels pour l'incorporation (par la NS5B du VHC) dans le brin d'ARN naissant pendant la réplication du génome viral. L'incorporation du GS-461203 dans l'ARN naissant réduit grandement l'efficacité de toute élongation de l'ARN par l'ApAd, provoquant l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN.

#### **2.2.1.2. Structure**

Formule moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P

Formule développée :

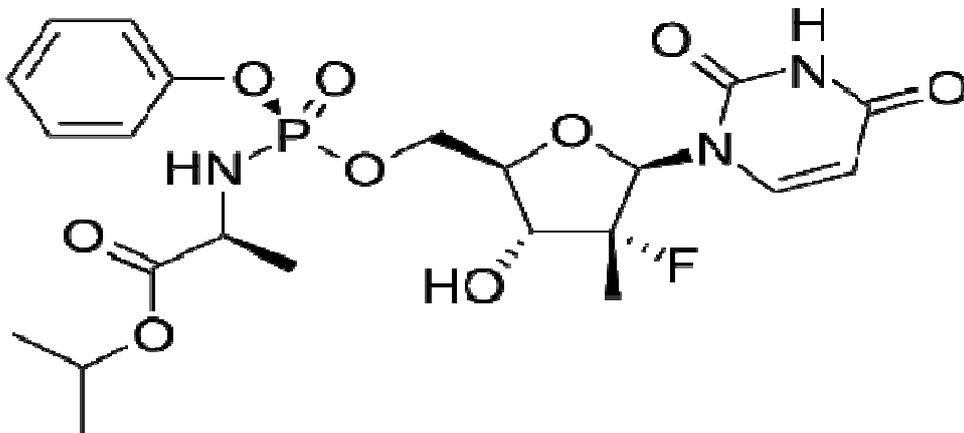


Figure 10 : structure chimique du sofosbuvir (PubChem substances)

### 2.2.1.3. Métabolisme et pharmacologie

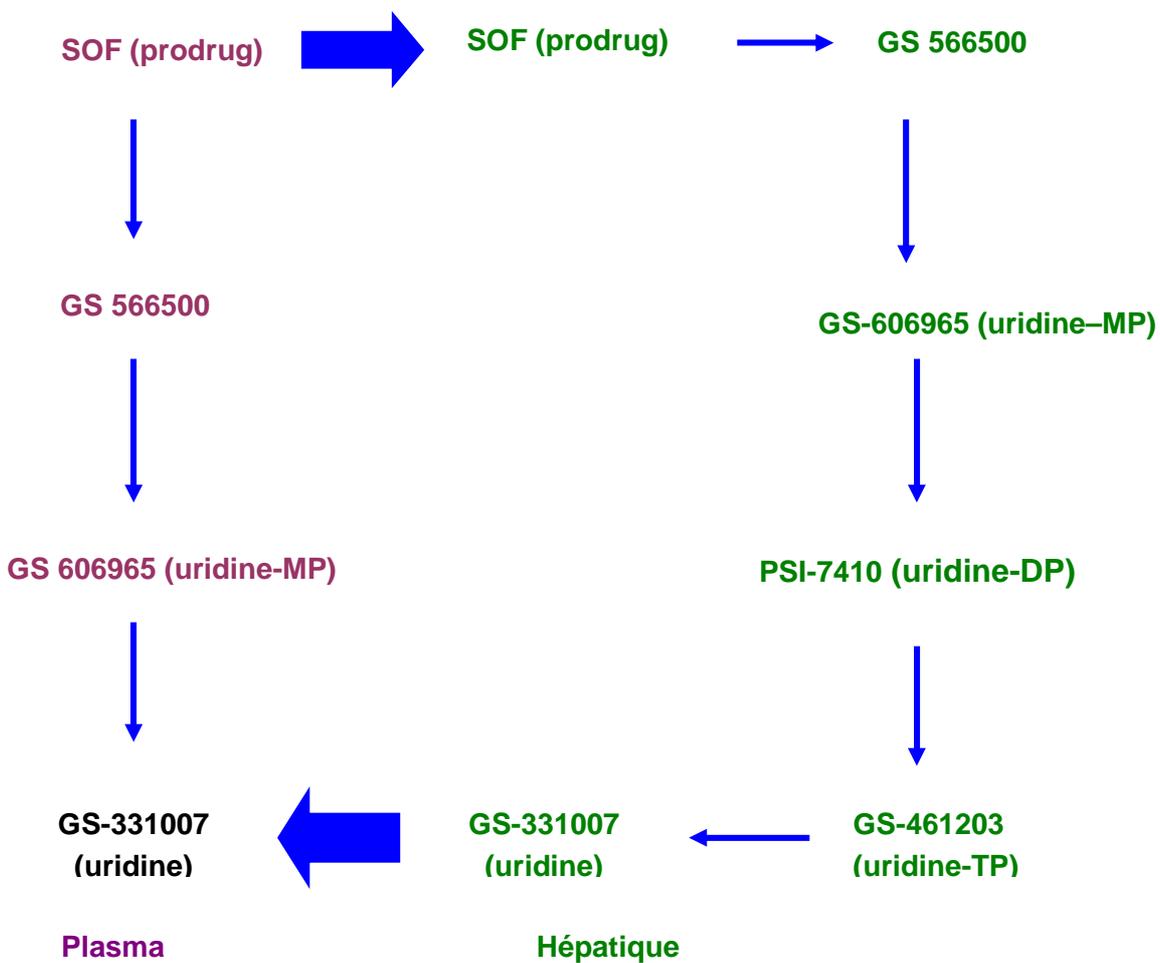


Figure 11 : Synthèse du métabolisme du sofosbuvir

- Pharmacocinétique :

Le pic de concentration plasmatique du sofosbuvir est compris entre 0,5 à 2 heures.

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides.

Le GS-331007, qui ne peut être rephosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro est éliminé*.

Le pic plasmatique du GS-331007 principal métabolite circulant est à 2 à 4 heures.

L'AUC<sub>0-24h</sub> à l'équilibre pour le sofosbuvir est de 860 ng•h/ml.

L'AUC<sub>0-24h</sub> pour le GS-331007 est de 7200 ng•h/ml.

La C<sub>max</sub> (concentration maximale) à l'équilibre pour le GS-331007 est de 582 ng/ml.

Les AUCs du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose dans une plage variant de 200 mg à 1 200 mg.

- Absorption :

L'absorption n'est pas influencée par la nourriture.

Le sofosbuvir est fixé aux protéines à 89 %, contrairement au GS-331007 dont la fixation est quasi nulle.

L'élimination est principalement rénale par excrétion à 72 % surtout sous forme de GS-331007, une partie est éliminée par les fèces 14 % et l'air 2,5%. Cette élimination rénale (contrairement aux autres DAAs qui sont principalement à élimination biliaire) et quelques cas particuliers d'IRA rapportés aux agences du médicaments, ainsi que les potentiels phénomènes de compétition au niveau du tubule rénal avec d'autres

analogues anti-viraux (VIH, VHB) ou d'autres molécules à excrétion tubulaire est probablement à l'origine, des recommandations d'experts de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients sous sofosbuvir.

Les mécanismes d'élimination rénale du sofosbuvir restent ce jour inconnus. On peut raisonnablement évoquer une excrétion tubulaire par analogie avec d'autres analogues anti-viraux. Ces mécanismes cependant restent à étudier.

La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 sont de 0,4 et 27 heures, respectivement.

#### **2.2.1.4. Population particulière : insuffisants rénaux**

L' $AUC_{0-inf}$  du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171% chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l' $AUC_{0-inf}$  du GS-331007 était supérieure de 55%, 88% et 451%, respectivement.

Chez l'IRT (Insuffisance rénale terminale) : l' $AUC_{0-inf}$  du sofosbuvir était supérieure de 28% lorsque le sofosbuvir était administré une heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60% lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse.

L' $AUC_{0-inf}$  du GS- 331007 chez les sujets au stade d'IRT n'a pas pu être déterminée de façon fiable. Néanmoins, les données indiquent que l'exposition au GS-331007 était augmentée d'au moins 10 et 20 fois chez les patients au stade d'IRT par rapport aux sujets avec fonction rénale normale quand le sofosbuvir était administré, respectivement, une heure avant ou une heure après l'hémodialyse.

#### **2.2.1.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement**

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans le cadre de cinq essais cliniques de phase III sur un total de 1 724 sujets mono-infectés par le VHC et atteints d'une hépatite C chronique (HCC) de génotypes 1 à 6 mono-infectés et un essai de phase III sur 223 sujets co-infectés par le VIH-1.

- NEUTRINO était un essai ouvert à groupe unique qui a évalué 12 semaines de traitement par sofosuvir en association avec du peginterféron alfa 2a et de la ribavirine, chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement, atteints d'une infection par le VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6. Le taux de réponse virologique global était de 90%.<sup>[32]</sup>

- FISSION était un essai ouvert à répartition aléatoire et à témoin actif qui a évalué 12 semaines de traitement par l'association sofosbuvir et ribavirine par rapport à 24 semaines de traitement par peginterféron alfa 2a et ribavirine, chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement, atteints d'une hépatite C de génotype 2 ou 3. La différence des taux globaux de RVS (67 %) entre les groupes de traitement sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine était de 0,3 % (intervalle de confiance à 95 % : -7,5 % à 8,0 %), ce qui correspond au critère de non-infériorité prédéfini.<sup>[32]</sup>

- POSITRON était un essai à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé contre placebo qui a évalué 12 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez les patients de génotype 2 et 3 (N = 207) contre placebo (N = 71) chez des patients intolérants à l'interféron, présentant une contre-indication ou ayant opposé un refus. Le taux de RVS était de 78 %. Le taux de RVS12 dans le groupe de traitement sofosbuvir+ ribavirine était statistiquement plus élevé par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>[33]</sup>

- FUSION était un essai à répartition aléatoire et en double insu qui a évalué 12 ou 16 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez des sujets VHC de génotype 2 et 3 qui n'avaient pas obtenu de RVS lors d'un traitement préalable à base d'interféron (rechute et non réponse). Le taux de RVS était de 73 % et de 50 % pour 16 semaines et 12 semaines respectivement. [33]

### Etude de phase 3 du sofosbuvir

Etude	Population	Groupe de traitement	Taux RVS 12
<b>NEUTRION</b>	Porteurs des génotypes 1/4/5/6 naïfs de traitement	Sofosbuvir + RBV + Peg IFN pendant 12 semaines	90 % (295/327)
<b>FISSION</b>	Porteurs des génotypes 2/3 naïfs de traitement	Sofosbuvir + RBV + pendant 12 semaines <u>ou</u> Peg IFN + RBV pendant 24 semaines	67 % (107/253)  67 % (162/243)
<b>POSITRON</b>	Porteurs des génotypes 2/3 patients intolérants IFN ou résistants/inéligibles à l'IFN ou réticents	Sofosbuvir + RBV pendant 12 semaines <u>ou</u> Placebo pendant 12 semaines	78 % (161/207)  0 % (0/71)
<b>FUSION</b>	Porteurs des génotypes 2/3 ayant déjà reçu un traitement	Sofosbuvir + RBV pendant 12 semaines <u>ou</u> Sofosbuvir + RBV pendant 16 semaines	50 % (50/100)  73 % (69/95)

**Figure 12 : Principales études de phase 3 concernant le sofosbuvir**

L'essai VALENCE a évalué SOFOSBUVIR en association avec de la ribavirine administrée en fonction du poids pour le traitement d'une infection par le VHC de génotype 2 ou 3 chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement ou des sujets qui n'avaient pas obtenu de RVS lors d'un traitement préalable à base d'interféron, y compris des sujets atteints de cirrhose compensée. Le taux de RVS était de 97 % pour le génotype 2 pendant 12 semaines et de 93 % pour le génotype 3 pendant 24

semaines. Il s'abaissait à 60 % chez les patients cirrhotiques G3 non répondeurs préalables à la bithérapie. <sup>[34]</sup>

#### **2.2.1.6. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5$  %) d'une thérapie associée sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine étaient la fatigue, l'anémie, la neutropénie, l'insomnie, les céphalées et les nausées. Aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été décrit.

La proportion de sujets qui ont mis définitivement fin au traitement en raison d'effets indésirables était de 4 % chez les sujets recevant un placebo, de 1 % chez les sujets recevant du SOFOSBUVIR + de la ribavirine pendant 12 semaines, inférieure à 1 % chez les sujets recevant du SOFOSBUVIR + ribavirine pendant 24 semaines, de 11 % chez les sujets recevant reçu peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et de 2 % chez les sujets recevant sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines.

### **2.2.2. Daclatasvir**

#### **2.2.2.1. Mécanisme d'action**

Le daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions.

#### **2.2.2.2. Structure**

Structure moléculaire :  $C_{40}H_{50}N_8O_6$

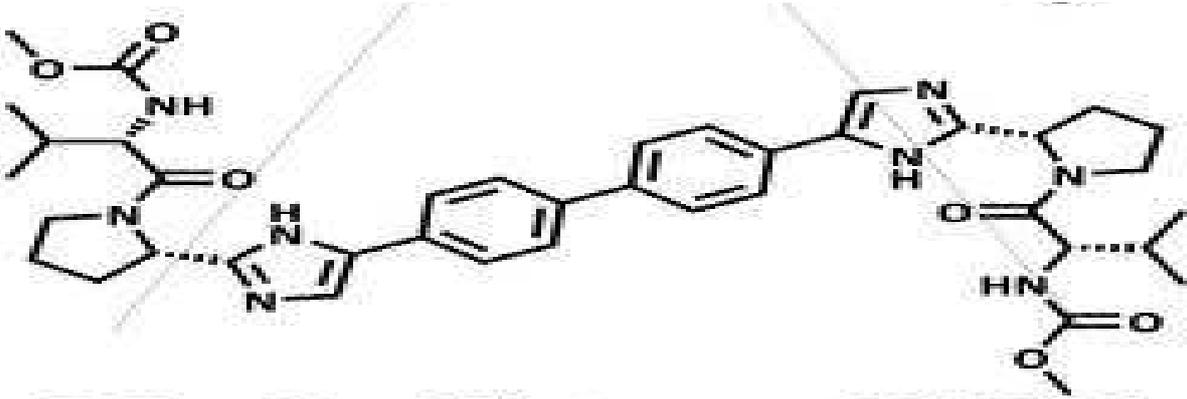


Figure 13 : Structure chimique du daclatasvir (PubChem substances)

### 2.2.2.3. Métabolisme et pharmacologie

Le daclatasvir a un métabolisme hépatique et une élimination essentiellement digestive.

Le pic de concentration plasmatique après ingestion d'une dose de 60 mg se situe entre 1 et 2 heures.

Les concentrations d'équilibre sont obtenues après 4 jours.

A l'équilibre moyenne la concentration maximale (C<sub>max</sub>) est de 1 534 (58) ng/ml, l'AUC<sub>0-24h</sub> est de 14 122 (70) ng-h/ml, la C<sub>min</sub> est de 232 (83) ng/ml .

L'Absorption :

Il est conseillé de prendre le daclatasvir à jeun ou avec un repas léger (car il est noté une diminution de l'absorption du daclatasvir par les graisses de 25 %).

La fixation aux protéines est de 99%.

Le métabolisme du daclatasvir est hépatique, l'élimination se fait essentiellement au niveau digestif en effet 88 % du médicament total sont récupérés dans les fèces (53 % sous forme de médicament inchangé) et 6,6 % sont éliminés dans l'urine (principalement sous forme de médicament inchangé).

La demi-vie d'élimination terminale est comprise entre 12-15 heures.

#### **2.2.2.4. Population particulière : insuffisants rénaux**

L'exposition au daclatasvir (ASC) est supérieure de 26 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale comparativement aux sujets en bonne santé, alors que la Cmax est similaire.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

#### **2.2.2.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement**

##### **2.2.2.5.1. Daclatasvir en association au sofosbuvir**

L'efficacité et la sécurité de daclatasvir 60mg une fois par jour en association au sofosbuvir 400 mg une fois par jour, avec ou sans ribavirine, dans le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, ou 3 ont été évaluées dans une étude randomisée ouverte (AI444040) chez 211 adultes sans cirrhose. La RVS12 était atteinte chez 99 % des patients porteurs de VHC de génotype 1, 96 % des patients porteurs de VHC de génotype 2 et 89% des patients avec un génotype 3. [35]

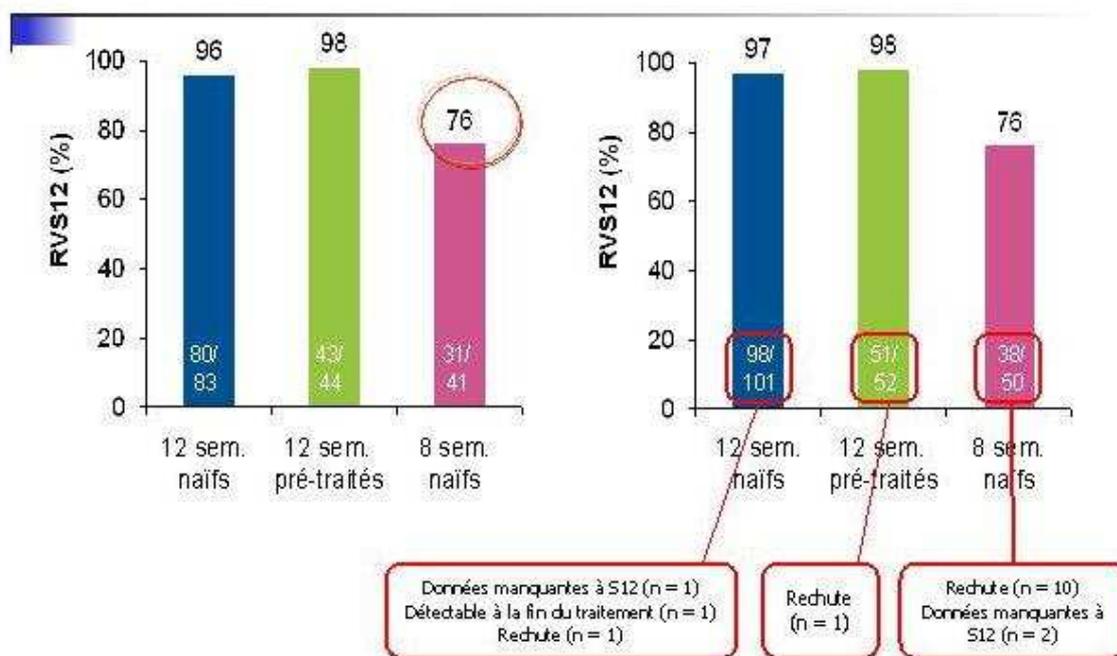
- Les études de phase 3 ALLY ont poursuivi l'exploration de l'efficacité et de la tolérance de l'association sofosbuvir et daclatasvir dans différentes situations cliniques.

L'étude ALLY 1 a intéressé 113 patients prétraités ou non répartis en deux cohortes selon qu'ils présentaient une cirrhose au stade avancé (n = 60) ou une infection par le VHC récidivante après une transplantation hépatique (n = 53) de génotype 1 à 6 recevant l'association DCV + SOF + RBV pendant 12 semaines. La RVS12 était de 95 % chez les patients transplantés porteurs du génotype 1 et 82 % chez les patients atteints d'une cirrhose au stade avancé porteurs du génotype 1. [36]

L'étude ALLY 2 a étudié 203 patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 à 6 recevant l'association SOF + DCV (30/60/90 mg) pendant 12 semaines chez les patients pré-traités ou 8 ou 12 semaines de traitement chez les patients naïfs en fonction du bras de randomisation(2/1).

La RVS12 était de 97 % après 12 semaines de traitement par DCV + SOF contre 76 % chez les patients traités 8 semaines.

On notait une augmentation du risque de rechute chez les patients traités sur une plus courte période, avec un ARN VHC initial élevé ( $\geq 2$  M UI/ml) et recevant un traitement ARV comportant du DRV/r (darunavir + ritonavir) avec un dosage de DCV 30 mg une fois par jour. [37]



**Figure 14 : Résumé de l'étude ALLY 2 .**

- ALLY 3 a étudié 152 patients de génotype 3 naïfs ou pré-traités, traités par l'association DCV + SOF pendant 12 semaines.

Chez les patients naïfs de traitement, on note une RVS12 globale de 90 % (58 % chez les cirrhotiques).

Chez les patients pré-traités, on note une RVS12 globale de 86 % (69 % de RVS chez les cirrhotiques). [38]

### 2.2.2.5.2. Daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

Les études AI444042 et AI444010 sont des études randomisées, en double aveugle qui évaluaient l'efficacité et la tolérance de l'association de daclatasvir au

peg-interféron alfa et à la ribavirine (PegIFN/RBV) dans le traitement de patients adultes infectés par le VHC, naïfs de traitement et avec une maladie hépatique compensée (incluant la cirrhose).

L'étude AI444042 (COMMAND-4 trial) avait inclus des patients avec un génotype 4 et l'étude AI444010 avait inclus des patients avec un génotype 1 ou 4.

#### **Résultats étude AI444010 :**

Pour le génotype 1, le taux de RVS12 était de 64 % (54 % pour le sous-type 1a ; 84 % pour le sous-type 1b) pour les patients traités avec daclatasvir + pegIFN/RBV et de 36 % pour les patients traités avec placebo + pegIFN/RBV.

L'association peg/ribavirine/daclatasvir est sous optimale par rapport aux associations de DAAs sans Peg, voire à l'association peg/ribavirine/sofosbuvir. [39]

#### **Résultats étude AI444042 (COMMAND-4 trial) :**

La RVS S12 était de 82 % (67/82) dans le groupe DCV plus pegIFN/RBV contre 43 % (18/42) avec PegIFN/RBV ( $p < 0.0001$ ). [40]

Chez les patients VHC de génotype 4 naïf de traitement l'association daclatasvir/pegIFN/RBV est supérieur que l'association pegIFN/RBV seule. [40]

### **2.2.2.6. Effets indésirables**

#### **2.2.2.6.1. En association au sofosbuvir :**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

#### **2.2.2.6.2. En association au peg-interféron alfa et à la ribavirine**

Les effets indésirables se résument à ceux de l'association peg/ribavirine.

## 2.2.3. Siméprévir

### 2.2.3.1. Mécanisme d'action

Le siméprévir est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/4A du VHC, qui est essentielle pour la réplication virale.

Le siméprévir inhibe l'activité protéolytique des protéases NS3/4A de VHC recombinantes des génotypes 1a et 1b.

### 2.2.3.2. Structure

C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

(siméprévir) C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

(siméprévir sodique) C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>·Na

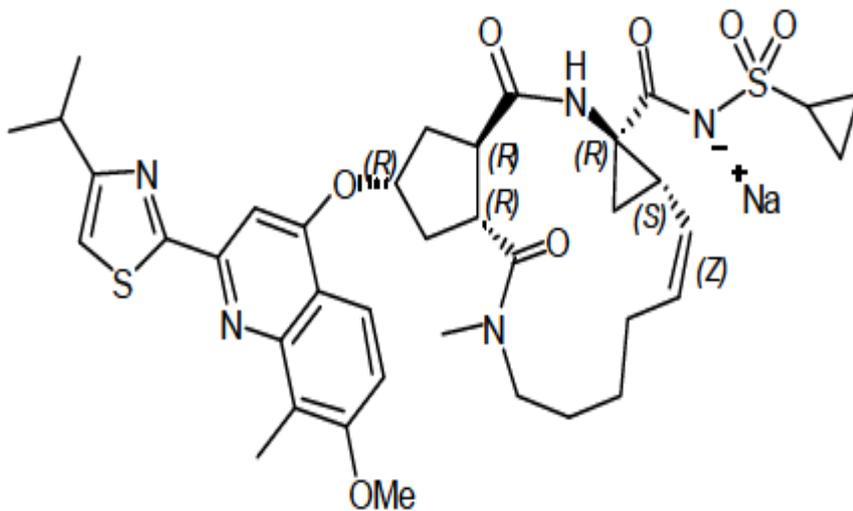


Figure 15 : Structure chimique du siméprévir

### 2.2.3.3. Métabolisme et pharmacologie

Le siméprévir a une forte affinité pour les protéines plasmatiques (> 99,9 %), principalement pour l'albumine. Chez l'animal, le siméprévir est largement distribué dans les tissus des intestins et du foie (rapport foie/sang de 29:1 chez le rat).

Le siméprévir est métabolisé dans le foie. Les expériences in vitro avec des microsomes de foie humain ont indiqué que le siméprévir subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le système hépatique CYP3A. La participation du CYP2C8 et du CYP2C19 ne peut pas être exclue.

Le siméprévir est éliminé par excrétion biliaire. La clairance rénale joue un rôle insignifiant dans l'élimination (1 %).

#### **Pharmacocinétique :**

Le pic de concentration plasmatique après absorption d'une dose de 150 mg est à 6 heures.

L'équilibre des concentrations est obtenu après 7 jours.

#### **Absorption :**

Il est recommandé de prendre le médicament avec un repas normal ou riche en graisses (On note une augmentation de l'absorption par les graisses de 60 %).

La demi-vie d'élimination terminale est de 41 heures chez le patient VHC.

#### **2.2.3.4. Population particulière : insuffisants rénaux**

L'AUC moyenne à l'équilibre du simeprevir était supérieure de 62 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère.

Un faible impact est attendu de l'insuffisance rénale lors de l'utilisation du siméprevir.

Il n'y a pas d'élimination du médicament par la dialyse.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

#### **2.2.3.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement**

- L'étude QUEST 1 a étudié 394 patients naïfs de traitement de génotype 1 recevant soit l'association siméprevir, INF-Peg,RBV pendant 12 semaines ou l'association

placebo/pegIFN/RBV suivi de PegIFN RBV. Le traitement associant siméprevir/Peg-IFN/RBV est supérieur à l'association placebo/pegIFN/RBV (On note une obtention de la SVR12 chez 210 [80 %] patients des 264 patients contre 65 [50 %] des 130, patients respectivement,  $p < 0.0001$ ). [41]

- L'étude QUEST 2 a étudié 391 patients naïfs de traitement de génotype 1 recevant soit l'association siméprevir, INF-Peg, RBV suivi de 12 ou 36 semaines de PR. La RVS était de 81,3% dans le groupe SMV+P/R comparée à 50% dans le groupe Placébo +P/R ( $p < 0,001$ ). [42]

- L'étude COSMOS s'est intéressée à l'association siméprevir, sofosbuvir +/- RBV pendant 12 ou 24 semaines. La cohorte 1 (n=80) correspondait à des patients non répondeurs F1/F2. La cohorte 2 (n=87) correspondait à des patients naïfs ou non répondeurs nul F3/F4. La RVS était de 90 % dans le groupe 1 et 94 % dans la cohorte 2. [43]

- La Cohorte Target dans la vraie vie a étudié 72 patients de génotype 1 en échec de trithérapie avec inhibiteurs de protéase de première génération traités par sofosbuvir/siméprevir/ribavirine pendant 12 semaines. On note un taux de RVS4 à 81 % (85 % chez les non-cirrhotiques et 79 % chez les cirrhotiques). Même si ces résultats sont plutôt satisfaisants, et les mutants de résistances ont une clairance assez rapide ( $< 1$  an), les experts ne recommandent pas cette option chez les patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de protéase. [119]

### **2.2.3.6. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 5$  %) ont été des nausées, une éruption cutanée, un prurit, une dyspnée, une augmentation de la bilirubinémie et une réaction de photosensibilité.

La majorité des effets indésirables rapportés pendant le traitement de 12 semaines par le siméprevir étaient de sévérité de grade 1 à 2.

Les effets secondaires d'origine rénale sont décrits dans le paragraphe sofosbuvir.

## 2.2.4. Lédipasvir

### 2.2.4.1. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un inhibiteur de la NS5A, enzyme virale intervenant dans la réplication et l'assemblage du virus de l'hépatite C.

### 2.2.4.2. Structure

C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>

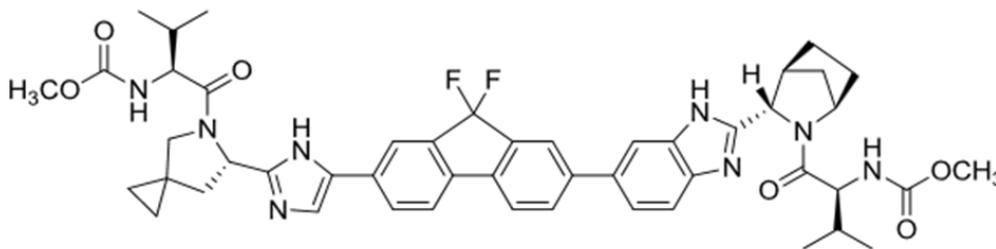


Figure 16 : Structure chimique du lédirpasvir (PubChem substances)

### 2.2.4.3. Métabolismes et pharmacologie

Le lédirpasvir inchangé est la principale molécule présente dans les fèces. L'excrétion biliaire du lédirpasvir inchangé est une voie d'élimination principale et l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure (environ 1 %).

La demi-vie terminale médiane du lédirpasvir, après l'administration de l'association sofosbuvir/lédipasvir (harvoni®) était de 47 heures.

### 2.2.4.4. Population particulière : insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose de lédirpasvir/sofosbuvir (GILEAD) 90 mg/400

mg, comprimé pelliculé n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi du lédipasvir/sofosbuvir GILEAD 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée [FGe] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse.

#### **2.2.4.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement**

Le lédipasvir a été évalué dans le traitement du VHC génotype 1.

En association avec le sofosbuvir et éventuellement la ribavirine pendant 12 semaines, il entraîne une réponse supérieure à 90 %. La cure, de 12 semaines, peut être raccourcie à 8 semaines dans les formes sans cirrhose 5. L'efficacité de l'association sofosbuvir et lédipasvir (harvoni®) a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques de phase III sur un total de 1 518 patients atteints d'une hépatite C chronique (HCC) de génotype 1.

- ION-3 : il s'agit d'un essai clinique mené chez des patients sans cirrhose n'ayant jamais reçu de traitement (étude 0108). Cette étude a comparé trois stratégies : harvoni® (sofosbuvir/lédipasvir) pendant 8 semaines, harvoni® et ribavirine 8 semaines et harvoni® 12 semaines. [44]

Le traitement de 8 semaines de harvoni® sans ribavirine n'était pas inférieur au traitement de 8 semaines de harvoni® avec Ribavirine (différence de traitement de 0,9 %; intervalle de confiance à 95 % : -3,9 à 5,7 %) et au traitement de 12 semaines de harvoni® (différence de traitement de -1,4 % ; intervalle de confiance à 97,5 % : -6,4 à 3,6 %).

- ION-1 : il s'agit d'un essai clinique mené chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement, souffrant ou non d'une cirrhose (étude 0102).

Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des 4 groupes de traitements harvoni® +/- ribavirine pendant 12 semaines ou 24 semaines.

Le taux de réponse était similaire dans les 4 groupes.

(La RVS était de 99 % dans le groupe harvoni® 12 semaines, 97 % dans le groupe harvoni®/ribavirine 12 semaines, 98 % dans le groupe harvoni® 24 semaines, 99 % dans le groupe harvoni®/ribavirine 24 semaines). [44]

- ION-2 : il s'agit d'un essai clinique chez des patients ayant déjà suivi un traitement (antérieur qui a échoué avec un régime à base d'interféron, y compris les régimes contenant un inhibiteur de la protéase du VHC) avec ou sans cirrhose (étude 0109). Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des quatre groupes de traitement (harvoni® avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines) et stratifiés sur la présence ou l'absence de cirrhose. [45]

Les patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant d'une cirrhose et qui ont suivi un traitement de 12 semaines ont obtenu des taux de RVS numériquement inférieurs à ceux des patients ayant déjà reçu un traitement, souffrant d'une cirrhose et qui ont suivi un traitement de 24 semaines ( $\pm$  RBV).

Dans l'essai SIRIUS cependant, les patients cirrhotiques en échec d'IP de première génération traités 12 semaines avec ribavirine n'avaient pas une réponse inférieure à l'association sofosbuvir/lédipasvir pour une durée de 24 semaines. [46]

L'association sofosbuvir/ledipasvir avec ribavirine pour 12 semaines est donc privilégiée par les recommandations de l'AFEF en l'absence de contre-indication à la ribavirine.

#### **2.2.4.6. Effets indésirables**

La fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

## **2.2.5. Thérapie ABBVIE**

Il s'agit de l'association comprenant : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir .

- Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec dasabuvir avec ou sans ribavirine, utilisé dans le cadre de l'AMM, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra- hépatiques du VHC).

- Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 4 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).

### **2.2.5.1. Mécanisme d'action**

Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, en co-administration avec dasabuvir, associe trois agents antiviraux à action directe aux mécanismes d'action distincts, et dont les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral.

Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A.

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est indispensable à la réplication virale.

Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentiel à la réplication virale.

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène NS5B, qui est indispensable à la réplication du génome viral.

### 2.2.5.2. Structure

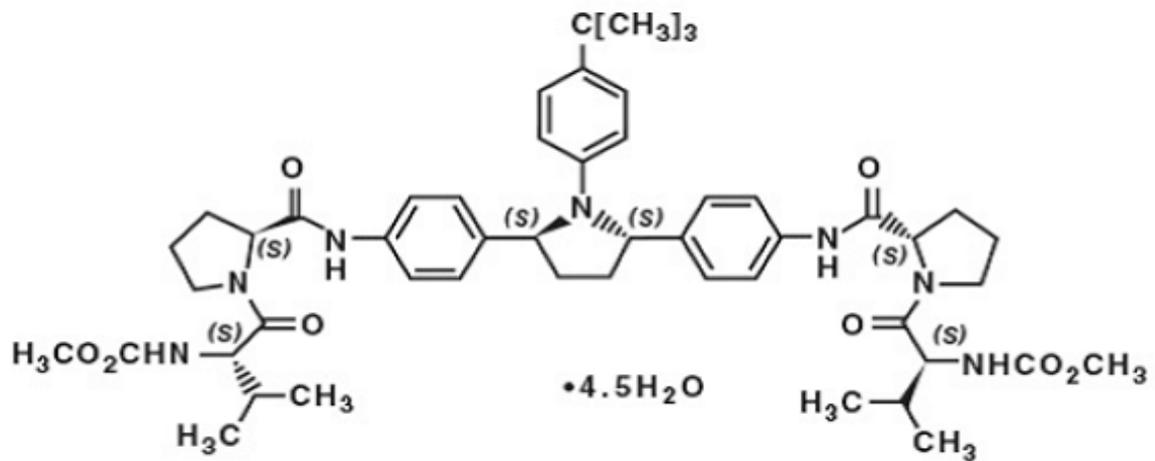


Figure 17 : Structure chimique de l'ombitasvir : C<sub>50</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>•4.5H<sub>2</sub>O

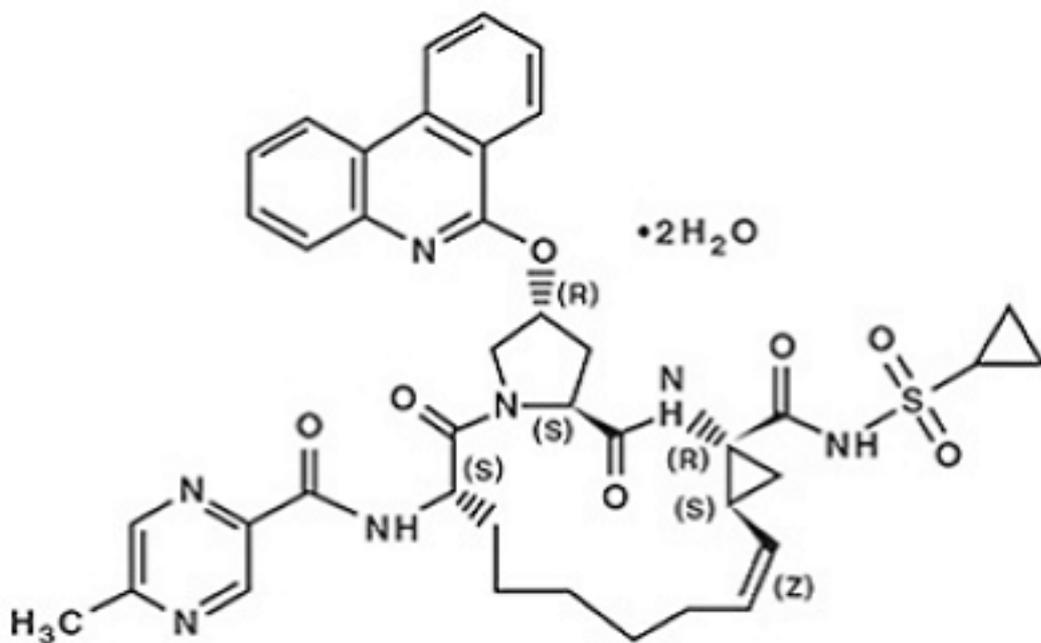


Figure 18 : Structure chimique du paritaprevir : C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S•2H<sub>2</sub>O

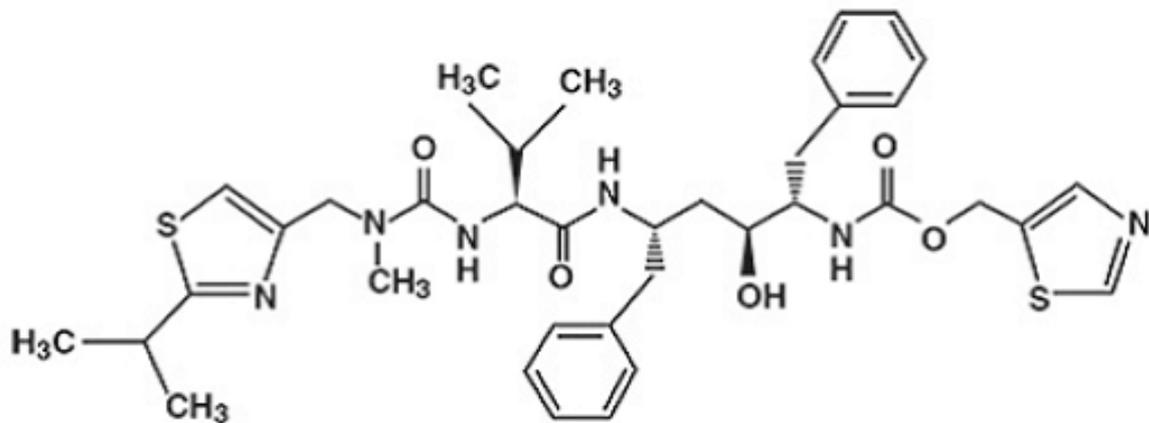


Figure19 :Structure chimique du ritonavir :  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

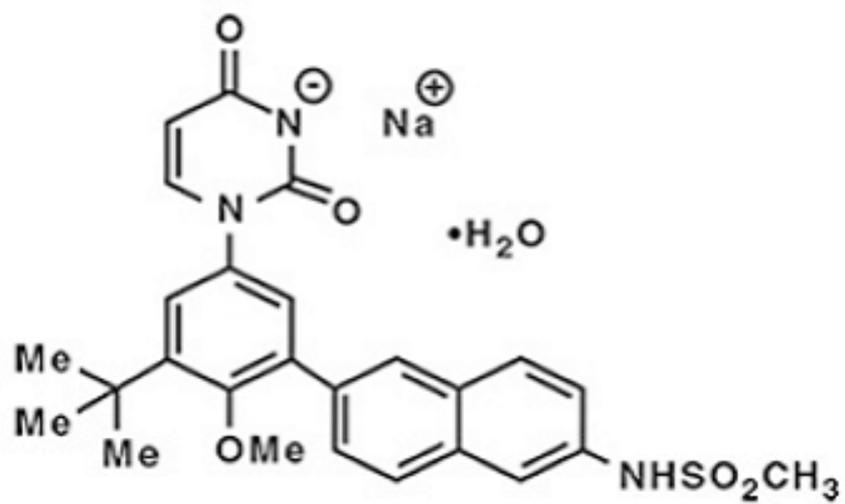


Figure 20 :Structure chimique du dasabuvir :  $C_{26}H_{26}N_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$

### 2.2.5.3. Métabolisme et Pharmacologie

Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir sont absorbés après administration orale avec une Tmax moyenne d'environ 4 à 5 heures.

L'état d'équilibre de l'association est atteint après environ 12 jours d'administration.

Ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir doivent être administrés avec de la nourriture. La prise alimentaire a augmenté les expositions (ASC) de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir jusqu'à 82 %, 211 %, 49 % et 30%, respectivement et par rapport à l'état de jeûne.

	<b>Cmax (ng/ml) (% CV)</b>	<b>ASC (ng*hr/ml) (%CV)</b>
<b>Ombitasvir</b>	127 (31)	1420 (36)
<b>Paritaprévir</b>	1470 (87)	6990 (96)
<b>Ritonavir</b>	1600 (40)	9470 (41)
<b>Dasabuvir</b>	1030 (31)	6840 (31)

**Figure 21: Moyenne géométrique de Cmax, ASC pour de multiples doses d'Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (AbbVie) 150 mg/100 mg/25 mg une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains.**

L'ombitasvir, le paritaprévir, ritonavir et dasabuvir se lient très fortement aux protéines plasmatiques.

La demi-vie plasmatique moyenne de l'ombitasvir est d'environ 21 à 25 heures. L'ombitasvir est éliminé à 90 % dans les fèces et 2 % dans les urines.

La demi-vie plasmatique moyenne du paritaprévir est d'environ 5,5 heures. Il est éliminé à environ 88 % dans les fèces, et 8,8 % dans l'urine.

La demi-vie plasmatique moyenne du ritonavir est d'environ 4 heures. Il est éliminé à 86,4 % dans les fèces et 11,3 % dans l'urine.

La demi-vie plasmatique moyenne du dasabuvir est d'environ 6 heures.

Il est éliminé à 94 % dans les fèces et 2 % dans les urines.

#### **2.2.5.4. Population particulière : insuffisants rénaux**

Les variations des expositions à l'ombitasvir, au paritaprévir, ritonavir et au dasabuvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir n'est recommandé chez les patients infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

L'exposition à l'ombitasvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale. Les valeurs de C<sub>max</sub> pour le paritaprevir étaient comparables à celle des patients avec une fonction rénale normale, mais les valeurs de l'ASC étaient supérieures de 19 %, 33 % et 45 % chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les concentrations plasmatiques de ritonavir augmentaient lorsque la fonction rénale était diminuée : les valeurs de C<sub>max</sub> et de l'ASC étaient supérieures de 26 % à 42 %, supérieures de 48 % à 80 % et supérieures de 66 % à 144 % chez les patients atteints respectivement d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les valeurs de l'ASC du métabolite M1 du dasabuvir étaient inférieures respectivement de 6 %, 10 % et 13 %.

#### **2.2.5.5. Essais de phase 3 sur l'efficacité du traitement**

L'efficacité et la sécurité d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir AbbVie associé au dasabuvir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de six études cliniques randomisées de phase 3.

##### **- Études cliniques chez les adultes naïfs de traitement**

- SAPPHERE-I<sup>[47]</sup> a étudié 631 patients adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, sans cirrhose. Un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir était administré pendant 12 semaines, en association avec la ribavirine. Les patients randomisés dans le bras placebo ont reçu le placebo pendant 12 semaines, après lesquelles ils recevaient en ouvert ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir en association avec la ribavirine

pendant 12 semaines. La RVS était de 96,4% (95,7% pour le génotype 1a et 98% génotype 1b).

- PEARL-III<sup>[48]</sup> était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée menée chez 419 adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

Les taux de RVS12 étaient semblables entre les traitements ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sans ribavirine (100 %) et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ribavirine (99,5 %).

- PEARL-IV<sup>[48]</sup> : 305 patients naïfs de traitement de génotype 1a étaient randomisés selon un ratio 1:2 pour recevoir un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines. Le traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sans ribavirine (RVS: 90,2 %) n'était pas inférieur à celui par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ribavirine (97 %).

- **Études cliniques menées chez des adultes précédemment traités par peginterféron + ribavirine**

- SAPPHERE-II<sup>[49]</sup> est une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 394 patients atteints d'une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas atteint de RVS lors d'un précédent traitement par pegIFN/RBV. Un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir en association à la ribavirine a été administré pendant 12 semaines. La RVS globale était de 96,3% (96% pour le génotype 1a et 96,7 % pour le 1b).

- PEARL-III<sup>[50]</sup> était une étude randomisée, multicentrique internationale, en ouvert menée chez 179 adultes atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un précédent traitement par pegIFN/RBV. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour

recevoir un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines. Dans cette étude, le taux de RVS12 était comparable pour ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sans ribavirine (100 %) et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ribavirine (97,7 %).

#### **- Étude clinique chez les patients avec cirrhose compensée**

- TURQUOISE-II<sup>[51]</sup> concerne les patients de génotype 1, naïfs de traitement ou précédemment traités par peginterféron + ribavirine avec cirrhose compensée. Un traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir en association avec la ribavirine était administré pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 91,8 % dans le groupe 12 semaines et 95,9 % dans le groupe 24 semaines.

#### **- Étude clinique chez des patients avec une co-infection par un VHC de génotype 1 et le VIH-1**

- Dans l'étude TURQUOISE-I<sup>[52]</sup>, la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 ou 24 semaines par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec dasabuvir et ribavirine ont été évaluées chez 63 patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 et infectés par le VIH-1. Les taux de RVS12 chez les patients co-infectés par le VHC/VIH-1 ont concordé avec ceux observés dans les études de phase 3 chez les patients mono-infectés par le VHC (93,5% dans le bras 12 semaines et 90,6% dans le bras 24 semaines).

#### **- Étude clinique chez des patients transplantés hépatiques avec une infection par un VHC de génotype 1**

Dans l'étude CORAL-I<sup>[53]</sup>, la sécurité et l'efficacité d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec le dasabuvir et de la ribavirine pendant 24 semaines ont été étudiées chez 34 patients infectés par un VHC de génotype 1 et ayant reçu une transplantation hépatique au moins 12 mois avant l'inclusion . 97,1 % ont atteint une RVS12 (96,6 % génotype 1a et 100 % génotype 1b).

#### **- Étude clinique chez des patients infectés par le génotype 4 de l'hépatite C chronique**

- PEARL- I<sup>[54]</sup> est menée chez 135 patients de génotype 4, sans cirrhose, naïfs de

traitement ou précédemment traités par peginterféron + ribavirine.

Les patients naïfs de traitement étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par ombitasvir, paritaprévir et ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines. Les patients préalablement traités par pegIFN/RBV ont reçu l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines.

Chez les patients naïfs de traitement la RVS dans le groupe traité par RBV était de 100 % et 90,9 % sans RBV. Dans le groupe pré-traité, la RVS était de 100 %.

#### **2.2.5.6. Effets indésirables**

La plupart des effets indésirables ont été de sévérité de grade 1 avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et les schémas contenant le dasabuvir. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2 %.

1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations ayant été de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir. Les élévations de l'ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement.

#### **2.2.6. Principale limite des traitements DAAs : leurs coûts**

Les spécialistes n'ont pas hésité à parler de "révolution thérapeutique", d'autant plus que contrairement aux autres médicaments de référence, le sofosbuvir n'a quasiment pas d'effets secondaires avec une efficacité de plus de 90 %. A priori

ce médicament a toutes les qualités, le seul problème reste son prix : il faut compter environ 41000 euros par patient soit autant qu'une greffe de foie.

C'est le médicament le plus cher de l'histoire de l'assurance maladie. Soigner tous les patients qui en auraient besoin coûterait 5 milliards à l'assurance maladie d'où le rationnement inédit. On estime que d'ici 2016, 60000 patients devraient bénéficier de ce traitement remboursé à 100% par la sécurité sociale soit un coût de 2,46 milliards d'euros pour la sécurité sociale.

### **3. VHC et rein**

#### **3.1. Un lien étroit**

##### **3.1.1. La cryoglobulinémie mixte**

La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) représente la plus fréquente des manifestations extra-hépatiques associées au VHC. Les CM sont des complexes immuns circulants qui précipitent à froid et se résolubilisent lors du réchauffement. Elles sont définies par leur typage immunochimique: type I (immunoglobulines monoclonales), type II (immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales (IgM monoclonale anti-IgG)) et type III (immunoglobulines polyclonales IgM polyclonales anti-IgG). Seules les CM de type II (20-65 %) et III (35-80 %) sont associées à l'infection par le VHC. [55]

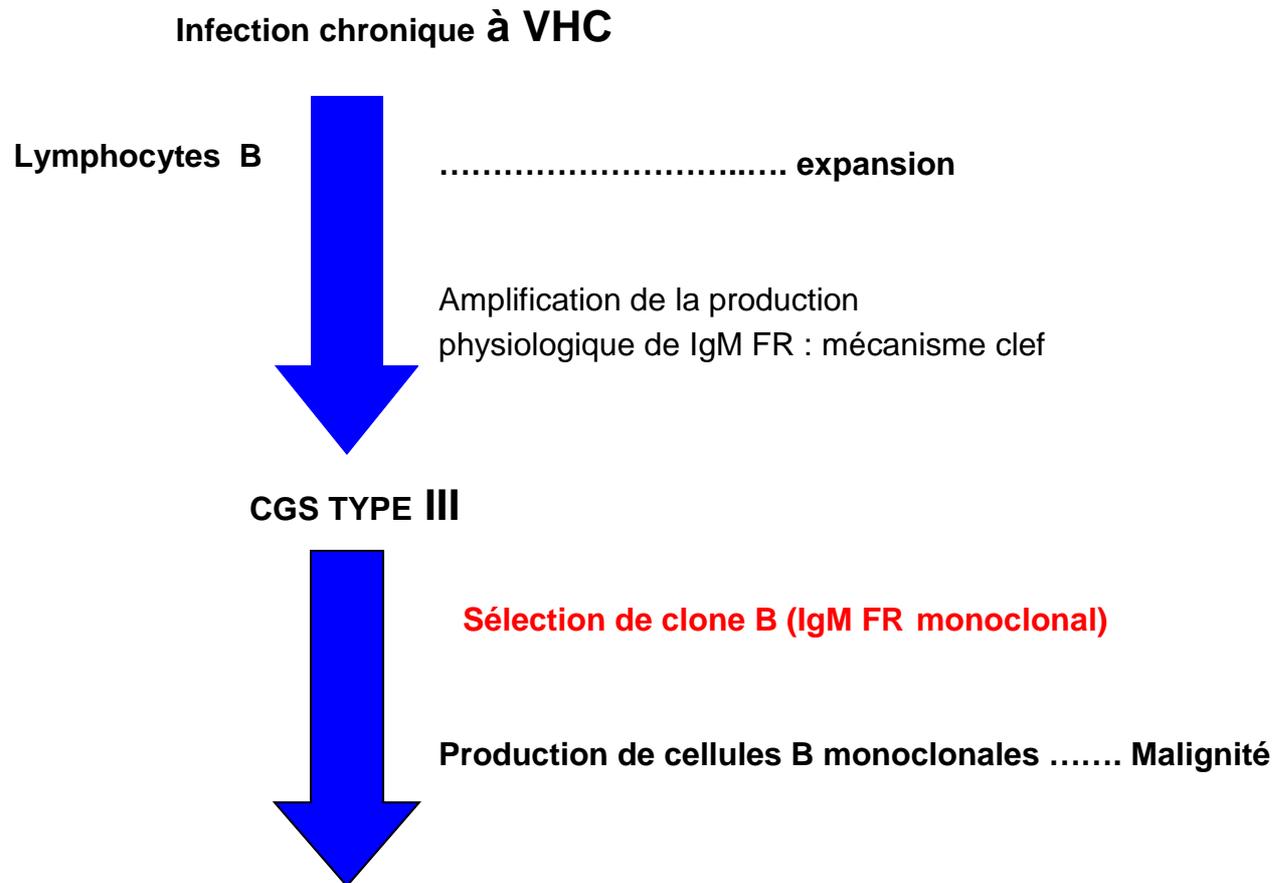
##### **3.1.1.1. Hypothèses pathogéniques : rôle du lymphocyte B**

Une infection chronique induit une réponse immunitaire B anormale et excessive par stimulation des lymphocytes B (activation polyclonale des Igs).

L'immunité humorale est à l'origine de la production d'anticorps anti-VHC et d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM FR) polyclonales par les lymphocytes B, associées au sein du complexe immun que forme la cryoglobuline (type 3). Au sein du complexe sont retrouvés les Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC.

Lorsque les IgM FR deviennent monoclonales ceci conduit à une cryoglobulinémie mixte (type 2). L'étape suivante est une modification chromosomique (trisomie 3, translocation BCL 2 ...) conduisant à un lymphome de

bas grade puis lymphome de haut grade généralement de la zone marginale.



**Figure 22 : Schématisation des étapes conduisant l'infection chronique du VHC à la production de cellules B monoclonales.**

### **3.1.1.2. VHC et cryoglobulinémie : un lien épidémiologique**

D'un côté, 55 à 95 % des patients avec une CM symptomatique présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum, et la grande majorité d'entre eux possède de l'ARN viral dans le sérum et dans le cryoprécipité. Réciproquement, le suivi prospectif de cohortes de patients infectés par le VHC a montré la présence d'une CM chez 36 à 55 % d'entre eux.<sup>[56][57][58][59]</sup>

### 3.1.1.3. Manifestations cliniques

La majorité des patients ayant une CM reste cliniquement asymptomatique, mais un quart peut présenter des symptômes dont le substratum anatomique est une vascularite des petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules).

Les manifestations cliniques du syndrome de cryoglobulinémie mixte sont historiquement caractérisées par la triade clinique purpura-arthralgies-asthénie (anciennement appelée syndrome de cryoglobulinémie mixte essentielle).

De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant en particulier le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice et plus rarement mono-neuropathie multiple sensitive ou sensitivomotrice), les reins (glomérulonéphrite membrano-proliférative), voire le système nerveux central (vascularite cérébrale).

Parmi les différents types de néphropathies glomérulaires chroniques décrits au cours de l'infection par le VHC, les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont de loin les plus fréquentes. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative, d'évolution chronique, entrecoupée d'épisodes aigus. Cette néphropathie présente quelques particularités : infiltration intra-glomérulaire par des lymphocytes, thrombi endoluminaux dus à la précipitation de la cryoglobuline, vascularite intra-rénale. Cette glomérulonéphrite membrano-proliférative est associée dans 80 à 90% des cas à une CM de type II IgM kappa, qui peut apparaître en cours d'évolution.<sup>[60]</sup>

Au niveau clinique ceci se manifeste par une protéinurie qui évolue vers un syndrome néphrotique puis une insuffisance rénale.

### 3.1.1.4. Traitements de la cryoglobulinémie liée au VHC

La rémission clinique de la vascularite est corrélée à la réponse virologique.

#### Historique

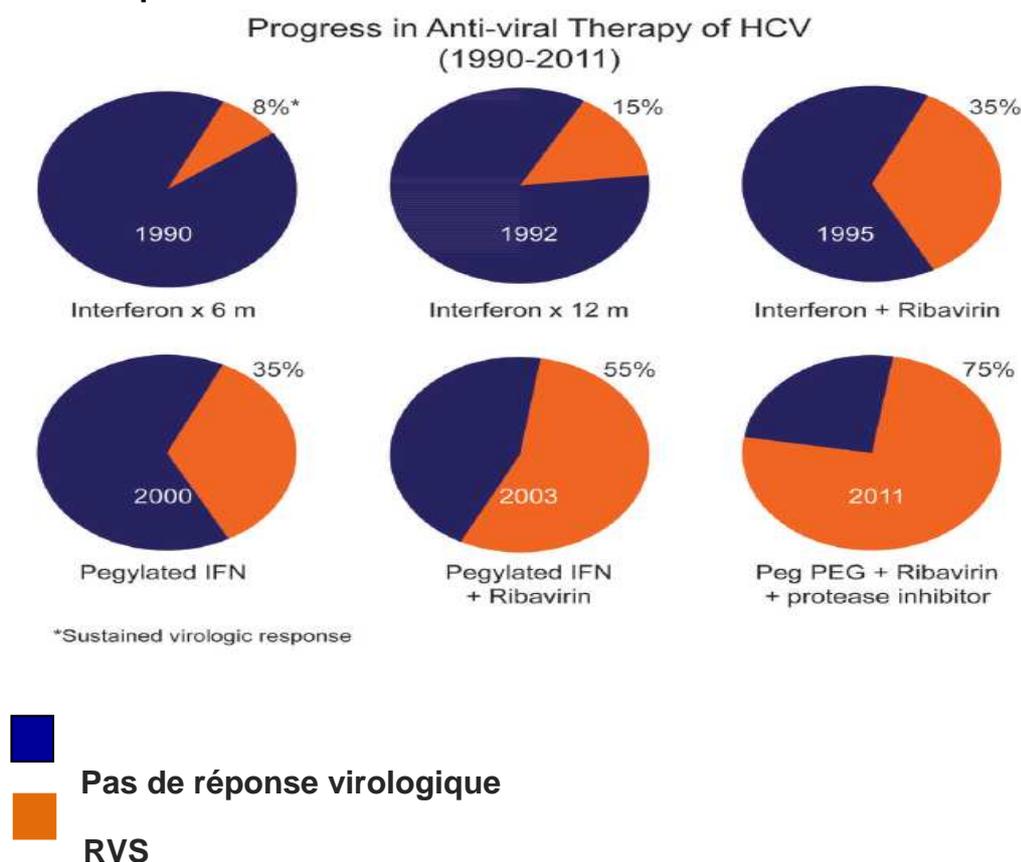
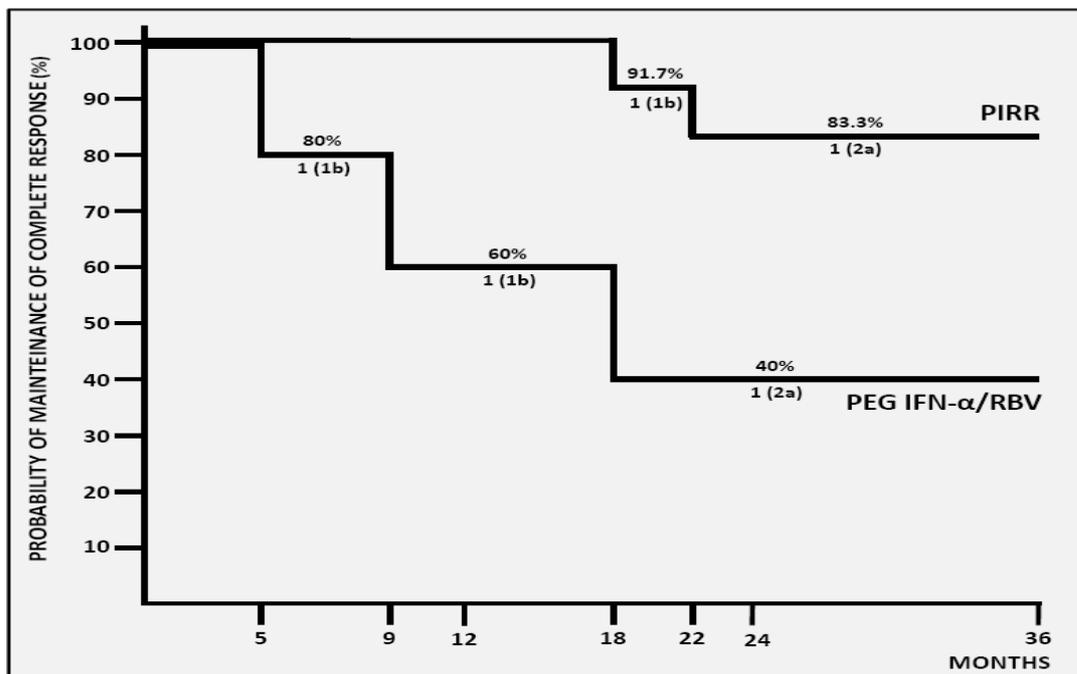


Figure 23: Schématisation de la réponse virologique soutenue obtenue avec la progression de la thérapeutique anti-virale C. [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68]

#### 3.1.1.4.1. Principe du traitement

La cryoglobulinémie liée au VHC est une maladie à double face : maladie virale avec son corollaire traitement anti-viral et maladie immunologique avec son corollaire le traitement immunomodulateur (chef de file rituximab). L'association des antiviraux (expérience du peg/ribavirine) aux immunomodulateurs par rituximab limite les risques de rechute des symptômes de la cryoglobulinémie et notamment de l'atteinte rénale.



#### PIRR :PEG IFN/RBV+RITUXIMAB

**Figure 24 : Probabilité de maintien d'une réponse virologique complète (%) chez les patients VHC atteint d'une cryoglobulinémie mixte dans le groupe de traitement par pegIFN,ribavirine et rituximab comparativement au groupe traité par pegIFN,ribavirine. [69]**

La réponse complète virologique et immunologique était obtenue dans 54,5% dans le groupe rituximab/peg/RBV et 33,3% dans le groupe peg/RBV ( $p < 0,05$ ). La clairance de l'ARN viral ainsi que la conversion des cellules B monoclonales en polyclonales étaient significativement supérieures dans le premier groupe.

La probabilité de maintenir une réponse complète au 36<sup>ème</sup> mois était deux fois plus élevée sous pegIFN /RBV et rituximab que sous pegIFN/RBV seul. [69]

Parameters	All	PegIFN $\alpha$ - ribavirin	RTX-PegIFN $\alpha$ -ribavirin	<i>P</i>
	n=93	n=55	n=38	
<b>Time clinical response,</b> months	<b>6.8 <math>\pm</math> 4.7</b>	<b>8.4 <math>\pm</math> 4.7</b>	<b>5.4 <math>\pm</math> 4.0</b>	0.004
<b>Clinical response</b>				
<b>CR (viro.)</b>	<b>68 (73.1)</b>	<b>40 (72.7)</b>	<b>28 (73.7)</b>	0.98
PR	22 (23.6)	13 (23.6)	9 (23.7)	
NR	3 (3.2)	2 (3.6)	1 (2.6)	
Relapse	17 (18.3)	10 (18.1)	7 (18.4)	
<b>Immunological response</b>				
<b>CR</b>	<b>49 (52.7)</b>	<b>24 (43.6)</b>	<b>26 (68.4)</b>	0.001
PR	35 (37.6)	25 (45.4)	10 (26.3)	
NR	8 (8.6)	6 (10.9)	2 (5.2)	
Relapse	17 (18.3)	10 (18.1)	7 (18.4)	
<b>Virological response</b>				
<b>SVR</b>	<b>55 (59.1)</b>	<b>33 (60)</b>	<b>22 (57.9)</b>	0.94
NR	38 (40.8)	22 (40)	16 (42.1)	
<b>Death</b>	<b>5 (5.4)</b>	<b>2 (3.6)</b>	<b>3 (7.9)</b>	0.70
Cirrhosis	1 (1.1)	–	1 (2.6)	
Liver carcinoma	3 (3.2)	2 (3.6)	1 (2.6)	
Unknown	1 (1.1)	–	1 (2.6)	

**Tableau 1 : Réponse clinique, virologique, immunologique, décès dans le groupe traité par rituximab/pegIFN/RBV comparativement au groupe traité par pegIFN /RBV. [70]**

L'étude de Sadoun (Blood 2010) montre que l'association antiviraux et immunomodulateur permet d'augmenter de façon significative la durée de réponse clinique ainsi que la réponse immunologique par rapport à un traitement antiviral seul. [70]

### 3.1.1.4.2. Place des DAAs ?

Une seule expérience publiée sous forme d'abstract étudie l'association Sofosbuvir/Ribavirine dans les vascularites cryoglobulinémiques montrant à la fois une bonne réponse clinique complète (87,5 %) et virologique (91,7%).[71]

	Réponse clinique		Réponse virologique
	complète	partielle	ARN <12UI/mL viral
<b>Durant trt (n=24)</b>			
À semaine 4	6	1	1
À semaine 8	4		19
À semaine 12	7	2	2
À semaine 16	3		
À semaine 20	1		
<b>À semaine 24</b>	<b>21/24 (87.5%)</b>	<b>2/24 (8.3%)*</b>	<b>22/24 (91.7%)</b>
<b>Après fin de trt</b>			
<b>À semaine 12</b>	<b>20/23 (86.9%)*</b>		<b>17/23 (74%) †</b>
Echec viral			2
Rechute	2		4

**Tableau 2 : Taux de réponse clinique et virologique de l'association sofosbuvir/ribavirine dans les vascularites cryoglobulinémiques.**

La puissance des antiviraux va les placer en première ligne de traitement de la CM liée au VHC sauf en cas d'atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic vital (nécessitant l'adjonction d'un immuno-modulateur puissant et/ou de plasmaphérèses).

### **3.1.1.4.3. Stratégies thérapeutiques des atteintes rénales**

Ainsi, par analogie avec l'expérience du traitement par peginterféron/ribavirine.

#### **3.1.1.4.3.1. Dans les vascularites associées à une insuffisance rénale modérée d'évolution lente**

Un traitement antiviral seul peut être préconisé avec de préférence l'utilisation des DAAs.<sup>[69] [72]</sup>

#### **3.1.1.4.3.2. Traitement de la GNMP associée au VHC avec insuffisance rénale rapidement progressive et/ou syndrome néphrotique**

Un traitement par rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 associé aux antiviraux est préconisé (+/- bolus de corticoïdes +/- Plasmaphérèses dans la phase aiguë).

Le rituximab est aussi efficace que le cyclophosphamide mais mieux toléré, donc le rituximab est privilégié dans cette prise en charge thérapeutique.

De futures études avec les nouveaux DAAs doivent être menées pour établir définitivement une stratégie thérapeutique.

### **3.1.2. VHC et évolution des maladies rénales**

#### **3.1.2.1. L'hépatite C augmente la prévalence et l'incidence de l'IRC**

##### **3.1.2.1.1. L'hépatite C augmente la prévalence de l'IRC**

Dans une métaanalyse récente, Park et al montrent que les patients atteints d'HCC ont un risque de 23 % plus élevé de présenter une IRC que les patients non infectés (RR = 1.23; 95 % CI: 1.12-1.34) sans impact de l'origine géographique dans l'analyse stratifiée, sans différence entre les études de cohortes et les études transversales.<sup>[73]</sup>

### **3.1.2.1.2. L'hépatite C augmente l'incidence de l'IRC**

Dans une étude de cohorte nationale américaine représentative de la population, 100,518 vétérans HCV+ et 920,531 HCV- avec un DFG calculé initial normal ont été suivis. L'infection HCV était associée à une incidence de 15 % plus élevée de diminution de la fonction rénale (HR ajusté 1.15, 95 % CI 1.12-1.17), et une incidence de 98 % plus élevée d'IRT (HR ajusté 1.98, 95 % CI 1.81-2.16).<sup>[74]</sup>

### **3.1.2.1.3. Recommandations KDIGO**

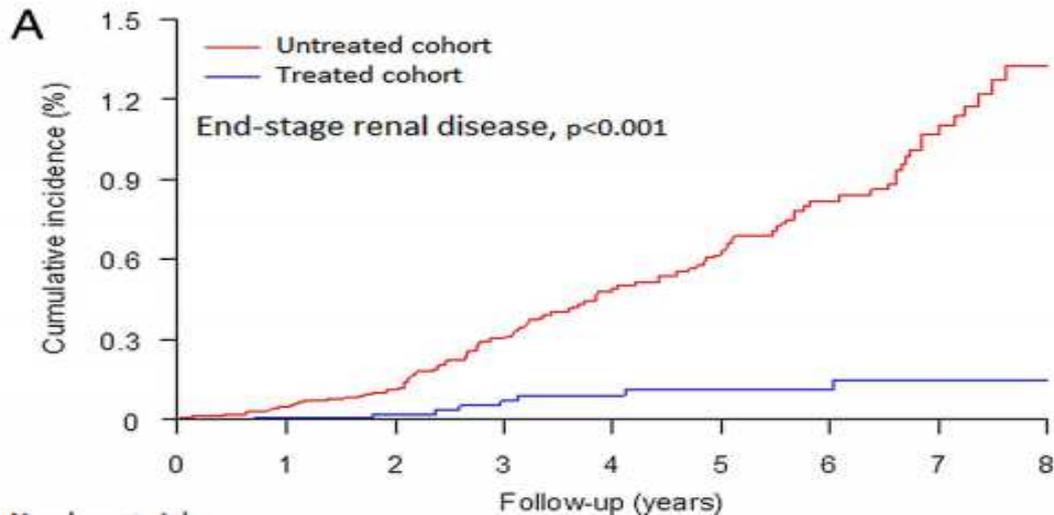
Chez les patients séropositifs pour le VHC, la mesure annuelle du DFG, de la protéinurie et la recherche d'hématurie microscopique sont recommandées.<sup>[75]</sup>

### **3.1.2.2. L'hépatite virale C augmente la mortalité rénale et cardiovasculaire**

Dans une cohorte Taïwanaise récente de 23 820 adultes, dont 1095 anti-VHC positifs et 760 (69 %) virémiques, les auteurs montrent que les personnes HCV+ et virémiques ont un risque relatif 3 fois plus élevé de décéder d'une pathologie rénale que les patients séronégatifs.<sup>[11]</sup>

### **3.1.2.3. L'incidence cumulative de l'ESRD diminue avec le traitement du VHC**

Dans une étude de cohorte Taïwanaise de 293 480 patients VHC, l'incidence cumulative à 8 ans de l'IRT entre les patients traités et les patients non traités pour le virus C était de 0.15% vs 1.32 % (( $p < 0.001$ ) respectivement. <sup>[18]</sup>



**Figure 25 : Incidence cumulative à 8 ans d'insuffisance rénale terminale entre les patients traités et les patients non traités pour le virus C.**

### **3.1.2.4. Particularités de l'histoire naturelle du VHC chez le dialysé et le transplanté**

#### **3.1.2.4.1. Présentation de l'HCC chez le dialysé**

Chez les patients dialysés, les transaminases sont souvent normales <sup>[76]</sup>, la charge virale faible <sup>[77]</sup>, la fibrose hépatique souvent modérée.<sup>[78][79]</sup> avec 80% des patients F0/1 selon METAVIR, 20 % de patients F2, 6 % F3, et seulement 4 % F4 .<sup>[80]</sup>

Selon les recommandations KDIGO seuls les patients dialysés ayant une cirrhose décompensée devrait bénéficier d'une double transplantation foie/rein.

#### **3.1.2.4.2. Prévalence du VHC chez les hémodialysés et les transplantés**

Dans la population dialysée aujourd'hui, la contamination est essentiellement nosocomiale : non respect des règles d'hygiène, surfaces et mains des personnels soignants contaminées et usage des flacons multi-doses. Il n'y a pratiquement plus de contamination transfusionnelle du fait de l'utilisation de l'EPO.

Dans une enquête multicentrique française sur 4718 patients hémodialysés, une prévalence de 7,6 % a pu être déterminée. <sup>[81]</sup>

Dans la population transplantée, dans les pays industrialisés, la prévalence du VHC est de moins de 10 %.<sup>[82]</sup>

Table 1 Baseline characteristics of studies included in the analysis

Authors	Reference year	Country	Patients, n	Anti-HCV positive, n
Pereira B., <i>et al.</i> (study 1)	1997	USA	103	21 (22.8%)
Pereira B., <i>et al.</i> (study 2)	1997	USA	103	23 (22.3%)
Legendre C., <i>et al.</i>	1998	France	499	112 (22.4%)
Batty D., <i>et al.</i>	2001	USA	28 692	1624 (5.7%)
Breitenfeldt M., <i>et al.</i>	2002	Germany	927	160 (17.2%)
Forman J., <i>et al.</i>	2004	USA	354	26 (7.3%)
Mahmoud I., <i>et al.</i>	2004	Egypt	133	80 (60.1%)
Bruchfeld A., <i>et al.</i>	2004	Sweden	571	51 (8.9%)
Aroldi A., <i>et al.</i>	2005	Italy	541	244 (45.1%)
Mitwalli A., <i>et al.</i>	2006	Saudi Arabia	448	286 (63.8%)
Einollahi B., <i>et al.</i>	2007	Iran	3028	NA
Ingsathit A., <i>et al.</i>	2007	Thailand	346	22 (6.3%)
Luan F., <i>et al.</i>	2008	USA	79 337	3708 (4.7%)
Gentil M., <i>et al.</i>	2009	Spain	3861	232 (6.7%)
Rodruejo E., <i>et al.</i>	2010	Argentina	542	180 (33.2%)
Morales J., <i>et al.</i>	2010	Spain	4304	587 (13.6%)
Scott D., <i>et al.</i>	2010	Australia, NZ	7572	140 (1.8%)
Singh N., <i>et al.</i>	2012	USA	2169	154 (7.1%)

Tableau 3 : Méta-analyse des études observationnelles dans les pays industrialisés de la prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients transplantés rénaux.

### 3.1.2.4.3. La présence du VHC diminue la survie du dialysé

7 études intéressant 11 589 patients dialysés ont montré que le RR ajusté de décès chez les patients VHC vs non VHC (toutes causes confondues) était de 1.34 avec IC à 95% de 1.13–1.59. Les décès sont liés à 3 causes : hépatique, infectieuse et cardio-vasculaire.

Le virus C est clairement un facteur indépendant de décès de cause CV dans cette population.<sup>[83]</sup>

Kalantar et al ont montré que le HR de mortalité cardio-vasculaire était de 1.43 (95% CI, 1.0–2.06; P < 0.05) chez les patients VHC après ajustement aux autres co-variables. [84]

#### **3.1.2.4.4. La présence du VHC diminue la survie du transplanté**

L'étude de Bruchfeld et la métaanalyse de Fabrizi ont montré que le PR de décès était de 1.79 (1.57 - 2.03) chez les patients HCV+ versus HCV- transplantés rénaux. [85][86]

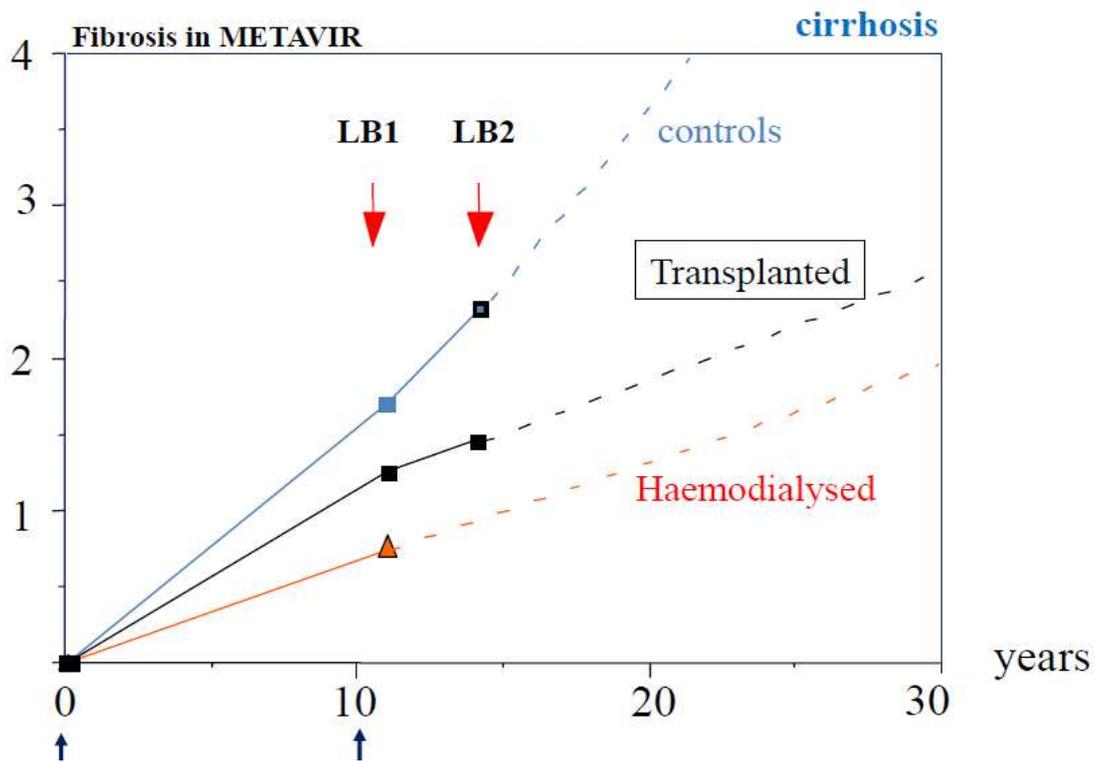
#### **3.1.2.4.5. La présence du VHC diminue la survie du greffon**

Dans la métaanalyse de Fabrizi, le RR ajusté de perte du greffon est de 1.56 (1.35 - 1.8) chez les patients HCV+ vs HCV- transplantés rénaux. Les causes principales de rejet étaient : le rejet aigu, la glomérulonéphrite induite par le VHC (GMNP (20 - 30 % des cas) et GN membraneuses (3 - 7 % des cas), GN de novo liées au VHC.

Les mécanismes des lésions glomérulaires semblent plus en lien avec la réponse immune qu'avec un effet direct du virus sur le rein. [86]

#### **3.1.2.4.6. La fibrose hépatique chez l'hémodialysé et le transplanté rénal**

Chez l'hémodialysé, le taux annuel de progression de la fibrose est significativement plus faible (P=0.03) que chez les patients transplantés (0.067; 95 % IC : 0.05, 0.18) et que chez les patients sans pathologie rénale (0.20; 95% IC : 0.13, 0.26), [78]



**Figure 26 : Progression (en années) de la fibrose hépatique (score Métavir) chez les patients hémodialysés et transplantés rénaux par rapport au groupe contrôle.**

La majorité des études font état de l'absence d'impact voire d'une régression des lésions en post-transplantation rénale. Tableau ci-dessous.<sup>[80]</sup>

Table 1 Progression of liver fibrosis (METAVIR score) in transplant, dialysis, non-transplant and non-dialysis patients.

Study	Transplant patients (Metavir unit/year)	Dialysis patients (Metavir unit/year)	No-transplant, no-dialysis patients (Metavir unit/year)
Zylberberg et al. [55]	0.26 ± 0.35* (n=28)	-	0.05 ± 0.21 (n=28)
Alric et al. [16]	0.067 (-0.05-0.18) (n=30)	-	0.2 (0.13-0.26) (n=30)
Kamar et al. [56]	0.09 ± 0.03 (n=51)	-	-
Roth et al. [17]	0.04 ± 0.26** (n=31)	0.28 ± 0.64 (n=13)	-

\* P < 0.05.

\*\* P = 0.08.

**Tableau 4 : Méta-analyse des études sur la progression de la fibrose (Métavir score) chez les patients transplantés, dialysés et groupe contrôle. D'après Kamar et al., 2013.**

Au total, l'ensemble de ces données épidémiologiques permettent d'orienter vers un traitement antiviral précoce chez le patient hémodialysé n'ayant pas de

perspective de greffe et ceci quelque soit le stade de fibrose mais aussi en post-transplantation rénale, le VHC diminuant à la fois la survie du greffon et du transplanté.

### **3.2. Toxicité rénale des traitements anti-VHC**

#### **3.2.1. IFN**

L'insuffisance rénale au cours d'un traitement par l'interféron est rare. La biopsie rénale confirme l'effet toxique du médicament en montrant dans la majorité des cas une atteinte tubulo-interstitielle. Cette insuffisance rénale est en général réversible. L'éventualité d'un tel risque impose une surveillance étroite de la fonction rénale quand l'interféron est administré.

Environ 15 à 20 % des patients traités par les interférons développent une protéinurie d'origine médicamenteuse ; dans de rares cas, cette protéinurie peut être d'allure néphrotique. <sup>[87]</sup>.

En fait la protéinurie est le symptôme le plus fréquemment retrouvé et elle est généralement minime ne dépassant pas 1 g/24 heures. <sup>[88][89]</sup>

Une altération de la fonction rénale peut également être observée et s'inscrire dans le cadre d'une glomérulonéphrite de novo (lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale, glomérulonéphrite extra-membraneuse), d'une aggravation d'une glomérulopathie associée à l'hépatite C, d'une nécrose tubulaire aiguë d'une néphropathie interstitielle ou d'une microangiopathie thrombotique (en règle, dans le cadre du traitement d'un cancer, très rare chez les patients traités pour une hépatite virale). <sup>[90][91][92] [93][94][95][96] [97]</sup>.

L'atteinte tubulaire, quand elle est prédominante est objectivée par une augmentation de l'excrétion urinaire de protides et d'enzymes urinaires. <sup>[98]</sup>.

L'atteinte rénale a été rapportée pour des doses allant de trois millions d'unités (MU) trois fois par semaine à 10 MU/j.

Dans le cadre de l'utilisation des interférons dans le traitement des hépatites B et C, il n'y a pas de corrélation entre la survenue d'une atteinte rénale et le type d'interféron, la voie d'administration, la posologie, la durée du traitement et le terrain.

De plus la durée du traitement et le rôle d'un effet cumulatif du médicament ne sont pas évidents puisque l'on a rapporté l'apparition de l'atteinte rénale quatre jours après le début du traitement pour un cas et dix ans après pour un autre cas.<sup>[90][95][99]</sup>

En revanche, l'interféron a été utilisé avec succès pour traiter un cas de glomérulonéphrite extramembraneuse, deux cas de glomérulonéphrites à dépôts d'immunoglobulines (Ig) A et deux cas de glomérulonéphrite membranoproliférative. Cependant, il est impossible de conclure sur le rôle bénéfique de l'interféron compte tenu du faible nombre de patients.<sup>[100]</sup>

Chez les patients transplantés rénaux, l'utilisation des interférons dans le traitement des hépatites peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë et est associée à une majoration du risque de rejet aigu et à une faible réponse virologique.<sup>[101][102][103]</sup>

La physiopathologie de cette atteinte rénale n'est pas bien connue. Gresser et coll., ainsi que Maroger et coll. ont démontré que l'administration quotidienne d'interféron à des souriceaux nouveau-nés entraîne une glomérulonéphrite sévère avec au microscope optique une sclérose glomérulaire et une atrophie tubulaire, au microscope électronique un épaissement de la lamina interna de la membrane basale glomérulaire et à l'immunofluorescence un dépôt d'IgG et de C3.<sup>[104][105]</sup>

### **3.2.2. IP de première génération**

Les études de phases III n'ont pas rapporté d'effet indésirable rénal grave hormis une possible élévation dans moins de 1 % des cas de la créatinémie.<sup>[106] [107] [31] [108]</sup>

Cependant dans le contexte des études, une sélection des patients était réalisée excluant des comorbidités fréquentes ou co-médications spécifiques. De plus, l'expérience numérique était limitée.

Dans le cadre de l'étude non interventionnelle PAN - qui inclut les patients VHC traités par peginterféron alfa-2a ribavirine avec ou sans télaprévir ou bocéprévir, Mauss et al. ont évalué le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) de patients avec VHC de génotype 1 qui ont reçu au moins 12 semaines de traitement.<sup>[109]</sup>

Une diminution du DFG en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, était plus fréquente chez les patients traités par télaprévir (6,6 %) ou bocéprévir (4,7 %) que ceux qui ont reçu la bithérapie peginterféron/ribavirine seule (0,9 %) (p < 0.05). L'analyse multivariée a indiqué une association entre cette baisse du DFG et l'âge avancé (P < 0.001), une créatininémie de référence élevée (p < 0.001), la prise de télaprévir ou de bocéprévir (p<.01) et la présence d'une hypertension artérielle (p < 0.05).

Dans cette grande cohorte une proportion substantielle de patients présentait des facteurs de risque d'atteinte rénale comme l'âge avancé, l'hypertension artérielle ou le diabète sucré.

Toutes ces variables ont été associées à une diminution marquée de l'eGFR à moins de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au moins en analyse univariée. En outre, le traitement par télaprévir ou bocéprévir était un facteur de risque supplémentaire dans l'analyse de régression logistique univariée et multivariée. Environ 5 % des patients prenant une triple thérapie anti-VHC avec bocéprévir ou télaprévir ont eu une insuffisance rénale de stade 3. Concernant la prise de télaprévir, on a pu démontrer l'existence d'un effet réversible dans la grande majorité des patients. L'amélioration de la fonction rénale après l'arrêt de l'inhibiteur de protéase du VHC plaide fortement en faveur d'une relation causale. <sup>[109]</sup>

Sur un plan physiopathologique, cette diminution rapide et réversible de la clairance de la créatinine pourrait correspondre à une anomalie bénigne liée à une compétition au niveau du transporteur tubulaire de la créatinine (OCT2 : Organic Cation Transporter 2) et du télaprévir régressif après l'arrêt du traitement. <sup>[110][111]</sup>

Plusieurs études cliniques ont depuis été menées. Notre équipe a analysé rétrospectivement la filtration glomérulaire de 101 patients porteurs d'une hépatite C de génotype 1, recevant soit une trithérapie associant interféron pégylé/ribavirine, télaprévir (36 patients) ou bocéprévir (26 patients), soit une bithérapie seule (39 patients). Les patients recevant du télaprévir présentaient une diminution significative du taux de filtration glomérulaire, qui revenait ensuite à la ligne de base après l'arrêt du télaprévir. Le nadir du DFG (observé à la semaine 8) dépendait principalement du DFG initial.

Deux autres études françaises ont retrouvé par la suite des éléments identiques sur la baisse réversible de la créatininémie <sup>[112]</sup> même si un rôle potentiellement néphrotoxique du bocéprévir était soulevé dans l'une d'entre elles <sup>[113]</sup>.

La prise des inhibiteurs de protéase de première génération a été également étudiée chez les patients dialysés <sup>[114]</sup>, non-répondeurs à une bithérapie interféron pégylé-ribavirine, avec une réponse virologique chez 3 des 4 patients traités et une bonne tolérance.

Ainsi, une variation initiale de la clairance de moins de 20 % sous TPV ne correspond-elle vraisemblablement pas à une altération vraie du débit de filtration glomérulaire (DFG) mais à une compétition du télaprévir avec la créatinine au niveau de ses transporteurs tubulaires.

Cependant, il est important de souligner que plusieurs cas de toxicité directe attribuée aux inhibiteurs de protéase ont été rapportés, notamment un cas de glomérulonéphrite documenté histologiquement dans notre service. <sup>[115][116][117]</sup>

Ainsi, comme la toxicité rénale vraie peut survenir sous trithérapie (liée au peg-interféron et potentiellement aux IP de première génération), une surveillance rapprochée du DFG devrait être réalisée tout au long du traitement.

### **3.2.3. Quid des nouvelles molécules**

#### **3.2.3.1. Les données des phases III ne montrent pas d'alerte**

Peu de données sont disponibles concernant une éventuelle insuffisance rénale survenant sous DAAs.

Les études de phases 3 des différents traitements par antiviraux directs n'émettent pas d'alerte dans ce domaine.

Des recommandations d'emploi des nouvelles molécules ont été proposées par les différentes sociétés savantes. Parmi elles, les recommandations de l'AFEF 2015, les plus récentes et parmi les plus exhaustives, suggèrent que :

La fonction rénale doit être surveillée lors du traitement par sofosbuvir ( grade B) sans que cette donnée soit corroborée par des données conclusives disponibles dans la littérature.

On peut supposer comme nous l'avons souligné dans l'introduction que ce sont les données déposées aux différentes agences de pharmacovigilance qui ont généré cette recommandation ainsi que quelques données des études de la vraie vie exposées ci-dessous. Enfin la notion d'une élimination rénale majoritaire pour le sofosbuvir.

### **3.2.3.2. Les résultats de la vraie vie dans les populations fragiles**

Cependant quelques études récentes donnent une alerte sur ce sujet.

Dans les essais cliniques pré AMM, aucune alarme rénale n'a été enregistrée. La majorité intéressait des patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et présentant peu de comorbidités.

Cependant, l'élimination rénale du produit, l'analogie de structure avec des analogues nucléotidiques du VHB, les risques compétitifs avec d'autres drogues à élimination tubulaire ont amené à rester prudents.

La prescription du sofosbuvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale avec DFG inférieure à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En pratique cependant, une utilisation prudente en a été faite en réduisant la dose de moitié de façon quotidienne (sofosbuvir 200 mg/j).

Dans une étude récente, comparant 200mg/j et 400 mg 1 jour sur 2, la RVS était de 91 % vs 75 %.<sup>[118]</sup>

Les expériences dans les populations à risque rénal de l'association sofosbuvir anti-NS5a incitent à la prudence.

- Dans la cohorte CUPILT, s'intéressant au traitement par DAAs des transplantés hépatiques 37.1% des patients avaient une diminution de 25 % du DFG pendant ou

après traitement ; 10.9 % gardaient cette anomalie à la fin du suivi. L'existence d'une maladie rénale préalable, et le traitement pour une hépatite cholestatique fibrosante étaient les deux facteurs prédictifs indépendants de diminution du DFG. Les auteurs soulignent l'importance d'un suivi étroit de la fonction rénale dans cette population.

[119]

- Chez les patients coinfectés, en l'absence d'insuffisance rénale il n'y a pas de sur-risque rénal clairement décrit. Par contre, certains éléments doivent alerter : les risques de surdosage en ténofovir décrits avec l'association sofosbuvir/ledipasvir, augmentant la toxicité tubulaire du ténofovir. Dans notre expérience, nous avons observé un cas d'IRA régressive survenue chez un patient traité par emtriva-ténofovir pour son VIH et sofosbuvir daclatasvir pour son VHC sans surdosage clair au ténofovir au moment de l'épisode aigu.

- Chez les patients insuffisants rénaux :

Dans la cohorte TARGET, l'efficacité et la tolérance des associations thérapeutiques contenant du sofosbuvir (sofosbuvir/siméprévir avec ou sans ribavirine, avec ou sans peginterféron) chez les patients infectés par le VHC avec différents stades d'insuffisance rénale ont été observées. Les patients étaient répartis selon leur débit de filtration glomérulaire (dialyse et  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 30 à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 46 à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et plus de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Par rapport aux patients sans insuffisance rénale, les patients insuffisants rénaux avaient une détérioration de la fonction rénale (25 % si DFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 13 % si DFG entre 31 et 45, entre 1 et 2 % si DFG > à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et présentaient un haut risque d'IRA évalué 25 % si DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ces résultats suggèrent que les traitements à base de sofosbuvir sont utilisables chez les patients insuffisants rénaux sous réserve d'une surveillance rapprochée. [120]

**Table: Treatment regimen, safety and efficacy outcomes by baseline MDRD eOFR**

	eGFR ≤30 (n = 18)	eGFR 31–45 (n = 63)	eGFR 46–60 (n = 168)	eGFR >60 (n = 1,641)	p-value
<b>Treatment Regimen, %</b>					
SOF/PEG/RBV	6	6	9	20	<0.01
SOF/RBV	22	27	35	32	0.61
SOF/SMV	61	51	47	37	<0.01
SOF/SMV/RBV	11	16	10	11	0.57
<b>Common SOF Adverse Events (AE), %</b>					
Fatigue	19	37	33	35	0.58
Headache	6	17	12	18	0.22
Nausea	19	15	19	16	0.71
Anemia AE, %	31	28	23	15	<0.01
Required transfusion(s), %	13	9	1	2	<0.01
Received erythropoietin, %	0	11	8	3	<0.01
Reduction in RBV due to anemia, %	50	27	30	15	<0.01
RBV discontinuation, %	0	12	1	1	<0.01
Acute renal insufficiency <sup>a</sup> , %	25	13	2	1	<0.01
Renal or urinary system AE <sup>b</sup> , %	25	13	8	5	<0.01
Serious Adverse Event, %	19	24	5	6	<0.01
Early treatment discontinuation, %	9	8	4	4	0.23
due to AE, %	6	5	2	2	0.25
Death, %	6	0	1	0.6	0.11
SVR12 (n = 1,457), %	85 (11/13)	81 (30/37)	88 (108/123)	84 (1,075/1,284)	0.65

PEG, peg-interferon; SMV, simeprevir.

<sup>a</sup> Includes acute on chronic renal insufficiency. Outcome abstracted from treatment documentation.

<sup>b</sup> Includes acute renal failure, dysuria, hematuria, urinary retention and other similar renal/urinary problems.

**Tableau 5 : Efficacité et tolérance des associations thérapeutiques contenant du sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC en fonction des différents stades d'insuffisance rénale (MDRD). D'après la cohorte TARGET EASL 2015.**

### 3.2.3.3 : Expérience préliminaire chez les transplantés rénaux

15 patients transplantés rénaux traités par AVD ont vu leurs données colligées.

43 % étaient cirrhotiques. 9 patients ont reçu sofosbuvir associé au simeprevir, 3 sofosbuvir simeprevir et ribavirine, 2 sofosbuvir ribavirine et 1 sofosbuvir ledipasvir. La RVS12 était de 86 %.

Les éléments de tolérance rénale montrent :

- L'absence de variation des concentrations en inhibiteur de calcineurine,
- L'apparition d'une protéinurie expliquée par une néphropathie diabétique chez 2 patients, avec des lésions de rejet associé chez l'un des 2. <sup>[121]</sup>

Nous rappelons **une préférence pour sofosbuvir 200 mg/J plutôt que 400 mg/J en termes de RVS** (91 % vs. 75 %). [118]

- **Une Etude pilote a été menée chez 20 patients (Ruby 1)** naïfs non cirrhotiques de génotype 1 avec eGFR inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> traités par paritaprevir/r + ombitasvir + dasabuvir de 12 semaines avec (G1a) ou sans ribavirine (G1b). La ribavirine (200 mg) était donnée 4 heures avant la dialyse.

Les Evènements indésirables étaient fréquents chez les patients de G1a. avec arrêt de la ribavirine dans 8/13 cas dont 4/8 ont du recevoir de l'EPO.

La réponse virologique était de 100%. [122]

- **L'étude C SURFER a étudié l'association grazoprevir + elbasvir (association anti-protéase et anti-NS5a de deuxième génération :** molécules Merck actuellement en phase III) chez 235 patients insuffisants rénaux de génotype 1 naïfs de traitement ou en échec d'un traitement par PEG-RBV. Les patients étaient en insuffisance rénale de stade 4/5, certains patients étaient hémodialysés. [123]

Voici les caractéristiques des 235 patients :

- Hommes : 172
- Génotype 1a : 122
- Naïfs : 189
- Cirrhose : 14
- Diabète : 80
- Dialyse : 179
- Insuffisance rénale stade 5 : 191

On note une excellente tolérance au traitement :

- Taux d'hémoglobine le plus bas durant le traitement :  
24,3 % des patients avaient une hémoglobine comprise entre 8,5 et 10 g/dl et  
4,5 % inférieur à 8,5g/dl.

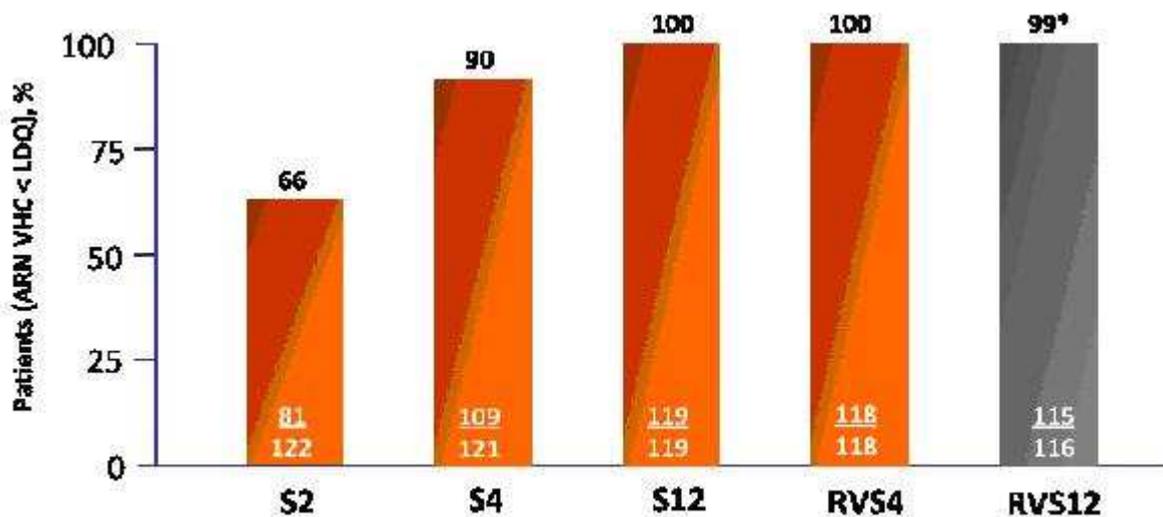


Figure 27 : Taux de réponse virologique de l'association grazoprevir + elbasvir chez des patients insuffisants rénaux de grade 4 ou 5 de génotype 1 naïfs de traitement ou en échec d'un traitement par Peg-RBV : C-SURFER.

#### 3.2.3.4. Les recommandations AFEF/EASL/ASLD chez l'insuffisant rénal

- L'AFEF souligne que les ajustements de dose des nouvelles molécules sont recommandés selon les critères suivants :
  - Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A).
  - Pour les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE).
- EASL fait des recommandations comparables.

#### 3.2.3.5. Expérience personnelle 2 : cas cliniques d'IRA dans le contexte d'une coprescription d'anti-VIH et d'anticalcineurines

Nous avons observé dans cette étude deux cas d'insuffisance rénale aiguë : les deux patients ont été exclus de l'analyse par manque de données concernant le suivi des marqueurs de toxicité tubulaire chez le premier patient et refus de suivi de

ces marqueurs pour le deuxième patient.

**- Le 1 er cas clinique : Mr L. 61 ans**

Ce patient, porteur d'une cirrhose mixte VHC de génotype 1a et éthylique sevrée dans un contexte de co-infection VIH a pour antécédents une cardiopathie ischémique, une pancréatite aiguë d'origine éthylique, une candidose et une méningite lymphocytaire liées au VIH.

Son traitement anti-VIH comprend : raltegravir (Isentress<sup>R</sup>)/ emtricitabine (Truvada<sup>R</sup>) /ritonavir (Norvir<sup>R</sup>) / darunavir (Prezista<sup>R</sup>). On note que plusieurs années avant alors qu'il était sous crixivan, il avait présenté une insuffisance rénale par cristallurie médicamenteuse avec précipitation dans les tubes collecteurs.

Le reste du traitement comprend Avlocardyl, Kardegic et Oxazépam (Seresta).

Un premier traitement par Interféron standard et ribavirine de son hépatite C s'était soldé par un échec, suivi d'un traitement par PEG interféron et ribavirine arrêté au bout de 3 mois du fait d'une anémie secondaire à la ribavirine révélant une coronaropathie.

Un traitement par sofosbuvir et daclatasvir a été mis en route le 19/12/14. La créatinémie de base était alors à 78 micromoles/L soit une clairance calculée à 88,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

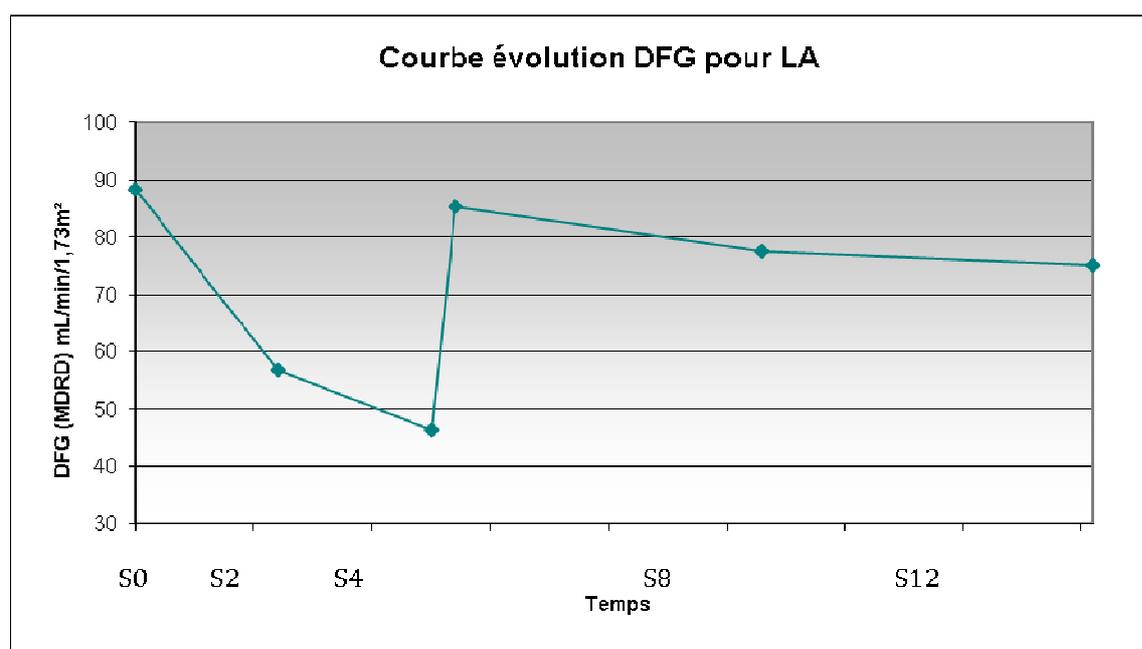
Le patient dégrade sa fonction rénale le 31 décembre 2015 soit environ à S2 de traitement : la créatinémie est à 114 micromoles/l avec une clairance calculée à 56,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A S4, la clairance est à 46,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le traitement anti-viral est alors arrêté.

On note par la suite assez rapidement une amélioration de la fonction rénale puisque le 15 janvier la créatinémie est à 80 micromoles/l et la clairance calculée à 85,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tableau 6 : Evolution de la clairance de la créatinine (MDRD) de Mr L.:**

	DATE	Clairance de la créatinine MDRD (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
S0	19/12/14	88,2
S2	31/12/14	56,7
S4	13/01/15	46,3
	15/01/15	85,3
S8	10/02/15	77,5
S12	10/03/15	75



**Figure 28 : Courbe représentant l'évolution de la clairance de la créatinine (MDRD) de Mr L. en fonction du temps.**

La protéinurie est à 0,065g/24H. Il n'y a pas d'hématurie microscopique.

L'échographie rénale retrouve des reins morphologiquement normaux sans obstacle visible.

Le TmPi/DFG est à 0,55 au nadir de la clairance et on ne note pas

d'hypophosphorémie (phosphore à 0,9mmol /L) ni de carence en vitamine D.

Le 15 janvier alors que le patient a récupéré une clairance calculée normale, le TMP/DFG est encore à 0,64 avec une EFAU un peu augmentée à 11,64%(>10%).

Ces éléments sont potentiellement en faveur d'une tubulopathie apparue à la faveur de l'introduction du traitement par sofosbuvir/daclatasvir.

Le dosage du ritonavir (Norvir) dans le sang est à 0,34 mg/l, ce qui correspond à la zone thérapeutique. Les dosages du sofosbuvir et du daclatasvir sont à des taux « thérapeutiques » également.

Le dosage du taux résiduel du ténofovir (Truvada) le 15 janvier est à 0,160 mg/L. Les relations concentrations-effets ne sont pas clairement établies.

Cependant une concentration supérieure à 0,16 mg/L serait un facteur prédictif de tubulopathie imputable au ténofovir.

L'insuffisance rénale chez ce patient pourrait être liée à une atteinte tubulaire par compétition de l'excrétion tubulaire entre sofosbuvir et ténofovir responsable d'une accumulation pathologique du ténofovir et/ou du sofosbuvir dans la cellule. On ne peut pas exclure non plus une toxicité propre du sofosbuvir sur la cellule tubulaire proximale par des mécanismes inconnus.

De plus dans la littérature, des élévations des concentrations de ténofovir été rapportées lors de la bithérapie sofosbuvir/lédipasvir. Les concentrations de ténofovir étaient de 1,3 à 2,6 fois la valeur de base. Il a été suggéré sans preuve une toxicité du lédipasvir, ces élévations de concentrations du ténofovir n'ayant pas été décrites avec l'association sofosbuvir daclatasvir mais le recul est insuffisant.

### **Le 2ème cas : Mr M. 74 ans**

Ce patient transplanté hépatique en 1992 pour cirrhose VHC génotype 2a a pour antécédents un diabète de type 2, une HTA et une paramyotonie de Von Eulenberg ainsi qu'une insuffisance rénale chronique modérée évoluant depuis 2005 avec une clairance de la créatinine de base autour de 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> attribuée à la prescription au long cours d'anticalcineurines.

Son traitement comporte du Neoral, Cellcept, Coversyl et Diamox.

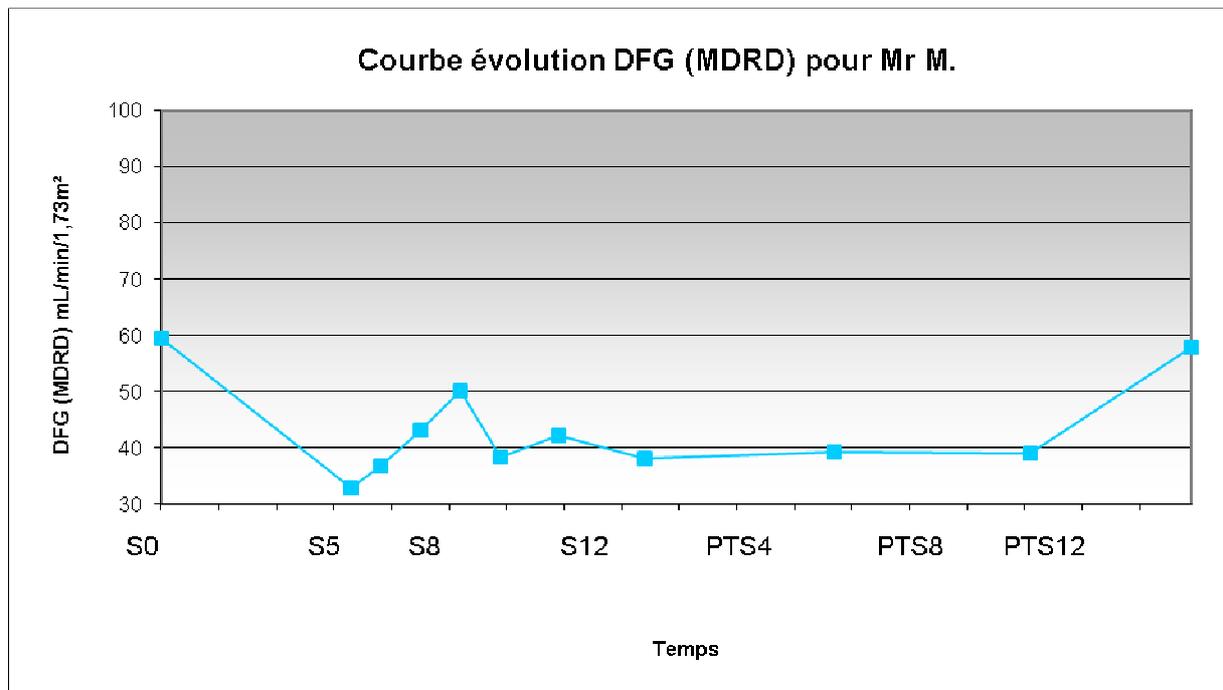
Un traitement antiviral C par sofosbuvir et ribavirine est débuté en novembre 2014

arrêté en décembre 2014 du fait d'une mauvaise tolérance hématologique en lien avec la ribavirine (anémie).

La ribavirine est donc remplacée par du daclatasvir 60 mg/J le 15 décembre. La clairance de la créatinine est alors à 59,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le 19 janvier la créatinémie est à 18,20 mg/L soit une clairance à 36,70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. L'attitude est de diminuer la posologie du daclatasvir à 30 mg /jour à partir du 20.01.15.

On note assez rapidement une amélioration de la fonction rénale : en février la clairance atteint 50,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (soit un retour à la clairance de base). Puis la clairance va se stabiliser à 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> jusqu'à la semaine 12 post- traitement. A partir de la semaine 24 post-traitement la clairance semble s'améliorer (59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) discrètement.



**Figure 29 : Courbe représentant l'évolution de la clairance de la créatinine (MDRD) de Mr M.**

L'analyse du sédiment urinaire est normale, il n'a jamais été mis en évidence de protéinurie.

La ciclosporinémie est restée dans les zones thérapeutiques. Le 14 janvier elle est à 95 ng/mL.

L'hypothèse la plus probable est celle d'une aggravation aiguë d'une tubulopathie à la Ciclosporine à l'introduction de l'association sofosbuvir/daclatasvir. En l'absence d'anomalie rénale observée sous sofosbuvir et ribavirine dans le premier mois du traitement, on peut évoquer soit une toxicité retardée du sofosbuvir, la potentialisation d'une toxicité du sofosbuvir par le daclatasvir ou compétition entre l'élimination du sofosbuvir et du daclatasvir au niveau du tubule fragilisé même si l'élimination rénale du daclatasvir est faible. La diminution de la posologie du daclatasvir a permis probablement de limiter les phénomènes de potentialisation ou de compétition et autoriser la poursuite du traitement antiviral.

### **3.2.3.6. Données de pharmacovigilance**

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par DAA a été rapportée à l'ANSM. Le tableau ci joint indique les 8 cas (dont les deux nôtres) qui ont été déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance depuis la commercialisation de ces molécules. On remarque que dans tous les cas rapportés, un ou plusieurs facteurs de risque rénaux sont identifiés : comorbidités comme diabète, HTA, infection VIH, présence d'une pathologie rénale sous jacente (insuffisance rénale chronique), présence d'une cryoglobulinémie ou d'une association médicamenteuse potentiellement toxique pour le tubule (Néoral ; Truvada, ...).

patient	age	sexe	ATCD associés	TTT Hépatite C	CO-TTT	EI	délai survenue	mesure prise	évolution
A	68	H	co-infection avec VIH	HARVONI, COPEGUS	KALETRA, TRUVADA	IRA avec hypokaliémie, tubulopathie proximale	3 semaines	arrêt KALETRA, TRUVADA /poursuite du ttt anti-hépatite C	régression
B	44	F	diabète type 1 avec néphropathie stade IV, en attente greffon rein- pancréas	SOLVADI, DAKLINZA	NEORAL, HYDROCORTISONE, ARANESP, UVEDOSE, LEVEMIR, TAHOR, PLAVIX, OROCAL, LASILIX, CORENITEC,	IRA	10 J	arrêt SOLVADI, DAKLINZA	régression
C	55	M	cirrhose, hémophilie B, HTA, IRA sur probable glomérulonéphrite membrano-proliférative	SOLVADI, COPEGUS	TRIA TEC, TEMERIT, SEROPLEX, CONTRAMAL, CIALIS, TRIA TEC	majoration de la protéinurie, IRA avec hyperkaliémie, anémie, fièvre 38°C	3 semaines	augmentation dose TRIATEC, baisse dose antiviraux, dialyse	amélioration lente
D	40	F	IRC sur diabète et HTA	SOLVADI, DAKLINZA ?		syndrome néphrotique (6g/24h)	15 jours	?	?
E	53	M	lymphome compliquant l'hépatite C	SOLVADI, DAKLINZA, COPEGUS	?	IRA avec kaliémie 4,9 ; hypoprotidémie, protéinurie 3g/24 h	1,5 mois	arrêt SOLVADI, DAKLINZA, COPEGUS	?
F	52	M	cirrhose, glomérulonéphrite membranoproliférative avec cryoglobulinémie	SOLVADI, DAKLINZA, COPEGUS, PEGASYS	?	protéinurie 8 g/24 h , biopsie en faveur d'une récidive de la cryoglobulinémie	7 mois	arrêt SOLVADI, DAKLINZA, COPEGUS, PEGASYS	?
G (Limoges)	61	M	VIH	SOLVADI, DAKLINZA	ISENTRESS, TRUVADA, NORVIR, PREZISTA, AVLOCARDYL, KARDEGIC, SERESTA	IRA (tubulopathie)	1 mois	arrêt SOLVADI, DAKLINZA	régression
H (Limoges)	74	M	transplantation hépatique, DNID, HTA, paramyotonie de Von Eulenber, I Rénal chronique (50 mL/min)	SOLVADI, DAKLINZA	NEORAL, CELLCEPT, COVERSYL, DIAMOX	IRA	1 mois	baisse DAKLINZA	régression

**Tableau 7 : Caractéristiques des 8 cas d'insuffisance rénale aigue survenus sous DAAs déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance.**

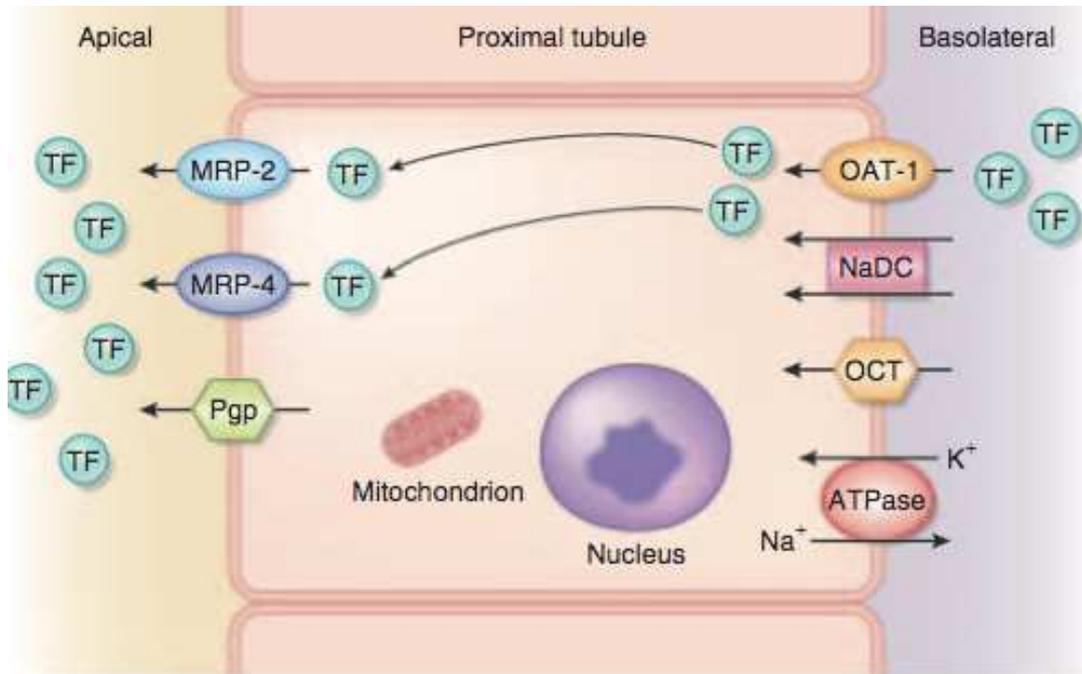
### 3.2.3.7. L'expérience du VHB et du VIH et toxicités des analogues

Le ténofovir est un inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

Il est utilisé dans le traitement du VIH et du VHB.

Le ténofovir pénètre dans la cellule tubulaire au niveau de la membrane baso-latérale par l'intermédiaire de transporteurs anioniques OAT1 et OAT2. Sa sécrétion est un processus actif qui dépend des protéines transporteuses MRP4 et MRP2

(multidrug resistant protein 4 and protein 2), qui sont encodées par les gènes ABCC4 et ABCC2.



**Figure 30 : Schématisation des voies de transport du ténofovir à travers la cellule tubulaire proximale.**

(Pgp = P-glycoprotein, OCT= organic cation transporter, NaDC= sodium-dicarboxylase symporter)

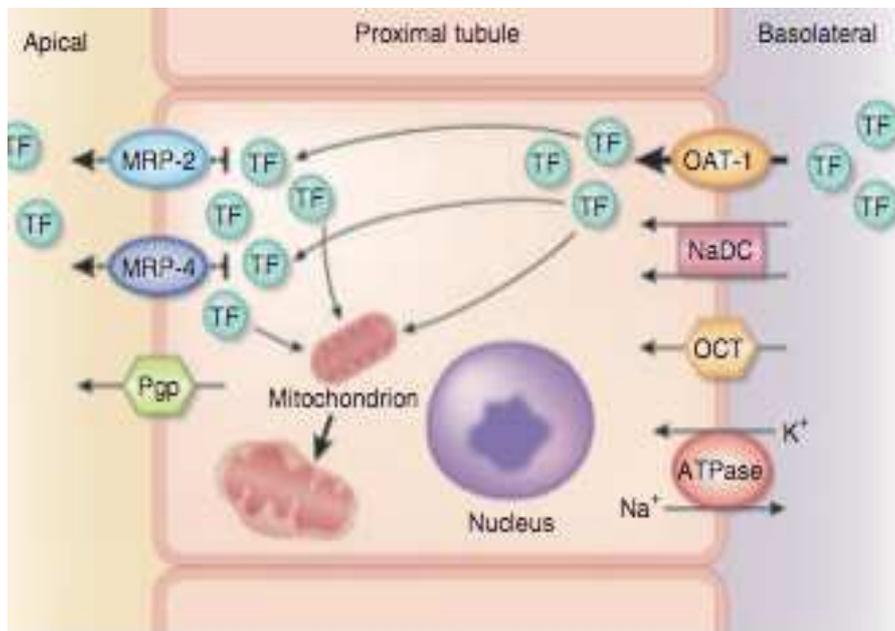
**Deux mécanismes de toxicité cellulaire ont été émis concernant le ténofovir :**

**- L'interférence avec la cellule tubulaire proximale**

Des interactions compétitives avec les protéines transporteuses des cellules tubulaires proximales pourraient réduire l'efflux du ténofovir et augmenter la toxicité rénale par accumulation dans le tubule contourné proximal (CTP). Ainsi le ténofovir pourrait entraîner une inhibition concentration dépendante des MRPs. Cette interférence avec la fonction normale des transporteurs rénaux pourrait aboutir à une accumulation de composés toxiques responsables des dégâts cellulaires.

Cette interaction avec les transporteurs nécessaires à la sécrétion tubulaire du ténofovir a aussi été prouvée avec d'autres thérapeutiques anti-virales utilisées pour

le traitement du VIH, telles que la didanosine (OAT1) et le ritonavir (MRP2); ces deux drogues étant d'ailleurs reconnues en pratique clinique pour leur capacité à catalyser la toxicité rénale du ténofovir.<sup>[124][125]</sup>



**Figure 31 : Schématisation des conséquences de l'altération de la sécrétion tubulaire du Ténofovir à l'origine d'une toxicité mitochondriale se répercutant sur la fonction de la cellule tubulaire aboutissant à une atteinte rénale aiguë (syndrome de Fanconi) D'après Perazella et al, *Kidney International*, 2010.**

- **La prédisposition génétique modifiant l'action des transporteurs** : Un polymorphisme génétique au niveau des protéines transporteuses pourrait être à l'origine d'une accumulation dans la cellule tubulaire proximale de Ténofovir et expliquer ainsi une potentielle néphrotoxicité.

Il a été démontré une association entre la toxicité au Ténofovir et la présence de polymorphismes du gène ABCC2 codant pour la protéine transporteuse MRP2 (haplotype CATC et allèle -24C).<sup>[126][127]</sup>

Une diminution de l'efflux du ténofovir (ou une augmentation de son influx) induite par des facteurs génétiques ou médicamenteux pourrait entraîner une accumulation du produit dans la cellule tubulaire proximale. Cette accumulation serait à l'origine d'une toxicité mitochondriale se répercutant sur la fonction de la

cellule tubulaire (qui a besoin de l'énergie mitochondriale) aboutissant à une atteinte rénale-

Le ténofovir inhibe la réplication virale en s'incorporant dans l'ADN synthétisé et en bloquant l'étape d'élongation. De la même façon, il possède une action sur l'ADN polymérase gamma responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial (mtDNA). Le tubule proximal est intrinsèquement vulnérable à toute dysfonction mitochondriale du fait de ses capacités limitées à générer de l'ATP par la voie anaérobie.<sup>[124] [128]</sup>

Le sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase ARN dépendante du VHC. C'est un analogue nucléotidique à élimination rénale prédominante (sofosbuvir et son métabolite principal circulant le GS-331007) mais dont les mécanismes restent ce jour inconnus.

On peut penser cependant que, du fait d'une analogie structurale avec le ténofovir, les mécanismes de toxicité rénale du sofosbuvir et potentiellement d'autres DAAs (même si l'élimination rénale est marginale) pourraient être similaires à savoir :

- **Une interférence avec la cellule tubulaire proximale** avec des interactions compétitives avec les protéines transporteuses des cellules tubulaires proximales qui pourraient réduire l'efflux du Sofosbuvir et augmenter la toxicité rénale par accumulation.
- **Et d'autre part un éventuel polymorphisme génétique** au niveau des protéines transporteuses qui pourrait être à l'origine d'une accumulation dans la cellule tubulaire proximale du Sofosbuvir et de son métabolite circulant principal GS-331007 et expliquer la néphrotoxicité.

Ces mécanismes d'élimination rénale cependant restent à étudier. Leur connaissance est indispensable pour authentifier la réalité et les mécanismes potentiels de néphrotoxicité de ces molécules.

#### **4. Evaluation de l'atteinte tubulaire et présentation des outils**

##### **4.1. Rappel des fonctions tubulaires**

L'ultrafiltrat plasmatique quitte le glomérule pour passer dans le tubule. C'est

dans le tubule que cette urine, dite primitive, est concentrée et remaniée afin de former l'urine définitive. Ces remaniements incluent à la fois des processus de réabsorption et de sécrétion de différentes molécules [eau, glucose, acides aminés, bicarbonates, urée, sels, acides-bases, médicaments] par les cellules épithéliales tubulaires. Le tubule peut être schématiquement décomposé en quatre segments : le tubule proximal [en continuité avec le glomérule], l'anse de Henlé, le tubule distal et le canal collecteur, chacun exerçant une fonction bien particulière dans ces processus de remaniements.

Le débit d'urine définitive formée est environ 100 fois inférieur à celui de l'ultrafiltrat produit au niveau glomérulaire, mais ce débit varie selon les besoins de l'organisme afin de maintenir l'équilibre homéostatique.

#### **4.1.1. Réabsorption du glucose**

Le glucose est librement filtré par le glomérule et totalement réabsorbé au niveau du TCP.

Le glucose filtré entre au pôle apical de la cellule tubulaire proximale par deux co-transporteurs SGLT2 et SGLT1 (1).

Il s'agit de cotransports actifs couplés avec le sodium fournissant l'énergie au transport.

Au niveau des segments S1 et S2 du tubule proximal les co-transporteurs Na<sup>+</sup>/glucose (*SGLT 2 = sodium glucose cotransporter 2*) possèdent une grande capacité de transport mais une faible affinité permettant la réabsorption de la plus grande partie du glucose filtrée.

Au niveau du segment S3 du tubule proximal pour réabsorber le peu de glucose restant dans la lumière le transporteur SGLT1 (*SGLT 1 = sodium glucose cotransporter 1*) possède une affinité bien supérieure mais une capacité de transport plus limitée ; de plus, le co-transport Na<sup>+</sup>/glucose passe en mode 2/1 soit 2 Na<sup>+</sup> réabsorbés pour réabsorber un glucose.

Le glucose quitte la cellule tubulaire par le pôle baso-latéral à travers 2 transporteurs facilités GLUT-1(segment 3) et GLUT-2(S2 et S1).<sup>[129][130]</sup>

#### **4.1.2. Réabsorption du phosphate**

Le phosphate est réabsorbé à 85 % au niveau du TCP par trois transporteurs au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales : NaPi-IIa, NaPi-IIc et PIT-2 .

Les deux premiers sont des cotransporteurs impliquant le sodium.

NaPi-IIa est situé au niveau des segments S1, S2 et S3. NaPi-IIc et PIT-2 sont situés au niveau du segment 1.

La réabsorption rénale du phosphore est influencée par plusieurs facteurs :

- Alimentaires : une diminution des apports alimentaires entraîne une augmentation des transporteurs du phosphate.<sup>[131]</sup>
- La parathormone (PTH) : elle entraîne une augmentation de la phosphaturie en diminuant le nombre de transporteurs de phosphate par endocytose dans des vésicules lysosomales.<sup>[132]</sup>
- Fibroblast Growth Factor (FGF-23) : il entraîne une augmentation de la phosphaturie par diminution des cotransporteurs du phosphore lorsque la minéralisation osseuse est suffisante.

#### **4.1.3. Réabsorption de l'acide urique**

5 à 10 % de l'acide urique filtré est excrété au niveau urinaire .La majeure partie de la réabsorption se fait au niveau du TCP.

Quatre transporteurs sont impliqués dans la réabsorption au niveau du segment 1 du TCP : URAT1, OAT4, OAT10 au niveau apical et GLUT9 au niveau baso-latéral.

#### **4.1.4. Réabsorption du bicarbonate**

Environ 80 % du bicarbonate filtré est réabsorbé au niveau du tubule proximal. La réabsorption se fait par l'intermédiaire du co-transport  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  et dépend donc de l'état de volémie.

#### **4.1.5. Réabsorption des protéines de bas poids moléculaire et acides aminés (AA)**

Ils sont réabsorbés à plus de 95% au niveau du TCP.

Les AA sont réabsorbés par l'intermédiaire de plusieurs cotransporteurs sodium dépendants.

Ils sont réabsorbés par endocytose en se liant à deux récepteurs : les megalin et cubillin.

#### **4.2. Outils de mesure précoces des dysfonctions tubulaires**

La détection précoce d'une tubulopathie est essentielle, non détectée elle peut conduire à une hypophosphatémie profonde, avec risque de syndrome de Fanconi [133] [134] et perte osseuse. [135]

La mesure de la créatinine sérique est essentiellement un marqueur d'atteinte glomérulaire et est peu sensible pour déterminer une atteinte tubulaire. En effet des cas ont été rapportés de complications rénales avec dysfonction tubulaire sans altération ou minime de la créatinine ou du DFG calculé. [136][137] [138]

Pour un soluté donné les systèmes de transport actifs ont un transport maximal (Tm) c'est à dire une quantité maximale de soluté que peut réabsorber le TCP. Par conséquent, aux concentrations plus élevées, le transport est saturé et il n'y a pas d'augmentation de la réabsorption mais une fuite urinaire de ces substances normalement filtrées.

La dysfonction tubulaire est à l'origine de désordres hydro-électrolytiques se manifestant par des pertes urinaires excessives de glucose, d'acides-aminés, de phosphore, de bicarbonates et de protéines de bas poids moléculaires.

L'atteinte tubulaire est définie par la présence d'au moins deux marqueurs distincts de tubulopathie proximale que sont [138][139] :

- Une glycosurie non diabétique

La glycosurie est physiologiquement nulle. La présence d'une glycosurie non diabétique doit faire rechercher une tubulopathie proximale du fait d'une réabsorption exclusive dans le TCP. Le Tm glucose/DFG est normalement inférieur à 16mmol/l,

- Une hyperuricurie,
- Un taux d'excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) supérieur à 10 %.

L'EFAU est calculée à partir des mesures de créatinine plasmatique et urinaire, de l'uricémie et de l'uricurie.

L'excrétion fractionnelle (EF) correspond au pourcentage d'une substance filtrée par le glomérule ayant échappé à la réabsorption tubulaire.

- Un transport maximal du phosphore ou  $Tm_{Pi}/DFG$  inférieur à 0,8 mmol/l,
- Une hyperphosphaturie profonde,
- Une hyper amino-acidurie,
- Une fuite urinaire de protéines de bas poids moléculaire (Rétinol-binding-protein, cystatine C, béta-2-microglobuline, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase),
- Une protéinurie et /ou une albuminurie d'allure tubulaire.

#### **4.2.1. Transport maximal et excrétion fractionnelle du phosphate :**

Les valeurs normales du phosphore sérique à jeun varient de 0,8 à 1,45 mmol/l.

Le rein filtre le phosphate dont 80 à 85 % sont réabsorbés par le tubule surtout proximal. L'excrétion fractionnelle (EF) du phosphore correspondant au pourcentage de phosphore filtré par le glomérule ayant échappé à la réabsorption tubulaire. Elle est mesurée par la formule suivante :  $EF_{Pi} = \frac{(Pi)_u \times (Cr)_p}{(Pi)_p \times (Cr)_u}$

Elle est comprise entre 15 et 20 %.

Lorsqu'elle est supérieure à 20% une atteinte tubulaire est envisagée.

Il faut pour cela mesurer le taux maximal de réabsorption du phosphate rapporté au DFG ( $Tm_{Pi}/DFG$ ): elle correspond à la capacité de réabsorption maximale de phosphates indépendamment des variations de la charge filtrée. Le nomogramme de Bijvoët est indispensable au calcul.

Le  $Tm_{Pi}/DFG$  est normalement supérieur à 0,8mmol/l.

En cas de diminution du  $Tm_{Pi}/DFG$ , il faut éliminer les pertes rénales de phosphates suite à une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire. Lorsque la calcémie, la PTH et la 25(OH) VITD sont normales, il convient alors de rechercher des signes de tubulopathie proximale associés.

En effet la réabsorption du phosphate est contrôlée par plusieurs hormones dont la PTH. Un excès de PTH peut être responsable d'une fuite phosphatée.

#### **4.2.2. Excrétion fractionnelle de l'acide urique**

Seulement 5 à 10 % de l'acide urique filtré par le glomérule est excrété au niveau urinaire témoignant d'une réabsorption tubulaire proximale majeure .L'EF est donc normalement inférieure à 10%.

Dans le cas contraire, il faut rechercher une tubulopathie proximale.

#### **4.2.3. Transport maximal de bicarbonate**

Environ 80 % du bicarbonate filtré est réabsorbé au niveau tubulaire.

Le rapport  $T_m \text{ HCO}_3^-/\text{DFG}$  est normalement compris entre 24 et 26 mmol/l.

La réabsorption du bicarbonate est liée à la réabsorption tubulaire du sodium et donc à l'état de volémie par l'intermédiaire des co-transporteurs  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ .

#### **4.2.4. Transport maximal de glucose**

La totalité du glucose filtrée est réabsorbée au niveau du tubule proximal.

Le  $T_m$  du glucose est à 2,1 mmol/min soit un  $T_m/\text{DFG}$  normalement inférieur à 16 mmol/L. Au delà de ce seuil apparaît une glycosurie qui fera rechercher une tubulopathie en cas de normoglycémie.

#### **4.2.5. Protéinurie tubulaire**

Les acides aminés et les protéines de bas poids moléculaire sont filtrés au niveau glomérulaire avant d'être réabsorbés à plus de 95 % au niveau du tubule proximal.

La quantification de ces protéines de bas poids moléculaire au niveau urinaire permet le dépistage des tubulopathies proximales. Les plus utilisées sont la retinol binding protein, la Cystatine C, la bêta-2-microglobuline, l'alpha-1-microglobuline.

La bêta-2-microglobuline ( $\beta_2\text{M}$ ) est une protéine non glycosylée de faible masse moléculaire (12 kDa), synthétisée dans toutes les cellules de l'organisme,

surtout les lymphocytes et les cellules tumorales lorsqu'elles sont présentes. En raison de sa petite taille, elle est totalement filtrée par le glomérule rénal, puis réabsorbée à 99,9 % par le tube contourné proximal. La concentration urinaire de  $\beta$ 2M s'élève au cours des tubulopathies. En pratique courante, le dosage de la  $\beta$ 2M urinaire n'est toutefois pas indiqué dans l'exploration biologique d'une tubulopathie car elle est instable à pH acide.

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé de faible poids moléculaire filtré par le glomérule et quasi totalement réabsorbé par le TCP. Elle est peu sensible aux variations de masse maigre contrairement au DFG. Du fait du coût élevé et du faible nombre de laboratoires disposant de ce dosage son utilisation est limitée en routine. D'autre part sa production est influencée par l'âge, le tabagisme et l'inflammation.

## **5. Patients et méthodes**

### **5.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective des potentielles anomalies de la fonction tubulaire proximale recherchées par des marqueurs précoces dans une population VHC traitée par nouveaux DAAs.

### **5.2. Objectifs de l'étude**

#### **5.2.1. Objectif principal**

Déterminer prospectivement par des marqueurs précoces, dans une population de patients infectés par le VHC et traités par DAAs, recrutés consécutivement, la prévalence d'une potentielle atteinte tubulaire proximale infraclinique liée aux DAAS.

#### **5.2.2. Objectif secondaire**

Analyser les facteurs de risque de toxicité tubulaire en cas de prise de DAAs.

## Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal :

Nombre de patients ayant une définition d'atteinte tubulaire proximale infraclinique sur la présence de deux des trois critères suivants :

- Une excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) > 10 %
- $Tm_{Pi}/DFG < 0,8$  selon le diagramme de Bijoët
- Une glycosurie non diabétique à la bandelette

Critère d'évaluation secondaire :

Facteurs de risque potentiellement associés à une atteinte tubulaire proximale infraclinique sous DAAs :

Créatinine et clairance de la créatinine basale, maladie rénale préexistante, HTA, diabète, traitements potentiellement néphrotoxiques, présence d'une cryoglobulinémie, fibrose sévère...

## **5.3. Population étudiée**

### **5.3.1. Schéma de l'étude**

Les patients ont été recrutés de façon prospective et consécutive à la Fédération d'Hépatologie du CHU de Limoges et correspondent à l'ensemble des patients infectés par le VHC et traités par DAAs entre mai 2014 et février 2015 ayant accepté le suivi.

### **5.3.2. Critères d'inclusion**

- Age >18ans
- Patients infectés par le virus VHC virémiques avec indication thérapeutique
- Patients traités par DAAs
- Patients informés et ayant donné leur consentement éclairé

### **5.3.3. Critères de non inclusion**

Refus de suivi des marqueurs par prélèvement sanguin et urinaire complémentaires

### **5.3.4. Procédure de la recherche**

Les patients de cette étude ont été recrutés de façon prospective et consécutive entre mai 2014 et février 2015, après information claire, loyale et appropriée sur le but de la recherche.

A l'inclusion, à 4, 8, 12, 24 semaines (pour les traitements de 24 semaines) puis 4 semaines et 12 semaines post-traitement :

. Un examen clinique est réalisé comprenant :

- La prise de la pression sanguine artérielle, la mesure de la fréquence cardiaque,
- La détermination du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle,
- La recherche à l'interrogatoire d'une prise ancienne, récente ou régulière de médicaments néphrotoxiques,
- La réalisation d'une bandelette urinaire.

. Réalisation à jeun depuis la veille du bilan suivant :

- Phosphatémie, créatinine plasmatique, uricémie,
- 1,25OHD<sub>3</sub>,
- Sur échantillon d'urines du matin :  
créatininurie, phosphaturie, uricurie.

Une supplémentation en vitamine D était recommandée à chaque dosage bas c'est à dire inférieur à 30 ng/ml tous les 3 mois avec un contrôle après supplémentation.

Le TmPi/DFG est estimé selon le diagramme de Bijvoet à partir des mesures de créatinine plasmatique, de phosphatémie, de créatinine urinaire et de phosphaturie.

Le débit de filtration glomérulaire est estimé par la formule MDRD.

L'excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) est calculée à partir des mesures de créatinine plasmatique, d'uricémie, de créatinine urinaire et d'uricurie.

EFAU :  $(\text{uricurie} \times \text{créatinine plasmatique}) / (\text{uricémie} \times \text{créatininurie})$

#### **5.4. Analyse statistique des données**

Les données ont été saisies sur une base de données Microsoft Excel. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R via le site internet BiostaTGV. Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 0,05.

Les variables quantitatives sont au nombre de 15 et sont présentées sous la forme de moyenne, écart-type, minimum et maximum. Les données qualitatives sont au nombre de 17 et sont exprimées en valeurs absolues et pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par le test exact de Fisher compte tenu des petits effectifs. Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par un test de Mann-Whitney.

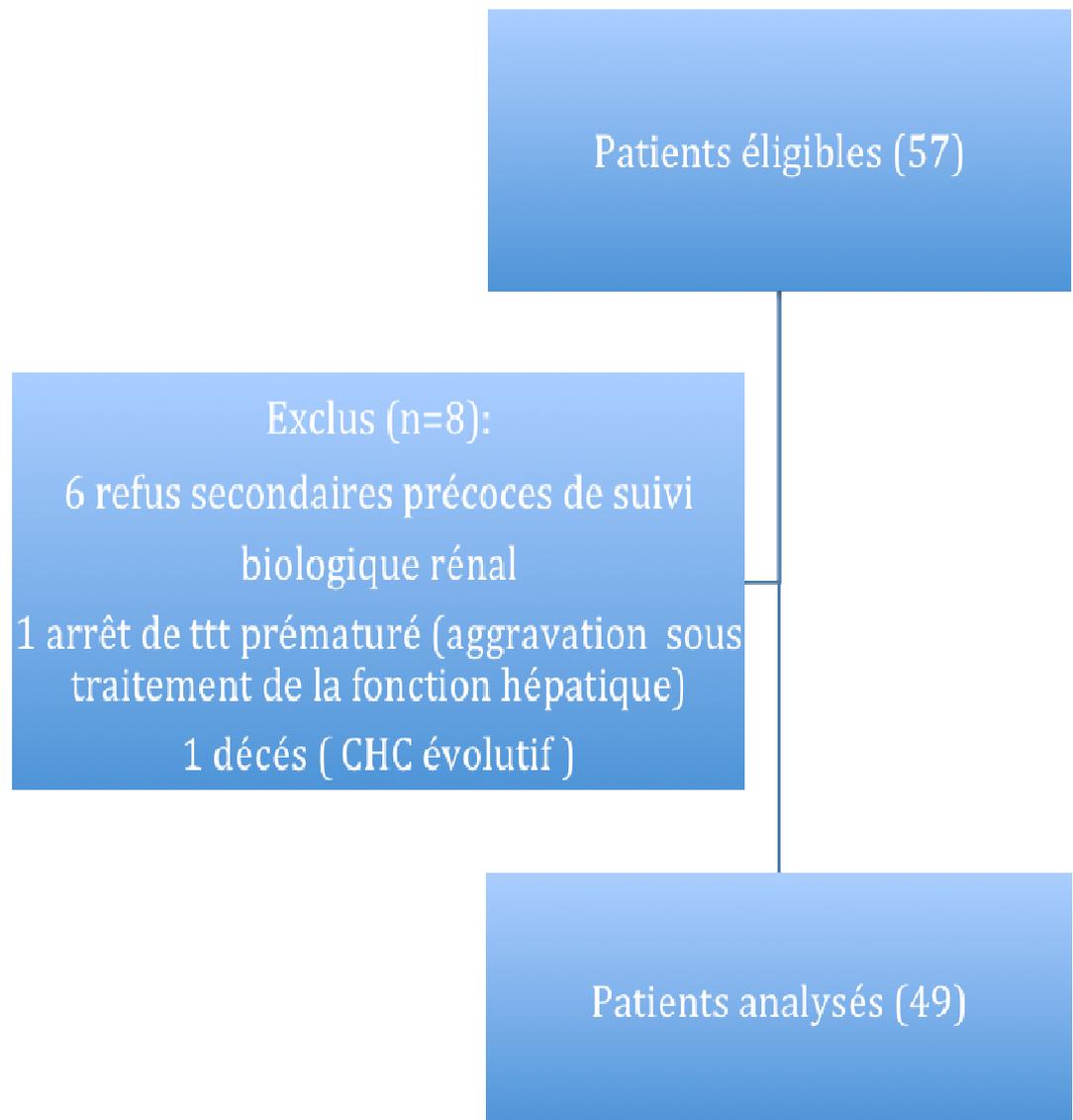
## **6. Résultats**

### **6.1. Diagramme de flux**

57 patients consécutifs atteints d'hépatite C chronique et traités par DAA entre février 2014 et mai 2015, ayant rempli les critères d'inclusion et accepté le suivi rénal ont été analysés.

- Huit patients ont été secondairement exclus de l'analyse pour refus secondaire précoce de suivi biologique rénal (n=6), aggravation majeure de la fonction hépatique (n=1) ou décès (n=1) avant la fin du traitement (diagramme de flux) :

La population analysée était donc constituée de 49 patients.



**Figure 32 : Diagramme de flux de l'étude**

## **6.2. Caractéristiques de la population analysée**

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population sont détaillées dans le tableau 8 :

Parmi les 49 patients étudiés, 29 (59%) étaient des hommes, 20 (41 %) des femmes, avec un âge moyen de 60,4+ /-11,7 ans (37-83 ans).

Paramètres cliniques	Age moyen	60,4	± 11,7	[ 37 - 83 ]	
	IMC moyen kg/m <sup>2</sup>	28,74	± 7,2	[ 18,3 - 48,2 ]	
	Diabète	9	( 18% )		
	HTA CONNUE	15	( 31% )		
	IEC	5	( 10% )		
	AA2	14	( 29% )		
	IRC CONNUE	4	( 8% )		
	au moins 1 facteur de risque néphrologique	17	( 35% )		
Paramètres biologiques (moyennes)	DFG MDRD mL/min/1,73m <sup>2</sup>	91,5	± 23,7	[ 15,5 - 120 ]	
	TmPi / DFG	1,04	± 0,31	[ 0,44 - 1,96 ]	
	EFAU	6,76	± 4,23	[ 2,55 - 32,51 ]	
	Phosphatémie mmol/L	1,07	± 0,2	[ 0,6 - 1,6 ]	
	Kaliémie mmol/L	4,26	± 0,4	[ 3,3 - 5,2 ]	
	Uricémie mg/L	453,59	± 272,0	[ 92,0 - 1460,0 ]	
	Glycémie mmol/L	4,85	± 1,30	[ 2,60 - 8,00 ]	
	25 OH D3 ng/mL	24,36	± 12,13	[ 7,11 - 65,40 ]	
	TP %	85,5	± 17,5	[ 37,0 - 109,0 ]	
	Bilirubine totale µmol/L	13,6	± 8,7	[ 4,0 - 41,6 ]	
	ALAT UI/L	23,0	± 13,9	[ 10,0 - 74,0 ]	
	Albumine g/L	39,4	± 4,4	[ 29,4 - 46,9 ]	
Paramètres virologiques et morphologiques hépatiques	Virémie	PCR VHC (log moyen)	5,7	± 0,7	[ 2,85 - 6,65 ]
	Génotypes VHC	G1	30	( 61% )	
		G2	1	( 2% )	
		G3	4	( 8% )	
		G4	11	( 22% )	
		G5	3	( 6% )	
	Stade Fibrose (par FibroScan®)	F0	3	( 6% )	
		F1	1	( 2% )	
		F2	1	( 2% )	
		F3	11	( 22% )	
		F4	33	( 67% )	
	Réponse Virologique	guérison	48	( 98% )	

**Tableau 8 : Caractéristiques cliniques, biologiques, virologiques et morphologiques de la population étudiée**

Facteurs de risques rénaux :

9 patients (18%) ont des antécédents de diabète susceptibles d'entraîner une atteinte rénale. 19 patients (39%) ont des traitements hypotenseurs potentiellement néphrotoxiques, soit un ARA II soit un IEC. 4 patients ont une clairance de la créatinine basale anormale pour les motifs suivants : néphropathie glomérulaire sur cryoglobuline, néphropathie diabétique, néphroangiosclérose, néphrotoxicité secondaire aux anti-calcineurines (ciclosporine) en post-transplantation hépatique.

Coinfection et transplantation hépatique :

Un seul patient est co-infecté VIH, il est traité par atripla® (éfavirenz, ténofovir-disoproxil, emtricitabine), 2 patients sont porteurs du virus de l'hépatite B.

Un patient est transplanté hépatique actuellement traité par Tacrolimus (prograf®) auparavant par ciclosporine (néoral®).

#### Caractéristiques liées au virus :

Au niveau hépatique, la majorité des patients sont au stade de cirrhose (67 % sont classés F4), avec des paramètres hépatiques moyens très rassurants (TP moyen à 85,5 %, albumine à 39,4g/L, bilirubine totale à 13,6 micromol/L). La fibrose a été évaluée par FibroScan®.

Les génotypes 1 et 4 sont les plus représentés avec respectivement 61 et 22 % des patients.

Le taux de réponse virologique est élevé (98 %), un seul patient n'a pas répondu au traitement.

#### Vitamine D :

La valeur moyenne basale de 25 OH D3 est basse mais non effondrée (24ng/ml). 8 patients sont considérés comme carencés (16%), 35 patients en insuffisance (71%) et 6 patients ont des valeurs considérées comme normales.

La société de rhumatologie en 2013 a défini un seuil de carence pour une concentration de 25 OH D3 à moins de 10 ng/ml et des valeurs souhaitables entre 30 et 60 ng/ml. Une insuffisance est définie entre 10 et 30ng/ml.

- La comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des hommes et des femmes de la population étudiée montre que les valeurs de DFG moyen sont significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes ( $p = 0,0001$ ). Les femmes sont souvent plus hypertendues ( $p = 0,01$ ) et elles ont plus souvent recours au traitement par ARA II ( $p = 0,01$ ). Ceci peut être expliqué par le fait que les femmes sont un peu plus âgées que les hommes, mais à prendre avec précaution du fait d'un faible échantillon.

Les autres données cliniques et biologiques sont comparables entre les hommes et les femmes.

		Homme	Femme	p	TOTAL	
Paramètres cliniques	Nombre	29 (59%)	20(41%)		49	
	Age moyen	57,5	64,6	0,67	60,4	
	IMC moyen kg/m <sup>2</sup>	29,0	28,5	0,81	28,7	
	Diabète	4	5	0,46	9	
	HTA CONNUE	4	10	<b>0,01</b>	15	
	IEC	4	1	0,64	5	
	AA2	3	11	<b>0,001</b>	14	
	IRC CONNUE	0	4	<b>0,023</b>	4	
	au moins 1 facteur de risque néphrologique	6	11	<b>0,017</b>	17	
Paramètres biologiques (moyennes)	DFG	100,6	73,6	<b>0,0001</b>	91,5	
	MDRD mL/min/1,73m <sup>2</sup>					
	TmPi / DFG	1,05	1,01	0,9	1,04	
	EFAU	5,79	8,22	0,054	6,76	
	Phosphatémie mmol/L	1,05	1,10	0,29	1,07	
	Kaliémie mmol/L	4,20	4,34	0,244	4,26	
	Uricémie mg/L	482,79	411,25	0,25	453,59	
	Glycémie mmol/L	4,68	5,11	0,77	4,85	
	25 OH D3 ng/mL	24,77	23,86	0,97	24,36	
	TP %	84,9	86,5	0,68	85,5	
	Bilirubine totale µmol/L	15,6	10,7	0,06	13,6	
	ALAT UI/L	23,6	22,2	0,73	23,0	
	Albumine g/L	39,7	38,9	0,39	39,4	
Paramètres virologiques et morphologiques hépatiques	Virémie	PCR VHC (log)	5,6	5,7	0,83	5,7
	Génotypes VHC	G1	19	11	0,55	30
		G2	0	1	0,41	1
		G3	2	2	1	4
		G4	7	4	1	11
		G5	1	2	0,56	3
	Stade Fibrose (par FibroScan®)	F0	2	1	1,00	3
		F1	0	1	0,41	1
		F2	1	0	1	1
		F3	5	6	0,32	11
	Réponse Virologique	F4	21	12	0,54	33
		guérison	29	19	0,41	48

**Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques des hommes et femmes de l'étude.**

### 6.3. Répartition des malades en fonction des groupes de traitements :

La répartition des malades en fonction de leurs groupes de traitements est décrite dans le tableau 10 :

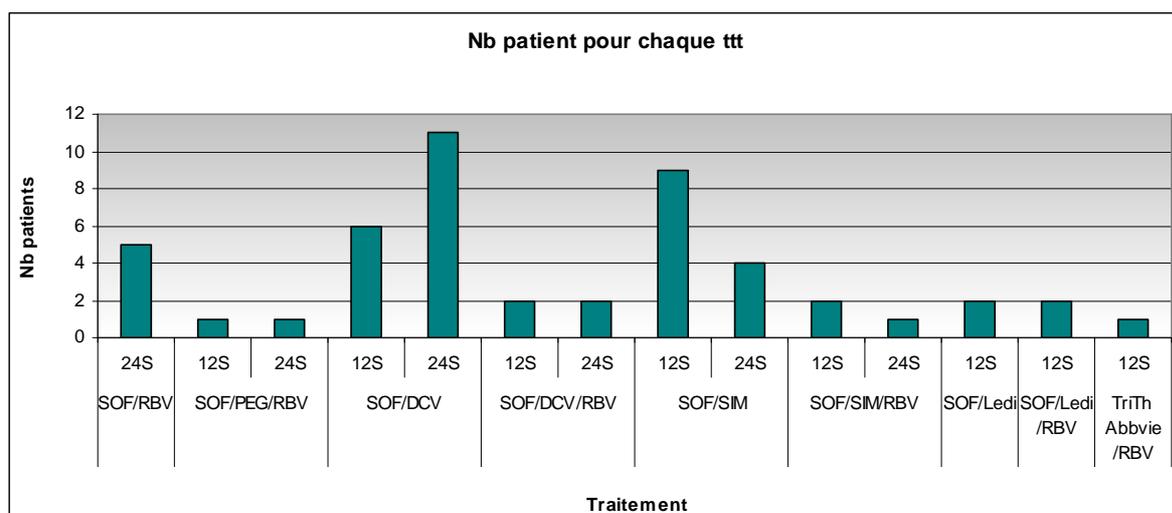
L'ensemble des patients a reçu une association à base de sofosbuvir hormis un patient qui a reçu la trithérapie Abbvie (viekerax® et exviera®) associée à la ribavirine.

L'association la plus utilisée est sofosbuvir et daclatasvir avec ou sans ribavirine (n =21) soit près de la moitié des patients (41 %).

La deuxième association la plus fréquente est sofosbuvir et simeprevir +/- ribavirine qui concerne 16 patients (33 %).

Traitements	Durée de Traitement	Nb patients
Sofosbuvir /Ribavirine	24S	5
Sofosbuvir/Interféron Pegylé/ Ribavirine	12S	1
	24S	1
Sofosbuvir/Daclatasvir/ +/- Ribavirine	12S	8
	24S	13
Sofosbuvir/Siméprévir/ +/- Ribavirine	12S	11
	24S	5
Sofosbuvir/Lédipsvir/ +/- Ribavirine	12S	4
Trithérapie Abbvie/Ribavirine	12S	1

SIM : siméprévir SOF : sofosbuvir RBV : ribavirine DCV : daclatavir



**Tableau 10 : Répartition des différents schémas thérapeutiques.**

#### 6.4. Prévalence des dysfonctionnements tubulaires proximaux

##### Description synthétique des anomalies retenues

- 6 patients ont une EFAU considérée comme anormale, soit supérieure à 10 % avec une moyenne de 15,5(10,24-32,51).

- 5 patients ont un TmPi/DFG inférieur à 0,8 avec une moyenne de 0,68 (0,44-0,79).

- Aucun patient n'a de glycosurie à la bandelette

- 3 patients ont deux anomalies : un TmPi/DFG < 0,8 persistant après supplémentation et une EFAU > 10%, critère choisi pour définir une atteinte tubulaire proximale.

	Nb	%
Patients avec EFAU > 10 %	6	12
TmPi/DFG < 0,8	5	10
EFAU > 10 % et TmPi/DFG < 0,8*	3	6

**Tableau 11 : Représentation des patients ayant une anomalie isolée ou 2 anomalies des marqueurs de dysfonction tubulaire.**

#### **6.4.1. Caractéristiques des patients avec troubles de la réabsorption du phosphore**

- Après analyse de l'évolution du TmPi/DFG et confronté aux valeurs du DFG pour chaque patient, 15 patients avaient au moins une valeur du TMPI/DFG pathologique.

Sur les 15 patients avec un rapport TmPi/DFG inférieur à 0,8, 5 patients avaient, avec la normalisation de leur valeur de vitamine D3 circulante vérifiée (>30ng/mL) après supplémentation, normalisé leur TmPi /DFG.

Ainsi 10 patients avaient un rapport TmPi/DFG inférieur à 0,8 malgré la supplémentation en vitamine D.

Parmi ces 10 patients, 3 ont une anomalie isolée sur l'ensemble des valeurs de TMPI/DFG dont un patient avant initiation du traitement antiviral.

Un patient a une insuffisance rénale chronique rendant l'interprétation du TmPi/DFG délicate.

Un patient a une hypovitaminose profonde non corrigée après supplémentation (sans anomalie associée de l'EFAU).

Nous avons ainsi considéré que 5 patients avaient un TmPi/DFG potentiellement pathologique.

Les caractéristiques biologiques, intéressant le métabolisme phospho-calcique des 5 malades qui ont une anomalie persistante du transport maximal du phosphate après supplémentation en vitamine D adaptée, sont détaillées dans le tableau ci-joint :

	sexe	age	TTT SEM	TmPi/DFG	EFAU %	DFG MDRD mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Vitamine D ng/mL
Patient 1	H	72	S0	0,64	7,42	91,00	28
			S2			97,00	
			S4	0,44	16,05	81,00	
			S8	0,70	18,10	100,00	24
			S12	0,50	19,78	86,00	24
			S24	0,70	16,00	90,00	16
			PTS4	0,64	13,92	79,00	20
PTS12			102				
Patient 2	F	68	S0	0,81	13,65	75,00	26
			S2			68,00	
			S4	0,79	14,70	62,00	
			S8	1,28	10,44	60,00	
			S12	0,70	13,88	60,00	15
			PTS4	0,81	16,64	62,00	
PTS12	0,59	17,36	55,00	16			
Patient 3	F	74	S0	0,72	3,19	53,00	25
			S2			70,00	
			S4	0,67	12,52	75,00	
			S8	0,76	7,51	66,00	33
			S12			79,00	
			PTS4	0,71	7,22	89,00	22
PTS12			86				
Patient 4	H	56	S0			82,00	21
			S2			77,00	
			S4	0,75	8,11	59,00	
			S8	0,76	11,50	59,00	
			S12	0,72	14,27	61,00	28
			PTS4	0,69	11,16	64,00	46
PTS12			59,00	42			
Patient 5	H	82	S0	0,74	7,57	107,00	
			S2				10
			S4	0,80	6,55	81,00	
			S8	0,70	7,57	79,00	
			S12			77,00	26
			PTS4			93,13	45
PTS12				50			

**Tableau 12 : Caractéristiques des 5 patients avec anomalie significative du TmPi/DFG une fois écartés les facteurs confondants**

#### 6.4.2. Caractéristiques des patients avec troubles de la réabsorption de l'acide urique

10 patients ont au moins une valeur de l'EFAU supérieure à 10 %.

Parmi ces 10 patients, 4 ont une anomalie totalement isolée sur un seul prélèvement parmi l'ensemble des mesures de l'EFAU par patient avec parmi eux un patient présentant cette valeur pathologique avant l'initiation du traitement.

Nous avons considéré que 6 patients avaient des anomalies répétées de l'EFAU significatives.

Voici les caractéristiques de ces patients dans le tableau ci joint :

	sexe	age	TTT SEM	TmPi/DFG	EFAU %	DFG MDRD mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Vitamine D ng/mL
PATIENT 1	F	55	S0	0,70	25,10	41,00	11
			S2			44,80	
			S4	1,03	15,18	53,70	14
			S8	1,09	11,35	61,00	
			S12	0,91	12,58	64,00	
			S24	1,21	9,63	65,00	11
			PTS4	1,53	5,63	58,00	
			PTS12	0,96	10,24	67,00	
PATIENT 2	H	72	S0	0,64	7,42	91,00	28
			S2			97,00	
			S4	0,44	16,05	81,00	
			S8	0,70	18,10	100,00	24
			S12	0,50	19,78	86,00	24
			S24	0,70	16,00	90,00	16
			PTS4	0,64	13,92	79,00	20
			PTS12			102	
PATIENT 3	F	68	S0	0,81	13,65	75,00	26
			S2			68,00	
			S4	0,79	14,70	62,00	
			S8	1,28	10,44	60,00	
			S12	0,7	13,88	60,00	15
			PTS4	0,81	16,64	62,00	
			PTS12	0,59	17,36	55,00	16
PATIENT 4	F	54	S0	1,15		79,00	13,5
			S2			95,00	
			S4	1,53	12,20	90,00	
			S8			76,00	
			S12			88,00	53,4
			S24	0,87	32,51	72,00	27,9
			PTS4	1,18	15,82	76,00	
			PTS12				19,7
PATIENT 5	H	70	S0	1,39	8,03	90,00	15
			S2				
			S4	1,03	15,64	95,00	
			S8	1,15	13,51	87,00	
			S12	1,16	16,59	78,00	11,3
			PTS4	1,16	9,88	86,00	
			PTS12				35,3
PATIENT 6	H	56	S0			82,00	21
			S2			77,00	
			S4	0,75	8,11	59,00	
			S8	0,76	11,50	59,00	
			S12	0,72	14,27	61,00	28
			PTS4	0,69	11,16	64,00	46
			PTS12	0,74	13,67	59,00	42

**Tableau 13 : Caractéristiques des patients ayant une excrétion fractionnelle de l'acide urique supérieure à 10 % persistante.**

#### 6.4.3. Caractéristiques des patients ayant 2 marqueurs tubulaires avec valeurs pathologiques :

Seuls 3 patients ont un TmPi /DFG inférieur à 0,8 considéré comme pathologique associé à une EFAU > 10 % persistante. Voici les caractéristiques de ces 3 patients :

	sexe	age	TTT SEM	TmPi/DFG	EFAU %	DFG MDRD mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Vitamine D ng/mL
PATIENT 1	H	72	S0	0,64	7,42	91,00	28
			S2			97,00	
			S4	0,44	16,05	81,00	
			S8	0,70	18,10	100,00	24
			S12	0,50	19,78	86,00	24
			S24	0,70	16,00	90,00	16
			PTS4	0,64	13,92	79,00	20
			PTS12			102	
PATIENT 2	F	68	S0	0,81	13,65	75,00	26
			S2			68,00	
			S4	0,79	14,70	62,00	
			S8	1,28	10,44	60,00	
			S12	0,70	13,88	60,00	15
			PTS4	0,81	16,64	62,00	
			PTS12	0,59	17,36	55,00	16
						82,00	21
PATIENT 3	H	56	S0			82,00	21
			S2			77,00	
			S4	0,75	8,11	59,00	
			S8	0,76	11,50	59,00	
			S12	0,72	14,27	61,00	28
			PTS4	0,69	11,16	64,00	46
			PTS12	0,74	13,67	59,00	42

**Tableau 14 : Caractéristiques des 3 patients ayant deux anomalies (EFAU > 10 % et un TmPi/DFG < 0,8) persistantes malgré la supplémentation en vitamine D.**

- Le premier patient : Mr D, est un homme âgé de 72 ans ayant une cirrhose VHC de génotype 5 compliquée d'un CHC en rémission complète traité par radiofréquence. Il est considéré rechuteur après une bithérapie pegInterferon ribavirine. Ses antécédents comportent un diabète insulino-requérant, une cardiopathie hypertensive et une dépression. Son traitement comprend : Paroxétine, Propranolol, Lanzoprazole. Il a reçu un traitement par sofosbuvir/daclatasvir et ribavirine du 13/08/14 au 21/01/15 (24 semaines) auquel il est répondeur.

On ne note pas durant le traitement de dégradation de la fonction rénale (clairance MDRD autour de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

La vitamine D est maintenue globalement au dessus de 20 ng/ml tout au long du traitement avec plusieurs supplémentations. Le patient a, dès S4, une anomalie de l'EFAU supérieure à 10% qui persiste à 4 semaines post-traitement. Il n'existe pas d'hypouricémie et le patient n'a pas pris de traitement hypouricémiant. Mr D. a un TmPi/DFG pathologique retrouvé dès l'initiation du traitement. Il existe de plus une hypophosphatémie à l'initiation du traitement.

Au total, il n'est pas possible d'infirmier ou de confirmer des anomalies de la fonction tubulaire chez ce patient mais celles-ci sont **préexistantes à l'introduction du traitement.**

- Deuxième patient : Mme L .68 ans

Il s'agit d'une patiente porteuse d'un VHC de génotype 1b compliqué d'une fibrose F3. Dans les antécédents, on note un angor, une hypertension artérielle, une sarcoïdose. Son traitement comprend Irbesartan, Aspirine.

Elle a eu un échec au traitement par interféron/ribavirine avec des poussées de sarcoïdose durant la prise d'Interferon contre-indiquant définitivement ce traitement sans notion d'atteinte rénale. La patiente a pris un traitement par sofosbuvir, siméprévir et ribavirine pendant 12 semaines (du 30/08/15 au 14/11/15). On note une EFAU supérieur à 10 % persistante mais déjà existante à S0. Il n'existe pas d'hypouricémie.

On note dès S4 un TmPi/DFG pathologique persistant en post traitement. On ne note pas d'hypophosphatémie. Ces TmPi pathologiques sont cependant à interpréter avec prudence du fait d'une altération de la fonction rénale dès S4 s'accroissant en post traitement (perte de 20ml/min). **Une anomalie de la fonction tubulaire potentiellement préexistante** est fortement suspectée, **associée à une aggravation de la fonction rénale pendant le traitement.**

-Troisième patient : Mr L., 56 ans :

Il est suivi dans notre service pour une cirrhose génotype 1 a.

Il n'a pas de traitement notable et n'a pas d'autre antécédent. Antérieurement, il a eu un échec de traitement anti-VHC par interféron en 1994 puis viraféron peg – rebetol en 2005 puis Incivo copegus et pegasys (de mai 2013 à mars 2014) auxquels il était répondeur rechuteur. Il a été initié un traitement par sofosbuvir et lédipasvir pour une durée de 12 semaines (du 15/01/15 au 04/04/15). Ce patient a une hypovitaminose D3 qui se corrige après supplémentation permettant l'interprétation des TmPi : il existe une anomalie de l'EFAU persistant dès la huitième semaine. Le TmPi est pathologique dès la quatrième semaine.

Cependant, il y a une dégradation de la fonction rénale durant le traitement limitant l'analyse du TmPi. De plus nous n'avons pas pu avoir d'analyse à S0 du TmPi et de l'EFAU.

De plus, nous n'avons pas pu avoir d'analyse à S0 du TmPi et de l'EFAU mais il est constaté une hypophosphatémie avant l'initiation du traitement par DAAs depuis Août 2013. A cette époque, le patient a bénéficié d'un traitement par incivo-pegasys et copegus (de Mai 2013 à Mars 2014). Il est difficile de déterminer l'imputabilité de ces traitements à cette éventuelle atteinte tubulaire.

## **7. Discussion**

Les recommandations européennes et françaises préconisent la surveillance de la fonction rénale au cours du traitement par sofosbuvir quelles que soient les associations thérapeutiques (grade B1), et malgré l'absence d'alerte rénale dans les études de phase 3 contenant du sofosbuvir. Cette recommandation non clairement documentée par les experts relève de plusieurs arguments potentiels :

- La mise en évidence de l'élimination rénale principale à 72 % du sofosbuvir sous forme de son principal métabolite ; même si le mécanisme moléculaire exact de l'élimination est inconnu, un éventuel risque rénal peut être craint.
- L'analogie de structure de la molécule avec les analogues nucléotidiques du VHB potentiellement néphrotoxiques comme le ténofovir peut faire suggérer une élimination tubulaire et des risques de toxicité rénale par compétition avec d'autres drogues au niveau du tubule.
- L'expérience clinique de l'utilisation du sofosbuvir dans les situations à risque rénal reste très limitée, la majorité de ces essais intéressant des patients sélectionnés avec DFG calculé supérieur à 60 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>.
- Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés à l'ANSM dont 2 cas dans notre expérience chez des patients à risque rénal ou traités avec d'autres médicaments toxiques sur le tubule comme certains anti-rétroviraux ou inhibiteurs de calcineurines.
- Les données des études de la vraie vie, enfin, suggèrent un risque d'aggravation de la fonction rénale chez les patients déjà porteurs d'insuffisance rénale au moment de l'instauration du sofosbuvir associé à d'autres DAAs.

Il nous est donc apparu légitime de rechercher une toxicité rénale infra-clinique chez des patients consécutifs traités par DAAs. Cette étude est la première à chercher de façon systématique une dysfonction tubulaire proximale infra-clinique chez des patients VHC, avant, pendant et après traitement par combinaison de nouveaux DAAs à base de sofosbuvir.

## **Interprétations des résultats**

### ***1 - Caractéristiques de la population***

La population étudiée est une population de la vraie vie, se présentant consécutivement, avec une indication un traitement anti-VHC. Le profil de la maladie VHC est majoritairement évolué avec 67 % (2/3) de cirrhoses. Notre étude a inclus 59% d'hommes ce qui est superposable aux résultats nationaux (59,5 % d'hommes), plus souvent atteints que les femmes. La population a un âge avancé (60,4 ans) plus élevé que la moyenne de la population française (54,2 ans), probablement en rapport avec l'âge plus élevé de la population du Limousin et surtout avec l'évolution de la maladie hépatique (patients en nième ligne de traitement) au moment de la mise en route des DAAs. On note une proportion importante de patients ayant des antécédents médicaux représentant un facteur de risque rénal : ainsi 9 patients sont diabétiques et 15 patients ont une HTA connue, 19 patients ont des traitements hypotenseurs potentiellement néphrotoxiques (IEC ou ARA2). Ceci peut rendre délicate dans certains cas l'interprétation des marqueurs infracliniques de dysfonction tubulaire notamment l'analyse du TmPi qui est lié à la fonction rénale.

Les comparaisons cliniques et paracliniques entre hommes et femmes montrent que les femmes ont souvent un DFG moins élevé que les hommes, elles sont souvent plus hypertendues et ont plus recours à un traitement par ARA2.

La prévalence de l'hypovitaminose D dans l'étude est élevée (71 %).

Les génotypes le plus souvent rencontrés dans la population étudiée sont les génotypes 1 et 4 (61 et 22 %), ce qui est le reflet des génotypes rencontrés dans la population occidentale.

## **2 - Marqueurs de tubulopathie**

Dans notre étude 8 patients (16 %) ont au moins un marqueur de dysfonction tubulaire proximale, et 3 patients présentent deux anomalies (6 %).

- 6 patients ont une excrétion fractionnelle de l'acide urique supérieure à 10 %. Aucun de ces patients n'a pris de traitements hypo-uricémiant.

- 5 patients ont un TmPi/DFG pathologique persistant sur plusieurs prélèvements malgré la supplémentation adéquate en vitamine D.

Parmi eux, 2 patients ont une hypophosphatémie à moins de 0,8mmol/L et un TmPi/DFG inférieur à 0,8 reflétant un retentissement systémique possible de ce trouble d'absorption du phosphore.

- 3 patients ont 2 anomalies des marqueurs tubulaires persistantes (TmPi/DFG et EFAU) reflétant une potentielle tubulopathie :

- Le 1<sup>er</sup> patient présente une anomalie préexistante et persistante du TmPi/DFG sans insuffisance rénale ni hypovitaminose D profonde. A l'initiation du traitement, le patient présente une hypophosphatémie. Le profil de phosphatémie et de TmPi/DFG est en faveur d'une atteinte préexistante à l'introduction du traitement.

- Le second patient a une EFAU pathologique avant initiation du traitement. D'autre part, ces TmPi/DFG pathologiques sont difficilement interprétables du fait d'une altération de la fonction rénale dès S4.

- Le troisième patient présente une hypophosphatémie persistante constatée avant l'initiation du traitement par DAAs (depuis août 2013). A cette époque, le patient a bénéficié de mai 2013 à Mars 2014 d'un traitement anti-viral par incivo/pégasys/copegus.

Ces valeurs pathologiques du phosphore antérieur à l'initiation du traitement ne semblent pas être secondaires aux DAAs.

**Au total**, ces données ne permettent pas chez aucun de ces 3 patients avec deux marqueurs précoces de tubulopathie de conclure à une tubulopathie infra-clinique induite par le traitement par DAAs. En effet, ces trois patients présentaient

probablement des anomalies des marqueurs tubulaires préexistantes à l'initiation du traitement.

### **Limites :**

Notre étude se heurte à des limites.

- La principale limite est le faible effectif ici de 49 patients même si ceux-ci ont été étudiés de façon prospective par répétition des marqueurs tout au long du traitement et en post-traitement.

- Il n'existe pas de gold standard validé pour le diagnostic d'atteinte tubulaire et la littérature préconise en général l'utilisation d'au moins deux marqueurs concordants.

Les deux marqueurs utilisés, de réalisation facile et facilement répétée, peu coûteux, peuvent manquer de précision. En effet, plusieurs facteurs influencent les valeurs du TmPi/DFG et de l'EFAU et peuvent rendre l'interprétation des résultats plus délicate.

Le TmPi/DFG, fréquemment utilisé pour le suivi des dysfonctionnements tubulaires liés aux antiviraux peut être perturbé par d'autres facteurs. La réabsorption rénale du phosphate est modifiée par l'hyperparathyroïdie secondaire à une carence en vitamine D, l'insuffisance rénale chronique, un traitement par diurétiques, un régime pauvre en phosphore, une acidose respiratoire, une alcalose métabolique... Ainsi l'interprétation du TmPi a-t-elle été faite systématiquement après correction de la carence en vitamine D dans cette étude.

D'autre part, l'EFAU manque de spécificité devant rendre parfois l'interprétation des résultats prudente. En effet, plusieurs facteurs peuvent modifier l'interprétation de l'EFAU notamment la prise de traitement hypouricémiant.

La qualité des prélèvements sanguins ainsi que le moment du prélèvement influent sur l'interprétation des valeurs :

Ainsi une hémolyse peut modifier l'interprétation du résultat (les globules rouges contiennent du phosphate). La phosphatémie et l'absorption du phosphore sont maximales à 11 heures. Les taux de TmPi ont pu être surestimés si prélevés à ce moment-là.

Dans ce contexte la CCU (la cystatine C urinaire) semble être l'outil le plus pertinent et spécifique ; en effet les concentrations urinaires sont modifiées plus rapidement

que les autres marqueurs. Mais le coût élevé et l'absence de remboursement limite son utilisation.

Il n'existe pas de gold standard validé pour le diagnostic d'atteinte tubulaire mais l'EFAU et le TmPi/DFG semblent être une bonne alternative pour le diagnostic de dysfonctionnement tubulaire proximal du fait de leur faible coût et de leur facilité de réalisation par rapport au dosage du CCU.

### **Perspectives :**

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de façon significative d'anomalie d'au moins deux marqueurs précoces de tubulopathie induits par les DAAs. Cependant, ces résultats n'excluent pas totalement une potentielle toxicité tubulaire de ces traitements.

Contrairement aux expériences du VIH et du VHB, on peut penser que cette toxicité rénale ne s'exprime pas du fait de temps de traitement courts et donc d'une clairance rapide des médicaments. Cependant, l'expérience de quelques observations montre qu'elle peut s'exprimer en cas de fragilité rénale sous-jacente.

Parmi les cas rapportés à l'ANSM (dont deux dans notre service) une atteinte rénale survenue lors d'une association à base de sofosbuvir et d'anti-NS5a, s'associait chez tous les patients à des facteurs de risque rénal clairs : diabète, coinfection VIH et association thérapeutique avec du ténofovir, transplantation et association à des anticalcineurines, cryoglobulinémie. Une surveillance étroite de la fonction rénale chez les patients avec facteurs de risque rénaux lors de la mise en route de DAA est donc licite. Cette surveillance pourra être réalisée mensuellement.

Il ne semble pas nécessaire de chercher systématiquement les marqueurs précoces de tubulopathie dans cette population.

## 8. CONCLUSION

Cette étude est la première à chercher de façon systématique une dysfonction tubulaire proximale infraclinique chez des patients VHC, avant, pendant et après traitement par combinaison de nouveaux DAAs à base de sofosbuvir.

Les résultats de l'étude ne montrent pas de critères de de tubulopathie infraclinique induite par le traitement antiviral.

Cependant, ces résultats n'excluent pas totalement une potentielle toxicité tubulaire de ces traitements : on peut penser que cette toxicité rénale n'a pas été mise en évidence du fait de temps de traitement courts et donc d'une élimination rapide des DAAs, mais surtout du fait de l'absence de comédications chez les patients de cette étude ayant une élimination potentiellement compétitive au niveau tubulaire. L'expérience de quelques observations montre que cette toxicité rénale pourrait s'exprimer en cas de fragilité rénale sous-jacente.

Compte tenu de plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë rapportés chez des patients à risque rénal ou traités avec d'autres médicaments toxiques sur le tubule comme certains anti-rétroviraux ou inhibiteurs de calcineurines, un suivi étroit de la fonction rénale avant pendant et après le traitement par DAAs semble justifié au moins chez les patients présentant un risque rénal et probablement chez tous les patients.

## REFERENCES BIBIOGRPHIQUES

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2011;**17**:107–15
2. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;**55 Suppl 1**:S10–5
3. Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;**44**:20–9
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;**61**:373–95
5. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, Khoby T El, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet Lond Engl* 2000;**355**:887–91
6. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatol Baltim Md* 1994;**19**:13–8
7. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:8234–8
8. Stuyver L, Fretz C, Esquivel C, Boudifa A, Jaulmes D, Azar N, Lunel F, Leroux-Roels G, Maertens G, Fournel JJ. Hepatitis C virus (HCV) genotype analysis in apparently healthy anti-HCV-positive Parisian blood donors. *Transfusion (Paris)* 1996;**36**:552–8
9. Tokita H, Okamoto H, Tsuda F, Song P, Nakata S, Chosa T, Iizuka H, Mishiro S, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eighth, and ninth major genetic groups. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:11022–6
10. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2011;**17**:107–15
11. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, Wang C-H, Chen WJ, Chen C-J, R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;**206**:469–77
12. Rein DB, Wittenborn JS, Weinbaum CM, Sabin M, Smith BD, Lesesne SB. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2011;**43**:66–72
13. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;**9**:509–16.
14. Van der Meer AJ, Pays bas, AASLD 2013, Abs.1425, actualisé.

15. Biggins SW, Bambha KM, Terrault NA, Inadomi J, Shiboski S, Dodge JL, Gralla J, Rosen HR, Roberts JP. Projected future increase in aging hepatitis C virus-infected liver transplant candidates: a potential effect of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2012;**18**:1471–8
16. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier A-M, Cannesson A, Mourad A, Canva V, Louvet A, Deltenre P, Boleslawski E, Truant S, Pruvot F-R, Dharancy S. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: a modelling approach. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2014;**46**:157–63
17. Kakinami L, Block RC, Adams MJ, Cohn SE, Maliakkal B, Fisher SG. Risk of cardiovascular disease in HIV, hepatitis C, or HIV/hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pract* 2013;**67**:6–13
18. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, Wang H-H, Wu M-S, Lin J-T, Wu C-Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;**64**:495–503
19. Nyberg AH, Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.
20. Su F-H, Chang S-N, Chen P-C, Sung F-C, Su C-T, Yeh C-C. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer* 2011;**11**:495
21. Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998;**7**:188–93
22. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariante CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;**57**:1379–90
23. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatol Baltim Md* 2002;**35**:433–9
24. Lowry D, Coughlan B, McCarthy O, Crowe J. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2010;**17**:352–9
25. Daltro-Oliveira R, Morais-de-Jesus M, Pettersen KM, Paraná R, Quarantini LC. Impact of sustained virologic response on quality of life in chronic HVC carriers. *Ann Hepatol* 2013;**12**:399–407
26. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**41**:497–520]
27. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:1485–92
28. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS, IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;**361**:580–93

29. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F, ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;**365**:1014–24
30. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M, REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;**364**:2417–28
31. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki J-P, SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;**364**:1195–206
32. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;**368**:1878–87
33. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR, POSITRON Study, FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;**368**:1867–77
34. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R, VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;**370**:1993–2001
35. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineiro F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang S-P, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM, AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;**370**:211–21
36. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence:Phase 3 ALLY-1 study. 2015 International Liver Congress: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Vienna, April 22-26, 2015. Abstract L08.
37. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC, Henn S, Hineiro F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P, ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;**373**:714–25

38. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA, ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatol Baltim Md* 2015;**61**:1127–35
39. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat G, Lawitz EJ, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros PJ, Bourlière M, Serfaty L, Vierling JM, Fried MW, Weiland O, Brunetto MR, Everson GT, Zeuzem S, Kwo PY, Sulkowski M, Bräu N, Hernandez D, McPhee F, Wind-Rotolo M, Liu Z, Noviello S, Hughes EA, Yin PD, Schnittman S. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015;**64**:948–56
40. Hézode C, Alric L, Brown A, Hassanein T, Rizzetto M, Buti M, Bourlière M, Thabut D, Molina E, Rustgi V, Samuel D, McPhee F, Liu Z, Yin PD, Hughes E, Treitel M, COMMAND-4 study team. Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus peginterferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). *Antivir Ther* 2015;Aug 27
41. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2014;**384**:403–13
42. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2014;**384**:414–26
43. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet Lond Engl* 2014;**384**:1756–65
44. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P, ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;**370**:1889–98
45. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P, ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;**370**:1483–93

46. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki J-P, Carrieri MP, Bourlière M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2015 Jun 9
47. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombatasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;**370**(17):1594-603
48. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT et al. ABT-450/r-ombatasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;**370**(21):1983-92
49. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombatasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;**370**(17):1604-14.
50. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;**147**(2):359-365.
51. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombatasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;**370**(21):1973-82.
52. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015 Mar 24-31;**313**(12):1223-31
53. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;**371**(25):2375-82
54. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;**385**(9986):2502-9.
55. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004;**19**:357–81
56. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatol Baltim Md* 1994;**19**:841–8
57. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:2204–12
58. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:47–56

59. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, Pappalardo E, Silini E, Agostoni A, Colombo M. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000;**7**:138–43
60. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1995;**25**:361–9
61. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000;**27**:2172–8
62. Naarendorp M, Kallemuchikkal U, Nuovo GJ, Gorevic PD. Longterm efficacy of interferon-alpha for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2001;**28**:2466–73
63. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, Myers RP, Leger JM, Servan J, Piette J-C. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:3317–26
64. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;**101**:3827–34
65. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003;**101**:3818–26
66. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette J-C. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:911–5
67. Saadoun D, Bieche I, Authier F-J, Laurendeau I, Jambou F, Piette JC, Vidaud M, Maisonobe T, Cacoub P. Role of matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:1315–24
68. Saadoun D, Cacoub P. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? Reply to the comment by Ignatova et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:e59
69. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, Sansonno S, Russi S, Marigliò MA, Chironna M, Sansonno D. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;**116**:343–53
70. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, Schoindre Y, Coppéré B, Blanc F, Musset L, Piette J-C, Rosenzweig M, Cacoub P. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;**116**:326–34
71. Saadoun D et al, EASL 2015.
72. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;**69**:436–9
73. Park H, Adeyemi A, Henry L, Stepanova M, Younossi Z. A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2015;

74. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology* 2015;**61**:1495–502
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;S1–99
76. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1997;**12**:1394–8
77. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Russell J, Conrad A, Schmid P, Gerosa S, Gitnick G. Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999;**19**:383–8
78. Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, Piette J-C, Péron J-M, Vinel J-P, Durand D, Izopet J, Poynard T, Duffaut M, Rostaing L. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002;**123**:1494–9
79. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, Guerra G, Chen L, Burke GW. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011;**22**:1152–60
80. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;**37**:328–33
81. Sauné K, Kamar N, Miédougé M, Weclawiak H, Dubois M, Izopet J, Rostaing L. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2011;**26**:2309–16
82. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014;**21**:314–24
83. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;**14**:697–703
84. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2005;**20**:1662–9
85. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder C-G. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;**78**:745–50
86. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2005;**5**:1452–61
87. Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, Chantrel F, Moulin B, Hannedouche T. Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1997;**12**:200–3

88. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, Martin A, Roy S, Murphy SB. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med* 1988;**319**:1397–400
89. Al-Wakeel J, Mitwalli A, Tarif N, Al-Mohaya S, Malik G, Khalil M. Role of interferon-alpha in the treatment of primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1999;**33**:1142–6
90. Miranda-Guardiola F, Fernández-Llama P, Badia JR, Botey A, Estruch R, Darnell A, Rozman C, Revert L. Acute renal failure associated with alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1995;**10**:1441–3
91. Coroneos E, Petrussevska G, Varghese F, Truong LD. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha-interferon therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1996;**28**:888–92 [
92. Harbi A Al, Ghamdi S Al, Subaity Y, Khalil A. Interferon-induced acute renal failure in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1998;**13**:1316–8
93. Ohta S, Yokoyama H, Wada T, Sakai N, Shimizu M, Kato T, Furuichi K, Segawa C, Hisada Y, Kobayashi K. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1999;**33**:1040–8
94. Bellaïche G, Guettier C, Duboust A, Ley G, Slama JL. [Nephrotic syndrome with acute renal failure due to focal segmental glomerulosclerosis in a patient treated with alpha-interferon for chronic hepatitis C]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2000;**24**:465
95. Nishimura S, Miura H, Yamada H, Shinoda T, Kitamura S, Miura Y. Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002;**37**:854–8
96. Fisher ME, Rossini M, Simmons E, Harris RC, Moeckel G, Zent R. A woman with chronic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2004;**44**:567–73
97. Gordon A, Menahem S, Mitchell J, Jenkins P, Dowling J, Roberts SK. Combination pegylated interferon and ribavirin therapy precipitating acute renal failure and exacerbating IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2004;**19**:2155
98. Kurschel E, Metz-Kurschel U, Niederle N, Aulbert E. Investigations on the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon alpha-2B in patients with myeloproliferative syndromes. *Ren Fail* 1991;**13**:87–93
99. Vacher-Coponat H, Opris A, Daniel L, Harle JR, Veit V, Olmer M. Thrombotic microangiopathy in a patient with chronic myelocytic leukaemia treated with alpha-interferon. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1999;**14**:2469–71
100. Cattran DC. Interferon therapy: a double-edged sword? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1999;**33**:1174–6
101. Ozgür O, Boyacıoğlu S, Telatar H, Haberal M. Recombinant alpha-interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1995;**10**:2104–6

102. Rostaing L, Modesto A, Baron E, Cisterne JM, Chabannier MH, Durand D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996;**74**:512–6
103. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, Okuyama A, Shinji Y, Nagano S. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;**66**:471–6
104. Gresser I, Aguet M, Morel-Maroger L, Woodrow D, Puvion-Dutilleul F, Guillon JC, Maury C. Electrophoretically pure mouse interferon inhibits growth, induces liver and kidney lesions, and kills suckling mice. *Am J Pathol* 1981;**102**:396–402
105. Morel-Maroger L, Sloper JC, Vinter J, Woodrow D, Gresser I. An ultrastructural study of the development of nephritis in mice treated with interferon in the neonatal period. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1978;**39**:513–22
106. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S, ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;**364**:2405–16
107. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM, PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;**362**:1292–303
108. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;**11**:81–7
109. Mauss S, Hueppe D, Alshuth U. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatol Baltim Md* 2014;**59**:46–8
110. Loustaud-Ratti V, Rousseau A, Carrier P, Vong C, Chambaraud T, Jacques J, Debette-Gratien M, Sautereau D, Essig M. eGFR decrease during antiviral C therapy with first generation protease inhibitors: a clinical significance? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2015;**35**:71–8
111. Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, Gutmann H. Interaction of the antiviral drug telaprevir with renal and hepatic drug transporters. *Biochem Pharmacol* 2012;**84**:1096–102
112. Rémy A-J, Lesgourgues B, Nalet B, Causse X, Henrion J, Denis J, Arotçarena R, Hagège H, Pariente A, APROVVIE group of Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). Renal dysfunction associated with telaprevir-containing triple therapy for chronic hepatitis C: is early prediction possible? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;**26**:996–1002
113. Virlogeux V, Pradat P, Bailly F, Funingana G, Gonçalves F, Maynard M, Hartig-Lavie K, Amiri M, Zoulim F. Boceprevir and telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C: virological efficacy and impact on kidney function and model for end-stage liver disease score. *J Viral Hepat* 2014;**21**:e98–107

114. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu M-C, Janbon B, Juillard L, Morelon E, Leroy V. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2013;**56**:146–9
115. Kikuchi H, Numao H. Telaprevir-induced acute kidney injury during treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;**26**:244–5
116. Veiga Z, Pereira GHS, Fernandes FF, Mariz DM, Pereira JL. Reply to: Telaprevir-induced acute kidney injury during treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;**26**:687–8
117. Carrier P, Chambaraud T, Vong C, Guillaudeau A, Debette-Gratien M, Jacques J, Legros R, Sautereau D, Essig M, Loustaud-Ratti V. Severe renal impairment during triple therapy with telaprevir. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;**38**:e69–71
118. Kalyan Ram B, Frank C, Adam P, Cynthia L, Maria H, Lennox J, David R, Eugene S, Christopher O, Paul M. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;**63**:763–5
119. Cohorte CUPILT, Rodolphe Anty AASLD 2015.
120. Saxena V, Korashy F, Sise M, Lim J, Chung R, Liapakis A, Nelson D, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S267
121. EASL 2015 - D'après Lin MV et al., abstr. LP42, actualisé.
122. Ruby 1 Pockros PJ, Etats-Unis, EASL 2015, Abs. LO1 actualisé.
123. Roth D, Etats-Unis, EASL 2015, Abs. LP02 actualisé.
124. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2011;**57**:773–80
125. Weiss J, Theile D, Ketabi-Kiyanvash N, Lindenmaier H, Haefeli WE. Inhibition of MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, and MRP3/ABCC3 by nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2007;**35**:340–4
126. Izzedine H, Hulot J-S, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006;**194**:1481–91
127. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics* 2009;**10**:1675–85
128. Bagnasco S, Good D, Balaban R, Burg M. Lactate production in isolated segments of the rat nephron. *Am J Physiol* 1985;**248**:F522–6
129. Dominguez JH, Camp K, Maianu L, Garvey WT. Glucose transporters of rat proximal tubule: differential expression and subcellular distribution. *Am J Physiol* 1992;**262**:F807–12
130. Ruegg CE, Mandel LJ. Bulk isolation of renal PCT and PST. I. Glucose-dependent metabolic differences. *Am J Physiol* 1990;**259**:F164–75
131. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, Tatsumi S, Miyamoto K-I. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002;**277**:19665–72

132. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003;**65**:531–42
133. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina J-M. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003;**36**:1070–3
134. Post FA, Wyatt CM, Mocroft A. Biomarkers of impaired renal function. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;**5**:524–30
135. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;**63**:713–35
136. Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS Lond Engl* 2005;**19**:2031–3
137. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Human Retrovirus*.2009;**25**(4)387-394
138. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, Rivas P, Albalater M, Blanco F, Moreno V, Vispo E, Soriano V. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS Lond Engl* 2009;**23**:689–96
139. Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, Edwards SG, Johnson MA, Connolly JO. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;**10**:482–7

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Prévalence estimée de l'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde en 2010 .....	22
<b>Figure 2</b> : Prévalence de porteurs des anticorps HVC en France (2006). Institut de veille sanitaire, 2006 .....	24
<b>Figure 3</b> : Risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif .....	25
<b>Figure 4</b> : Modélisation des conséquences hépatiques du VHC aux USA. Incidence prévisionnelle des cancers du foie et des décès liés au VHC .....	26
<b>Figure 5</b> : Survie des malades (en mois) ayant une RVS sous pegINF par rapport à la population générale Hollandaise appariée sur l'âge et le sexe .....	27
<b>Figure 6</b> : Risques cumulatifs de mortalité d'origine vasculaire (A) et rénal (B) en fonction de la présence d'anticorps anti-VHC et de ARN VHC à l'inclusion.....	29
<b>Figure 7</b> : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité .....	29
<b>Figure 8</b> : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité en fonction de la durée de traitement .....	30
<b>Figure 9</b> : Prévalence des cancers dans la population VHC comparativement à la population non VHC .....	31
<b>Figure 10</b> : Structure chimique du sofosbuvir (PubChem substances) .....	36
<b>Figure 11</b> : Synthèse du métabolisme du sofosbuvir .....	36
<b>Figure 12</b> : Principales études de phase 3 concernant le sofosbuvir .....	40
<b>Figure 13</b> : Structure chimique du daclatasvir (PubChem substances) .....	42
<b>Figure 14</b> : Résumé de l'étude ALLY 2 .....	44
<b>Figure 15</b> : Structure chimique du siméprévir .....	46

<b>Figure 16</b> : Structure chimique du lédipasvir (PubChem substances) .....	49
<b>Figure 17</b> : Structure chimique de l'ombitasvir (PubChem substances) .....	53
<b>Figure 18</b> : Structure chimique du paritaprevir (PubChem substances) .....	53
<b>Figure 19</b> : Structure chimique du ritonavir (PubChem substances) .....	54
<b>Figure 20</b> : Structure chimique du dasabuvir (PubChem substances) .....	54
<b>Figure 21</b> : Moyenne géométrique de C <sub>max</sub> , ASC pour de multiples doses d'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir AbbVie 150 mg/100 mg/25 mg une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains .....	55
<b>Figure 22</b> : Schématisation des étapes conduisant l'infection chronique du VHC à la production de cellules B monoclonales .....	61
<b>Figure 23</b> : Schématisation de la réponse virologique soutenue obtenue avec la progression de la thérapeutique anti-virale C .....	63
<b>Figure 24</b> : Probabilité de maintien d'une réponse virologique complète (%) chez les patients VHC atteint d'une cryoglobulinémie mixte dans le groupe de traitement par pegIFN,ribavirine et rituximab comparativement au groupe traité par pegIFN,ribavirine .....	64
<b>Figure 25</b> : Incidence cumulative à 8 ans d'insuffisance rénale terminale entre les patients traités et les patients non traités pour le virus C .....	69
<b>Figure 26</b> : Progression (en années) de la fibrose hépatique (score Métavir) chez les patients hémodialysés et transplantés rénaux par rapport au groupe contrôle.....	72
<b>Figure 27</b> : Taux de réponse virologique de l'association grazoprevir + elbasvir chez des patients insuffisants rénaux de grade 4 ou 5 de génotype 1 naïfs de traitement ou en échec d'un traitement par peg-RBV : C. SURFER .....	81
<b>Figure 28</b> : Courbe représentant l'évolution de la clairance de la créatinine (MDRD) de Mr L. en fonction du temps .....	83
<b>Figure 29</b> : Courbe représentant l'évolution de la clairance de la créatinine (MDRD) de Mr M .....	85
<b>Figure 30</b> : Schématisation des voies de transport du ténofovir à travers la cellule tubulaire proximale .....	88

**Figure 31** : Schématisation des conséquences de l'altération de la sécrétion tubulaire du Ténofovir à l'origine d'une toxicité mitochondriale se répercutant sur la fonction de la cellule tubulaire aboutissant à une atteinte rénale aiguë (syndrome de Fanconi) ..... 89

**Figure 32** : Diagramme de flux de l'étude ..... 100

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Réponse clinique, virologique, immunologique, décès dans le groupe traité par rituximab/pegIFN/RBV comparativement au groupe traité par PegIFN /RBV. Sadoun et al., Blood 2010 .....	65
<b>Tableau 2</b> : Taux de réponse clinique et virologique de l'association sofosbuvir/ribavirine dans les vascularites cryoglobulinémiques .....	66
<b>Tableau 3</b> : Méta-analyse des études observationnelles dans les pays industrialisés de la prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients transplantés rénal. Fabrizi et al., 2014 .....	70
<b>Tableau 4</b> : Méta-analyse des études sur la progression de la fibrose (Métavir score) chez les patients transplantés, dialysés et groupe contrôle. D'après Kamar et al., 2013 .....	72
<b>Tableau 5</b> : Efficacité et tolérance des associations thérapeutiques contenant du sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC en fonction des différents stades d'insuffisance rénale (MDRD). D'après la cohorte TARGET <i>EASL 2015</i> .....	79
<b>Tableau 6</b> : Evolution de la clairance de la créatinémie (MDRD) de Mr .....	83
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques des 8 cas d'insuffisance rénale aiguë survenus sous DAAs déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance .....	87
<b>Tableau 8</b> : Caractéristiques cliniques, biologiques, virologique et morphologiques de la population étudiée .....	101
<b>Tableau 9</b> : Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques des hommes et femmes de l'étude .....	103
<b>Tableau 10</b> : Répartition des différents schémas thérapeutiques .....	104
<b>Tableau 11</b> : Représentation des patients ayant une anomalie isolée ou 2 anomalies des marqueurs de dysfonction tubulaire .....	105
<b>Tableau 12</b> : Caractéristiques des 5 patients avec anomalie significative du TmPi/DFG une fois écartés les facteurs confondants .....	106
<b>Tableau 13</b> : Caractéristiques des patients ayant une excrétion fractionnelle de l'acide urique supérieure à 10% persistante .....	107
<b>Tableau 14</b> : Caractéristiques des 3 patients ayant deux anomalies (EFAU > 10 % et un TmPi/DFG < 0,8) persistante malgré la supplémentation en vitamine D .....	108

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire

## Résumé :

**Introduction :** Les recommandations européennes et françaises préconisent la surveillance de la fonction rénale au cours des traitements par DAAs comportant du Sofosbuvir du fait de son élimination rénale prédominante et de quelques cas d'insuffisance rénale aiguë rapportés

Du fait de l'analogie de structure de la molécule avec les analogues nucléotidiques anti-VHB à risque de toxicité tubulaire rénale, il nous est donc apparu légitime de rechercher une toxicité tubulaire infra-clinique par l'utilisation de marqueurs précoces chez des patients VHC successifs recevant différentes associations de nouveaux DAAs comprenant du Sofosbuvir.

**Matériel et méthodes :** 49 patients infectés par le VHC et traités par DAAs ont été inclus de façon prospective et consécutive entre mai 2014 et février 2015 à la Fédération d'Hépatologie du CHU de Limoges.

L'atteinte tubulaire proximale infra-clinique était définie par l'association de deux marqueurs parmi une excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) supérieur à 10%, un TmPi/DFG inférieur à 0,8 selon le diagramme de Bijoët, une glycosurie non diabétique à la bandelette.

**Résultats :** 6 patients avaient une EFAU considérée comme anormale, soit supérieure à 10 % avec une moyenne de 15,5(10,24-32,51).

5 patients avaient un TmPi/DFG inférieur à 0,8 avec une moyenne de 0,68 (0,44-0,79). 3 patients présentaient deux anomalies : un TmPi/DFG inférieur à 0,8 persistant après supplémentation en vitamine D et une EFAU supérieure à 10%.

L'analyse des données concernant ces 3 patients cependant, est plutôt en faveur d'anomalies préexistantes à l'introduction des DAAs.

Aucun cas de tubulopathie infraclinique avérée n'est mis en évidence dans l'étude.

**Conclusion :** Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de tubulopathie infraclinique induite par les DAAs anti-VHC. Cependant, ces résultats n'excluent pas définitivement une potentielle toxicité tubulaire des DAAs,,celle-ci pouvant s'exprimer comme le montre l'expérience de la vraie vie en cas de fragilité rénale sous-jacente ou d'association thérapeutique avec d'autres médicaments toxiques sur le tubule comme certains anti-rétroviraux ou inhibiteurs de calcineurines.

Une surveillance étroite de la fonction rénale chez ces patients doit rester la règle.

**Mots clefs :** hépatite C, dysfonction tubulaire proximale, DAAs

## ABSTRACT

**Introduction :** European and French guidelines recommend monitoring of renal function during treatment with DAAs involving sofosbuvir probably because of its predominant renal elimination and because of a few case reports of acute renal failure.

Considering the structural similarity of DAAs with anti-HBV nucleotide analogues which are at risk of proximal tubular toxicity, it seemed legitimate to seek a subclinical tubular toxicity using early screening tools in consecutive HCV patients receiving different DAAs associations including sofosbuvir.

**Patients and Methods:** 49 HCV-infected patients receiving DAAs were included prospectively and consecutively between May 2014 and February 2015 in the Federation of Hepatology of the University Hospital Center of Limoges.

A subclinical proximal tubular damage was defined as the association of two markers among a fractional excretion of uric acid (EFAU) greater than 10%, a TMPI / eGFR of less than 0.8 according to the Bijoët diagram, a glycosuria in non-diabetic patients' urine dipstick.

**Results:** 6 patients had an EFAU considered as abnormal, 10% or greater with a mean of 15.5 (10.24 to 32.51).

5 patients had a TMPI / eGFR of less than 0.8 with a mean of 0.68 (from 0.44 to 0.79).

3 patients had two anomalies simultaneously: a TMPI / eGFR less than 0.8 after persistent normalization of 25 OH-D3 level and an EFAU value greater than 10%.

Analysis of data for these 3 patients, however, is rather in favor of pre-existing abnormalities to the introduction of DAAs.

No cases of subclinical proven tubulopathy is highlighted in the study.

**Conclusion :** This study failed to demonstrate arguments in favor of a subclinical tubulopathy induced by DAAs targeting HCV virus . However, these results do not definitively exclude a potential tubular toxicity of these DAAs. As real life shows, this toxicity could be expressed when an underlying renal fragility is present or when the drugs are associated with medications presenting a well-known tubular toxicity like antiretroviral drugs or calcineurin inhibitors.

Close monitoring of renal function in these patients must remain the rule.

**Keywords :** hepatitis C, proximal tubulopathy, new direct antiviral drugs



## Résumé :

**Introduction :** Les recommandations européennes et françaises préconisent la surveillance de la fonction rénale au cours des traitements par DAAs comportant du Sofosbuvir du fait de son élimination rénale prédominante et de quelques cas d'insuffisance rénale aiguë rapportés

Du fait de l'analogie de structure de la molécule avec les analogues nucléotidiques anti-VHB à risque de toxicité tubulaire rénale, il nous est donc apparu légitime de rechercher une toxicité tubulaire infra-clinique par l'utilisation de marqueurs précoces chez des patients VHC successifs recevant différentes associations de nouveaux DAAs comprenant du Sofosbuvir.

**Matériel et méthodes :** 49 patients infectés par le VHC et traités par DAAs ont été inclus de façon prospective et consécutive entre mai 2014 et février 2015 à la Fédération d'Hépatologie du CHU de Limoges.

L'atteinte tubulaire proximale infra-clinique était définie par l'association de deux marqueurs parmi une excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) supérieur à 10%, un TmPi/DFG inférieur à 0,8 selon le diagramme de Bijoët, une glycosurie non diabétique à la bandelette.

**Résultats :** 6 patients avaient une EFAU considérée comme anormale, soit supérieure à 10 % avec une moyenne de 15,5(10,24-32,51).

5 patients avaient un TmPi/DFG inférieur à 0,8 avec une moyenne de 0,68 (0,44-0,79). 3 patients présentaient deux anomalies : un TmPi/DFG inférieur à 0,8 persistant après supplémentation en vitamine D et une EFAU supérieure à 10%.

L'analyse des données concernant ces 3 patients cependant, est plutôt en faveur d'anomalies préexistantes à l'introduction des DAAs.

Aucun cas de tubulopathie infraclinique avérée n'est mis en évidence dans l'étude.

**Conclusion :** Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de tubulopathie infraclinique induite par les DAAs anti-VHC. Cependant, ces résultats n'excluent pas définitivement une potentielle toxicité tubulaire des DAAs,,celle-ci pouvant s'exprimer comme le montre l'expérience de la vraie vie en cas de fragilité rénale sous-jacente ou d'association thérapeutique avec d'autres médicaments toxiques sur le tubule comme certains anti-rétroviraux ou inhibiteurs de calcineurines.

Une surveillance étroite de la fonction rénale chez ces patients doit rester la règle.

**Mots clefs :** hépatite C, dysfonction tubulaire proximale, DAAs