

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

**PREVALENCE DE LA TUBULOPATHIE PROXIMALE
INFRACLINIQUE CHEZ LE PATIENT VHB
CHRONIQUE NAIF DE TOUT TRAITEMENT**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 Octobre 2012

par

Jérémie JACQUES

né le 01/04/1983, à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Denis SAUTEREAU.....Président
M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER.....Juge
Mme le Professeur Marie ESSIG.....Juge
Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTIDirecteur
M. le Docteur Paul CARRIER.....Juge
Mme le Docteur Marilynne DEBETTE-GRATIEN.....Juge
M. le Docteur Jean-Philippe REROLLEJuge
Mme le Docteur Zara DICKSONMembre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

**PREVALENCE DE LA TUBULOPATHIE PROXIMALE
INFRACLINIQUE CHEZ LE PATIENT VHB
CHRONIQUE NAIF DE TOUT TRAITEMENT**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 Octobre 2012

par

Jérémie JACQUES

né le 01/04/1983, à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Denis SAUTEREAU.....Président
M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER.....Juge
Mme le Professeur Marie ESSIG.....Juge
Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTIDirecteur
M. le Docteur Paul CARRIER.....Juge
Mme le Docteur Marilyne DEBETTE-GRATIEN.....Juge
M. le Docteur Jean-Philippe REROLLEJuge
Mme le Docteur Zara DICKSON.....Membre invité

TABLEAU FACULTE LIMOGES



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

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

BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (C.S)	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (C.S)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth	MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe (C.S)	REANIMATION
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

(C.S) : Chef de Service

REMERCIEMENTS

Au président

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU

PU-PH d'hépatogastro-entérologie

Chef de service du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges

Président du Jury

En acceptant de présider ce jury, vous clôturez ce cursus long mais passionnant que sont les études de médecine.

Vous avez su me transmettre au long de toutes ces années ce virus de la gastro-entérologie et de l'endoscopie en particulier.

Je ne peux que vous remercier de l'exemple que vous nous amenez à tous quotidiennement aussi bien sur la prise en charge des malades, le partage des connaissances par l'enseignement et l'intérêt que vous portez à la recherche clinique.

La formation que vous avez accepté de me fournir en endoscopie notamment, est une chance dont je me rends compte au quotidien.

Merci de me faire confiance pour la suite (sans exclure le contrôle)

En espérant poursuivre à vos côtés plusieurs années encore.

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

Aux juges,

Monsieur le Professeur Jean-Claude Aldigier

PU-PH de néphrologie

Chef de service de néphrologie du CHU de Limoges

Ce premier stage dans votre service reste un souvenir exceptionnel aussi bien au niveau affectif que professionnel.

Votre présence, vos conseils, votre enseignement et votre sympathie avec nous et avec les patients resteront gravés à jamais dans ma mémoire.

Si l'on avait pu faire deux spécialités croyez bien que j'aurais été néphrologue avec plaisir, je n'ai d'ailleurs pas pu m'empêcher de faire une thèse en lien avec cette formidable spécialité !

Trouvez ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Madame le Professeur Marie Essig

PU-PH de néphrologie

Ta passion pour la recherche a réussi à me convertir vers un domaine que je n'imaginai même pas effleurer et tu as même réussi à me convaincre de faire un master 2.

Nous partageons une passion pour la physiologie et j'espère que ce travail le reflétera.

Ta rigueur scientifique et la qualité de ton enseignement m'ont éminemment marqué.

Tu es à l'initiative de ce projet et je te remercie d'avoir accepté de me faire confiance pour faire partie de l'aventure.

Trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Paul Carrier

PH d'hépatogastro-entérologie

Difficile en quelques lignes de te remercier pour ces quatre années pendant lesquelles tu m'as supporté, formé, accompagné et soutenu.

Ta présence et ton investissement permanent auprès des malades m'inspirent un profond respect.

Tu as permis par la trace que tu avais laissée la bas une intégration facile lors de mon passage parisien.

Que nos visites furent belles pleines de joie, de rire, de lourdeur parfois mais aussi de profond sérieux médical.

Omnipotent de la médecine j'espère sincèrement que ta vie personnelle suivra rapidement le même accomplissement que ta vie professionnelle.

En acceptant de juger ce travail auquel tu as amplement participé, trouve le témoignage de ma sincère amitié et de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Marilyne Debette-Gratien

PH d'hépatogastro-entérologie

Avant votre retour dans le service lors de mon arrivée dans la famille de l'hépatogastro-entérologie, tout le monde me prévenait quant à la tempête qui allait s'abattre sur moi en raison de mon caractère légèrement explosif. Vous avez au contraire accepté de m'adopter et je vous en serai éternellement reconnaissant.

Votre sincérité permet des rapports sains au quotidien.

La passion de la greffe initiée par le docteur Rerolle a trouvé un digne prolongement dans votre pratique et votre enseignement.

Vous étiez la première « Broussienne de l'équipe », je fus grâce à vous le troisième, et je ne peux que vous remercier du rôle prépondérant que vous avez tenu dans cette aventure passionnante.

Ce travail, auquel vous avez également largement contribué, achève ces longues années de labeur, il a permis mon entrée dans la « secte » fédération d'hépatologie ou vous avez œuvré pour mon intégration.

Je vous respecte autant que je vous apprécie et j'espère que notre collaboration ne s'arrêtera pas de si tôt.

Merci d'accepter de juger ce travail et trouvez ici le témoignage de ma profonde affection et de mon plus grand respect

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Rerolle

PH de néphrologie

L'avenir retiendra que tu fus le premier à me faire publier et à me donner le goût pour la recherche clinique ainsi que le premier quarantenaire à me faire vomir sur un terrain de sport.

Ta passion pour la greffe m'a contaminé, désorientant longtemps mes différents choix professionnels.

Que de souvenir de ces 6 mois où les journées longues et dures de labeur ne furent que du bonheur à tes côtés ainsi que ceux d'Aymeric et de Zara.

Ma mère n'appréciera peut être pas aujourd'hui d'apprendre l'état parfois perturbé dans lequel je prenais la route pour rentrer vers Toulouse après que tu exigeasses hebdomadairement des transmissions tardives et détaillées ...

J'espère que notre collaboration professionnelle en est à son balbutiement.

Trouve ici le témoignage de ma profonde amitié et de ma sincère gratitude.

A ma directrice de thèse et juge

Madame le Professeur Véronique Loustaud-Ratti

PU-PH d'Hépatologie

Ces quelques lignes seront évidemment trop courtes pour vous remercier par rapport à l'énorme investissement que vous avez pu mettre au quotidien pour la réalisation du projet dans sa globalité et de cette thèse en particulier.

Vous m'avez fait confiance en me confiant ce travail passionnant et j'espère avoir été à la hauteur.

J'ai pu mesurer tout au long de la réalisation de ce travail, la chance qui avait été la mienne de vous compter comme directrice de thèse.

Votre présence à nos côtés dans le service est un atout supplémentaire dont nous mesurons quotidiennement les bénéfices.

J'espère sincèrement que notre collaboration médicale et scientifique se poursuivra dans les années futures.

J'en profite pour m'excuser auprès de votre famille pour le harcèlement électronique voir même téléphonique qui a pu être le mien lors de ces derniers mois !

Je tiens à vous remercier autant pour la proximité que vous avez choisi de laisser avec nous malgré vos fonctions que pour votre présence médicale si enrichissante.

Trouvez ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mes parents,

Pour tout je ne peux que vous dire merci. Incessante source d'inspiration vous êtes restés un modèle, probablement trop psychanalytiquement. Vous m'avez transmis le virus de la médecine, d'une belle médecine dévouée, généreuse, à l'écoute mais qui reste scientifique. Vous me soutenez depuis quasiment trente ans dans « presque » toutes mes quêtes aussi folles fussent elles à une époque. Et puis surtout vous m'aimez ou plutôt vous nous aimez nous quatre d'une telle façon que jamais dans nos vies nous ayons pu en douter. Je vous aime tout autant soyez en surs et je remercie la vie pour tous ces moments de joie et de bonheur partagés, passés et à venir.

A mes grands-parents,

Apy

Un an quasi jour pour jour que tu nous a quitté mais je suis certain que de là haut tu nous regardes. Tu dois également savoir comment tu me manques, et comme je regrette ton absence ce jour qui clôture ces onze années d'études qui annoncent le début d'un « vrai » métier sois en sûr. Je ne t'oublierais jamais, je t'aime de tout mon cœur.

Amy,

Ta présence ici me fait chavirer de bonheur. A partir de ce jour je serais Dr mimi pour de vrai. Je profite de ces quelques lignes pour te dire tout le regret que j'ai de ne pouvoir venir te voir plus souvent et t'exprimer toute l'affection que tu mérites. Tu as su dépasser bravement le deuil d'Apy avec qui tu formais un couple si fusionnel qui nous remplissait de bonheur. Accroche-toi à la vie une seconde jeunesse a commencé avec le mariage de ta première petite-fille, les arrières petits enfants ne devraient pas tarder

....

Je t'aime si fort

A mes 3 frères, Aurélien, Timothée et Constant

Que de bons moments passés tous ensemble toutes ces années, particulièrement autour de nos passions communes pour les jeux et le sport.

Maman nous répète depuis longtemps que chaque frère a son rôle dans une famille, plus le temps passe et plus elle semble avoir raison.

Cette famille est notre force première j'en suis persuadé, préservons la face à toutes les tempêtes. N'oublions jamais la force de la communication pour dépasser les crises.

Un petit remerciement spécial à toi mon petit constant d'être venu partager ce jour spécial avec nous. Tu as également choisi la voie de la médecine et ma discrétion reconnue de tous ne t'as pas toujours beaucoup aidé. Ta force de caractère t'as permis de t'imposer facilement et désormais c'est moi « le frère de ». Ta capacité d'écoute alliée à ta grande finesse intellectuelle que tu n'as pas toujours assumé feront de toi un grand médecin j'en suis sûr.

Quoi qu'il en soit je vous aime tous les 3 et j'espère que l'avenir nous réserve encore de beaux moments tous ensemble.

A mes amis :

Alex, Peute, Vinz, Tyf, Mélanie et Clémentine, nous nous sommes construits tous ensemble au long de toutes ces années, votre réussite étudiante puis professionnelle et personnelle a toujours été un moteur et un exemple pour moi. De 15 à 20 ans ce sont écoulés et notre amitié ne semble pas avoir pris une ride malgré nos différentes orientations et les distances installées. Je mesure régulièrement la chance que représente cette amitié et je crois en sa force pour perdurer encore de nombreuses années. Le club du biais a encore de longues heures devant lui ...

Ben, cette colocation merveilleuse et mouvementée restera un moment inoubliable dans ma vie d'étudiant mais dans ma vie d'homme également. Tu restes une source d'inspiration et de motivation semblant inépuisable. Tu seras Docteur une semaine avant moi et je suis fier d'avoir pu partager ce moment à tes côtés. Année 2012 de tous les succès pour toi avec ta petite Rose, ton mariage et ta thèse, il ne nous reste plus désormais qu'à relancer durablement la carving team (avec ou sans Marvin ?) que tu as quelque peu délaissé en raison de tous ses projets ... Merci définitivement pour ton amitié si chère à mes yeux.

Marvin, je n'ai pu être présent le jour de ta thèse mais je connais le sérieux de ton travail pour ne pas douter de la qualité de celle-ci. Je suis fier que la distance n'ait que peu érodé notre amitié et ce malgré ton harcèlement téléphonique ... Trouve dans ces quelques mots la preuve irréfutable de mon affection.

La Parce, programmer pour être anesthésiste, tu es désormais devenu surfeur pour le plus grand malheur de la SFAR, Kamran en tête ... Je ne peux que te souhaiter plein de bonheur pour ces années réunionnaises qui s'annoncent (avec un peu de médecine tout de même ???)

La Babe, même si l'élève n'a pas encore dépassé le maître félicitations pour ton rythme effréné de séduction ces dernières années ... L'orthopédie était pour moi de la menuiserie, tu arrives à en faire un art, nos routes continueront de se croiser j'en suis sûr !

Brice, toutes ces années passées ensemble à Toulouse puis ici à Limoges nous ont permis d'apprendre à nous connaître et à nous apprécier, je te remercie pour ta gentillesse quotidienne et espère que nos carrières professionnelle et sportive suivront encore pendant plusieurs années un chemin parallèle.

A tous les autres toulousains qui ont marqué ces années médicales et qui sont pour la plupart toujours présents dans ma vie : Kiki, Coach, Steph, Cruchot, toutes les générations de la Ranguel All-Star, J-P, La Cave et tous ceux que je n'ai pas cité, votre amitié m'est chère, préservons là !

Une pensée également aux personnalités de mon parcours de rameur, à mon coéquipier de toujours Antoine, aux membres du CREPS pendant ces folles années Bastien, Mickaël, Maxime, Vincent ; à mes entraîneurs de l'époque Nico et Henri ; les valeurs de ce merveilleux sport que sont le collectif, la rigueur, le labeur sont à la base je l'ai toujours dit de ma réussite. Ces années demeurent parmi les plus belles de toute ma vie. Je regrette encore que le système éducatif français m'ait obligé de choisir entre le sport et les études. Vous ne saurez probablement jamais votre présence dans ces remerciements, mais croyez moi je ne vous oublie pas.

A mes amis limougeauds,

Nizar, merci pour ton accueil dans cette ville inconnue, pour ces joyeux stage de cardiologie et de réanimation partagés et tous ces moments qui restent encore à venir.

Aurélie, tu nous as quitté vers la capitale mais tu restes dans mon cœur et je ne désespère pas de te convaincre de revenir rapidement vers nous. Plein de bises.

Aymeric, tu fus le premier de mes co-internes et quel co-interne. Ton parcours professionnel est à la hauteur de ton investissement et ton accueil à mon arrivée fut une bouffée d'oxygène dans une période difficile. Tu es de retour dans la région pour mon plus grand bonheur, je te kiffe mon grand !

Mathieu, dès le premier jour de notre rencontre limougeaude j'ai compris que nous serions proches. Un an de coloc mémorable, de vives péripéties professionnelles (peut être pas terminées) et nous sommes toujours là, bientôt gastro-entérologue tous les deux. En espérant que nous continuerons notre collaboration amicale et professionnelle contre vents et marées comme nous l'avons fait jusque là ! Un grand merci pour ce plaisir au quotidien depuis 2 ans et demi désormais où je t'ai vu plus que ma femme et ma famille réunies

Romain, tu as été mon interne sénior, pus mon chef de clinique et maintenant mon PH. Notre Alain Juppé de l'hépatogastro-entérologie ; quel plaisir de travailler à tes cotés. Ta formation à mon égard est un luxe quotidien dont je sais abuser avec tant de plaisir. Plus qu'un chef tu es pour moi un ami, je crois et je rêve de notre association future et espère que ce plaisir est partagé. Merci pour tout, tout simplement.

Papé, le coronarographe de ces dames, ta simplicité et ton humour décapant furent un rayon de soleil lors de mes premiers mois limougeauds légèrement difficiles. Merci pour ton amitié.

La bande de réa de l'hiver 2009, Greg et Pauline en particulier, qui en plus de Nizar transformèrent ce stage difficile en passage inoubliable. Nos philosophiques conversations des après-midi si « surchargées » de réa me manqueront toujours !

Thomas E. et Vincent H. qui ont partagé pendant six mois le quotidien d'interne d'hépatogastro-entérologie avec brio et brillent désormais dans leurs spécialités respectives, travailler avec vous a été un plaisir, vous croiser au CHU et ailleurs l'est tout autant.

Tous les foteux qui rendent les dimanche après midi moins moroses, Joachim, les 3 Thomas, Greg, Brice, Axel, et surtout Youssef dont la gentillesse a réussi à fédérer tout ce beau monde dans la durée.

A tout le personnel d'hépatogastro-entérologie,

Les médecins :

Mme le Docteur Anne Le Sidaner,

Votre enseignement clinique et technique est d'un réel apport au quotidien, je vous remercie pour vos conseils et de m'avoir accepté comme je suis, avec mes défauts et je l'espère quelques qualités !

Virginie ou Docteur Virginie Gibaud-Valgueblasse pour les professionnels ...

Maman, Epouse, Docteur, tu multiplies les casquettes avec brio, toujours prête à me soutenir au quotidien et franche dans tes rapports, sans langue de bois ce qui est souvent rare dans notre milieu. Tu es une grande sœur quelque peu maternelle par substitution ; merci pour tout ce que tu m'a appris et continue à m'apprendre.

M. le Docteur Roger Daloko

Merci pour ta gentillesse ; ton sourire est un plaisir au quotidien. Tu nous fais partager ton expérience internationale et tes conseils professionnels et personnels sont souvent avisés.

Antoine ou Docteur Antoine Bouygues pour les plus jeunes ...

Malgré nos différences et nos désaccords parfois, tu as participé comme les autres à l'aboutissement de ma formation d'hépatogastro-entérologue et je ne peux que t'en remercier, sincèrement.

A mes co-internes,

Tessa, Sophie et Lina ; ces quelques mois passés ensemble malgré l'intensité de notre labeur furent très agréables grâce à vos sourires et votre gentillesse au quotidien.

A la bande de la nutrition, Cécile, Pierre et Lucie, bosser avec vous a été un réel plaisir.

Cécile, je te souhaite le meilleur pour la suite de ta vie personnelle et professionnelle.

Merci également à ceux qui m'ont directement ou indirectement formés dans ce service mais qui sont désormais partis :

- Marianne Picard : ma première chef dans le service

- François Cessot : toujours irremplaçable, un an à vos côtés ce fut court mais tellement enrichissant !

- Sébastien Seillan : ton talent est à la hauteur de ton tempérament de feu, tu as trouvé ton bonheur dans le Lot-et-Garonne, merci pour tous ces moments de franche rigolade

Les infirmières, les aides soignantes et leur cadre :

Votre dévouement est admirable, je vous demande parfois beaucoup, mais croyez bien que j'ai conscience de la difficulté de votre tâche et j'espère sincèrement que vous avez apprécié mon investissement autant que j'ai pu respecter le vôtre.

Malgré les affinités particulières avec certaines d'entre vous, ces remerciements sont collectifs, car quoi que l'on puisse dire un service est une équipe et la progression se fait tous ensemble.

Je ne peux toutefois pas m'empêcher de remercier particulièrement ici Joelle, partie à la retraite récemment (55 ans, elle est pas belle la vie ...) qui restera gravée longtemps dans ma mémoire.

Les secrétaires :

Travailleuses de l'ombre, votre investissement n'est pas toujours mis en avant à sa juste valeur ; merci particulièrement à Virginie qui a accepté ma diction lamentable et mes exigences souvent abusives.

A tout le personnel de la fédération d'hépatologie :

(docteur ?) Isabelle Boutant, explosive, excessive mais attachante et tellement efficace.

Annick et Nico, d'une disponibilité sans pareil, merci encore pour tous ces efforts supplémentaires que vous avez accepté pour m'aider et qui m'ont été d'une aide inestimable, je vous en serai éternellement reconnaissant et espère avoir l'opportunité de continuer à travailler à vos côtés.

Nico le jour où j'écris ces quelques mots tu es embourbé dans des soucis de santé difficiles, je pense à toi et te transmets tous mes vœux de rétablissement, nous serons tous là pour toi si tu en as besoin.

Mme Esnault, merci pour votre participation à ce projet, votre sourire et vos perpétuels mots d'encouragement.

Elodie, Bienvenue et Annick, votre aide a été sans faille, votre présence tous ces mercredi matin d'inclusion particulièrement efficace, je vous remercie sincèrement pour votre investissement sans lequel je n'aurai probablement pas pu mener ce travail à terme.

Aux médecins non gastro-entérologue qui ont marqué mon parcours d'interne

Au Docteur Bruno François,

Tu m'as accepté dans ta dream-team de recherche clinique et ta formation lors de nos gardes ensemble fut sans égal.

Ta passion est contagieuse et j'espère avoir été à la hauteur de tout ce que tu as pu me transmettre.

Merci pour tout en espérant que nous aurons encore de nombreuses occasions de partages amicaux et professionnels.

Au Docteur Marc Villaceque

Quel bonheur que ces six mois partagés, nos discussions sont inoubliables et nos coups de fils trimestriels un plaisir.

Tu as cru en moi depuis le premier jour, j'espère que je ne te décevrai pas.

Au Docteur Zara Dickson,

Tu fus la première de mes chefs de clinique et tu restes l'exemple numéro un à suivre tant au niveau du sérieux, de la rigueur et de l'investissement.

Ton humanisme est exceptionnel et ton sens clinique un exemple.

Jamais je n'oublierais ta gentillesse naturelle qui te fit m'inviter à ta table de Noël ce jour de décembre où je vivais un premier Noël limougeaud seul, isolé et d'astreinte.

Tu es et resteras un exemple, merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A tous les médecins de réanimation,

Le professeur Philippe Vignon, les docteurs Nicolas Pichon, Marc Clavel, Jean-Bernard Amiel et Gwenaëlle Lhéritier, votre enseignement marque un cursus d'interne, merci pour tout ce que vous avez accepté de me transmettre et cela dans la joie et la bonne humeur !

Et enfin à toi Anne,

Trois ans déjà d'un amour qui comme le bon vin se bonifie avec les années.

Notre couple, et bientôt famille je l'espère, est ma plus belle réussite limougeaude.

Merci pour ton soutien perpétuel qui m'est indispensable et qui permet mon épanouissement au quotidien.

Pas besoin de beaucoup de mots pour te remercier, je t'aime de tout mon cœur tout simplement.

SOMMAIRE

TABLEAU FACULTE LIMOGES	4
REMERCIEMENTS	10
SOMMAIRE	26
PREMIERE PARTIE : HEPATITE B	29
A : Epidémiologie, transmission, histoire naturelle	30
1) Epidémiologie	30
2) Transmission	32
3) Histoire naturelle	35
4) Pronostic	39
5) Manifestations extrahépatiques	41
B- Hépatite B : Virologie	42
1) Historique	42
2) Classification taxonomique des hepadnaviridae	42
3) Structure des particules virales et organisation du génome viral	45
4) Le cycle de réplication virale	48
5) Pathogénie de l'infection virale	50
C) Hépatite B aiguë et chronique : tests diagnostiques	52
1) Diagnostic sérologique	52
2) Cinétique d'apparition des différents marqueurs	55
2) Outils moléculaires dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite B ..	57
D) Traitement	60
1) Introduction	60
2) Buts et objectifs des traitements anti-viraux	62
3) Evaluation pré-thérapeutique de la maladie hépatique	65
4) Les indications thérapeutiques	66

7) Cas particuliers	73
DEUXIEME PARTIE : VHB ET REIN	82
A) Rein et Hépatite B	83
2) Péri-artérite noueuse	84
3) Glomérulonéphrites	86
B) PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DU TUBULE PROXIMAL	92
1) Introduction à la physiologie rénale	92
2) Physiologie moléculaire de la réabsorption tubulaire proximale	97
3) Tubulopathie proximale : syndrome de Fanconi	111
TROISIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	120
A) RATIONNEL SCIENTIFIQUE	121
1) Toxicité rénale du ténofovir	121
2) Et dans le VHB ?	131
3) Intérêt des marqueurs précoces de tubulopathie proximale	132
B) MATERIEL ET METHODES	134
1) Type d'étude	134
2) Objectifs de l'étude	134
3) Population étudiée	135
4) Analyse statistique des données	137
C) RESULTATS	138
1) Caractéristiques de la population	138
2) Marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale	145
D) DISCUSSION	152
1) Caractéristiques de la population	152
2) Prévalence de la tubulopathie proximale infraclinique	154
3) Marqueurs de dysfonction tubulaire proximale	154
4) Atteinte tubulaire proximale liée au VHB dans la littérature	159

5) Atteinte tubulaire proximale chez les patients traités : données de la littérature	160
6) Déficit en Vitamine D et conséquences osseuses.....	161
E) CONCLUSION ET PERSPECTIVES	165
ANNEXE.....	168
BIBLIOGRAPHIE.....	177
TABLE DES MATIERES	205
TABLE DES FIGURES	210
TABLE DES TABLEAUX	212
SERMENT D'HIPPOCRATE	213
4 ^{eme} DE COUVERTURE.....	215

PREMIERE PARTIE :

HEPATITE B

A : Epidémiologie, transmission,

histoire naturelle

1) Epidémiologie

Il est estimé qu'environ 40% de la population mondiale a été un jour en contact avec le virus de l'hépatite B (VHB) (1). L'hépatite B est donc considérée comme l'une des maladies infectieuses les plus importantes à travers le monde avec environ un million de décès par an en lien avec ce virus.

La prévalence est extrêmement variable selon les zones géographiques allant de 0,2% jusqu'à 20%. L'Europe occidentale, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-zélande sont considérés comme des zones à faible prévalence (0,1 à 2%) ; les pays du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient, de l'Asie centrale et le Japon sont eux à prévalence intermédiaire (3 à 5%) alors que les taux de prévalence atteignent 10 à 20% en Chine, Asie du sud-est et Afrique sub-saharienne (Figure 1).

L'incidence a diminué dans la plupart des pays développés avec l'instauration de politiques de santé publique recommandant la vaccination (2). Cependant les complications dues au VHB telles que les cancers, la cirrhose et les décès sont toujours en augmentation probablement à la fois en raison du délai d'efficacité des politiques vaccinales et d'un meilleur dépistage du VHB et de ses complications.

En France (figure 2), la prévalence de l'infection par le VHB, évaluée lors d'une enquête en population générale, a été estimée en 2004 à 0,65% (3). Le taux de mortalité imputable au VHB était quant à lui de 2,2/100000 habitants la même année. Cela correspond à 280 000 personnes porteuses de l'Ag HBs. La prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, soit respectivement 1,10 % et 0,21%, quelle que soit la tranche d'âge.

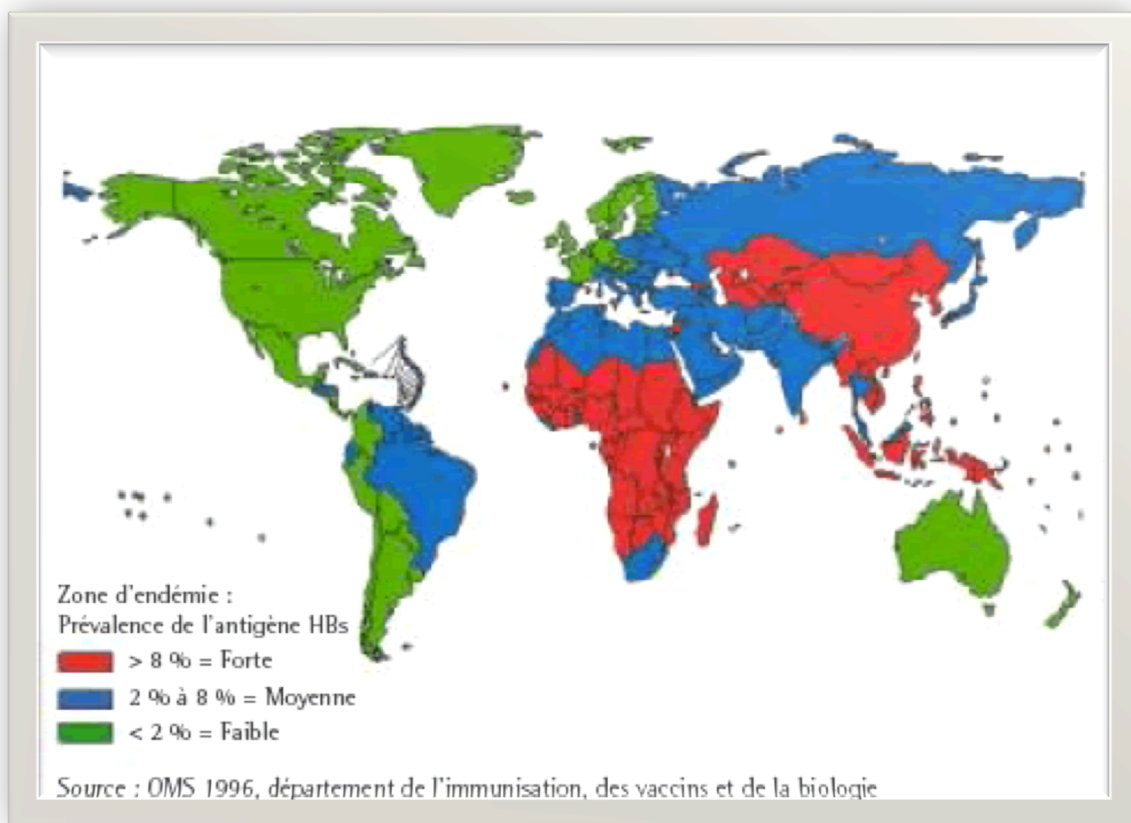


Figure 1 : Répartition mondiale du virus de l'hépatite B

EPIDEMIOLOGIE COMPAREE EN France VHB:VHC (2003-2004)

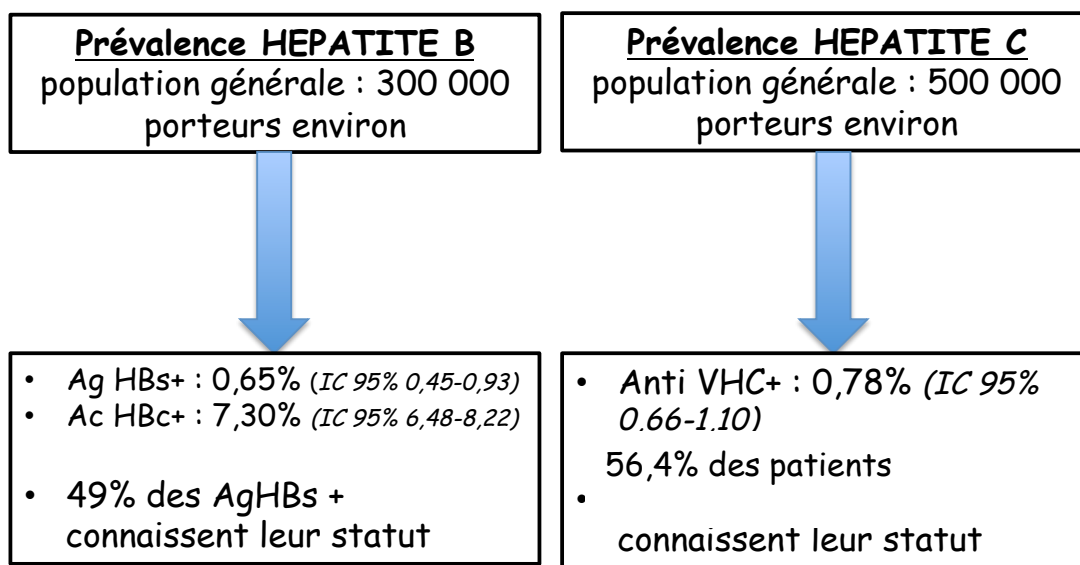


Figure 2 : Epidémiologie comparée VHB/VHC en France, étude chez les assurés sociaux 2003-2004, 14416 personnes de 18 à 80 ans

2) Transmission

La transmission du VHB peut se faire par voie sexuelle, percutanée (usagers de drogues intraveineuses = UDIV), périnatale, horizontale, nosocomiale et par transplantation d'organes.

La prédominance des modes de transmission varie en fonction du taux de prévalence de l'infection dans le territoire considéré. Ainsi dans les pays à faible prévalence comme la France, la transmission se fait essentiellement lors de rapports sexuels non protégés ou lors du partage de seringues contaminées alors que dans les pays d'Afrique sub-saharienne à prévalence élevée, la transmission est essentiellement périnatale voir horizontale.

a) Transmission sexuelle

Dans les zones de faible prévalence, la transmission sexuelle est le principal mode de transmission du VHB. Aux Etats-Unis, 40% des nouvelles infections ont été transmises par voie hétérosexuelle et 25% par voie homosexuelle (4). Les mesures de prévention sont classiques à savoir la vaccination ainsi que l'utilisation de préservatifs.

b) Transmission percutanée

Le partage des seringues et aiguilles chez les UDIV est la voie de transmission percutanée la plus fréquente. En Europe et aux Etats-Unis, ce mode de transmission concerne 15 % des personnes nouvellement infectées (4). Le risque augmente en fonction du nombre d'années de toxicomanie, de la fréquence des injections et du partage du matériel de préparation ou d'injection.

D'autres modes de transmission percutanée existent tels que le partage de rasoirs ou de brosses à dents, cependant il est impossible de connaître un impact chiffré précis.

De plus certaines pratiques telles que l'acupuncture, la réalisation de tatouage ou de piercing ont été associées à la transmission du VHB, et des réglementations publiques sur l'hygiène et l'utilisation d'équipements à usage unique sont indispensables pour limiter les risques.

c) Transmission périnatale et verticale

La transmission mère-enfant peut survenir in-utero, à la naissance ou après la naissance. Le taux de transmission mère-enfant peut atteindre jusqu'à 90%. Cependant la vaccination néonatale a un taux d'efficacité élevé jusqu'à 95% signant une transmission le plus souvent tardive au moment de la naissance ou juste avant.

Il semble exister un lien direct entre la charge virale sanguine du VHB et le risque de transmission mère enfant (5) avec dans certaines études une absence de transmission en cas de charge virale non significative (6).

La lutte contre ce mode transmission comporte le dépistage systématique des femmes enceintes par le dosage de l'Ag HBs, l'immunothérapie passive le plus précocement possible après la naissance ainsi que la vaccination standard. Des travaux récents (7) suggèrent qu'un traitement antiviral par lamivudine chez les femmes enceintes à charge virale élevée au 3^{ème} trimestre de la grossesse pourrait réduire le risque de transmission in-utero ou périnatale.

d) Transmission horizontale

Les enfants peuvent être contaminés horizontalement à cause de lésions cutanées et muqueuses minimales en raison des contacts étroits inter-individuels à cet âge. De plus le VHB peut survivre longtemps hors du corps humain, et des contaminations à travers l'usage de jouets seraient possibles. Cependant bien que le VHB ait déjà été détecté dans de nombreuses sécrétions biologiques, il n'existe aucune preuve à l'heure actuelle de transmission par le biais d'autres liquides biologiques que le sang.

e) Transfusion

Les donneurs de sang sont tous dépistés pour l'Ag HBs, ce qui a entraîné une baisse significative des contaminations par transfusion. Dans les zones à faible prévalence le risque est estimé à 1 à 4/10⁶ culots transfusés (8,9).

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire pourrait sécuriser de façon accrue le don de sang, cependant l'évaluation médico-économique n'est pas en faveur en France au vu de la disparité entre le coût supplémentaire entraîné et la faible réduction du risque. Ainsi, la détection de l'ADN VHB se fait dans les zones de moyenne ou haute endémie (donc dans les DOM). Le gain est faible en zone de basse endémie, surtout si le dépistage sérologique est de haute sensibilité et spécificité (10,11).

f) Infection nosocomiale

La transmission du VHB en milieu médical peut être bidirectionnelle : du professionnel de santé au patient ou du patient au travailleur de santé. Avec la vaccination obligatoire des professionnels de santé, et le développement de protocole de prophylaxie post-exposition (sérovaccination dans les 72h chez les rares professionnels non vaccinés), les infections nosocomiales à VHB ont quasiment disparu dans les pays développés.

Les travailleurs de santé ayant une positivité pour l'Ag HBs ne sont pas interdits de travail, cependant des adaptations professionnelles peuvent s'avérer nécessaires. Un traitement anti-viral peut être indiqué chez les personnels virémiques en contact direct avec les patients et qui ne peuvent être placés à des postes moins exposés.

g) Transplantation d'organes

Des cas de transmission d'infection à VHB ont été décrits après transplantation d'organes extra-hépatiques de donneurs avec un Ag HBs positif (12).

Pour les donneurs avec un anti-HBc positif isolé (hépatite B occulte), la controverse existe tout comme pour le don de sang même s'il existe un risque d'infection

à VHB supérieur chez les receveurs par rapport à des greffons de donneurs anti-HBc négatifs.

h) Prophylaxie post exposition

La prophylaxie post exposition est recommandée chez toutes les personnes non vaccinées. Une immunothérapie passive et active associant des immunoglobulines anti-HBs et la première dose du vaccin est recommandée le plus tôt possible après la situation à risque.

Les individus vaccinés avec une réponse immunitaire documentée n'ont pas à bénéficier d'une prophylaxie post exposition.

Les individus vaccinés avec un niveau d'anti-HBs inférieur à 10 UI/L seront traités comme des individus non vaccinés.

3) Histoire naturelle

a) Hépatite aiguë

Dans 70 % des cas, l'infection demeure asymptomatique (13). L'apparition de signes cliniques dépend de l'âge avec des signes cliniques le plus souvent absents chez le jeune enfant.

Le tableau clinique habituel comprend schématiquement trois phases :

-la phase d'incubation, de 4 à 30 semaines ;

-la phase pré-ictérique, peu spécifique, inconstamment marquée par un syndrome pseudo-grippal, une asthénie, des troubles digestifs modérés, une éruption cutanée peu fréquente ;

-la phase ictérique, qui associe ictère, hépatomégalie et splénomégalie respectivement dans 50 % et dans 25 % des cas. L'ictère apparaît généralement 1 à 2 semaines après le contage et persiste 2 à 6 semaines.

Au niveau biologique, cette phase est marquée par une élévation franche des transaminases. Chez 90 % des patients, la réponse immunitaire de l'hôte permet la résolution de l'infection, avec disparition des signes cliniques (l'asthénie peut toutefois

persister plusieurs semaines.) et normalisation des transaminases.

Au niveau sérologique, lors des infections par virus sauvage, la séroconversion HBe (négativation de l'AgHBe et apparition des anticorps anti-HBe) annonce une évolution favorable de l'infection ; puis, une immunité durable s'instaure grâce à l'apparition des anticorps dirigés contre l'AgHBs.

Chez un patient sur mille, la réponse immune devient excessive, entraînant la destruction massive des hépatocytes, se traduisant sur le plan clinico-biologique par une hépatite fulminante (14) extrêmement grave et pouvant conduire au décès en l'absence de greffe hépatique.

b) Hépatite chronique

On définit une hépatite chronique par la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois. Elle est liée à l'incapacité du système immunitaire à éradiquer totalement le virus.

Le risque de passage à la chronicité est fonction de la maturité du système immunitaire :

- Adulte Immunocompétent : 8-10%
- Immunodéprimé : 30 à 40%
- Diabétiques : 45%
- Enfants :
 - Nouveau-né 90%
 - 0-6mois 70%
 - 7-12mois 50%
 - 1-4 ans 30%

Chez 70 à 90 % des patients, l'infection chronique est asymptomatique et n'est découverte que tardivement, au stade de cirrhose, voire de carcinome hépato-cellulaire.

Elle évolue classiquement en quatre phases (15,16).

-la phase de tolérance immunitaire :

Elle se caractérise par un état de tolérance immunitaire vis à vis des cellules infectées. La multiplication active du virus se traduit par la présence de marqueurs de réplication virale (AgHBs, AgHBe pour les virus sauvages, ADN viral) à des taux élevés dans le sérum du sujet infecté. A cette phase, le patient est très contagieux. Du fait de la tolérance immunitaire, les lésions hépatiques de nécrose ou d'inflammation sont absentes. Le patient ne décrit pas de symptômes et ses tests fonctionnels biologiques, en particulier les transaminases, demeurent normaux. Cette phase dure généralement 10 à 30 ans, en fonction de l'âge de contamination et du statut immunitaire. Ce phénomène de tolérance immunitaire est probablement la raison expliquant la faible réponse à l'interféron des patients Ag HBe positifs avec des transaminases normales. Durant cette phase, la clairance spontanée de l'Ag HBe est très faible, environ 15% après 20 ans d'infection (17).

-la phase de clairance immunitaire :

Elle correspond à l'activation des défenses immunitaires de l'hôte ou à l'hépatite chronique active. Sa durée est variable, de moins de cinq à plus de vingt-cinq ans. Le conflit entre la réponse immune et la réplication virale aboutit à la formation de lésions nécrotico-inflammatoires. Ceci se traduit par une baisse des concentrations sériques de l'ADN du virus de l'hépatite B (200 000 à 2 milliards d'UI/ml) et une élévation des transaminases. D'un point de vue histologique, la biopsie hépatique révèle des lésions d'hépatite chronique active. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose (incidence annuelle de survenue : 2 à 5,4 %).

La clairance spontanée de l'Ag HBe augmente et est estimée à environ 10 à 20% par an, et en cas de séroconversion HBe il est fréquemment observé une exacerbation de l'hépatite biologique pouvant mimer une hépatite aiguë en cas de non connaissance de l'infection chronique par le VHB.

A ce stade, l'initiation d'un traitement anti-viral permet de bloquer la réplication virale et de réduire les lésions tissulaires.

La plupart de ces patients vont devenir porteurs d'un mutant précoce ou de mutations de la région promoteur du core.

-la phase de rémission ou d'équilibre :

Lorsque la réponse immune n'est pas suffisamment vigoureuse pour éliminer tous les hépatocytes infectés, un équilibre s'installe entre défenses immunitaires et réplication virale. Spontanément, ou sous l'effet de traitements antiviraux, le système immunitaire parvient à contrôler l'infection : le virus se réplique à bas bruit au sein des hépatocytes et la faible expression des antigènes viraux (notamment l'AgHBc) réduit l'attaque des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques.

Cette phase se caractérise par la séroconversion HBe (taux annuel de séroconversion : 10 à 20 %) (18), la diminution de la charge virale sérique en-dessous de 10^4 copies/mL et la normalisation des transaminases en rapport avec une diminution des lésions hépatiques (19). A ce stade deux situations peuvent être observées :

- La réplication des mutants précoces, jusqu'alors minoritaires, favorisée par la pression immunitaire, aboutissant à une hépatite chronique B à mutant précoce.
- Après une clairance spontanée de l'AgHBe, 67 à 80 % des porteurs ont un taux bas ou indétectable d'ADN du VHB et une ALAT normale avec des lésions minimales ou absentes sur la biopsie du foie : c'est le portage chronique inactif asymptomatique de l'AgHBs. La clairance de l'Ag HBe, qu'elle soit spontanée ou après une thérapeutique réduit le risque de décompensation de la maladie et augmente la survie.

Spontanément, ou suite à un traitement immunosuppresseur, des épisodes de réactivation peuvent survenir, avec réapparition d'une virémie détectable (supérieure à 10^5 copies/mL) et augmentation des transaminases. L'AgHBe se repositivise (10 à 20 % des cas) (20) en-dehors des mutations précoces (20 à 30 % des patients), même après plusieurs années de quiescence.

-la phase d'élimination de l'Ag HBs

Peu de patients avec une infection chronique deviennent spontanément Ag HBs négatif. Le taux de clairance annuel de l'Ag HBs a été estimé à moins de 2% par an chez les patients occidentaux et encore moins (0,1 à 0,8%) chez les patients asiatiques (21). En cas de perte de l'Ag HBs, le pronostic est considéré comme extrêmement favorable. Cependant, la clairance de l'Ag HBs n'exclut pas le développement d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire chez certains patients. Ce phénomène serait secondaire à la persistance de l'ADN viral dans les hépatocytes malgré la perte de l'Ag HBs.

4) Pronostic

Il existe une variation inter-individuelle majeure quant au pronostic clinique des patients souffrant d'hépatite B chronique. Le risque de progression apparaît supérieur en cas d'activation immunitaire de l'hôte.

Les taux de progression à 5 ans (22) sont estimés à :

- de l'hépatite chronique à la cirrhose : 10 à 20%
- de la cirrhose compensée à la cirrhose décompensée : 20 à 30%
- de la cirrhose compensée au CHC : 5 à 15%

Les taux de survie sont estimés à :

- 85% à 5 ans en cas de cirrhose compensée
- 55 à 70% à un an en cas de cirrhose décompensée
- 15 à 35% à 5 ans en cas de cirrhose décompensée

Certains facteurs influençant la survie sont clairement identifiés :

- **La réplication virale** : il est clairement démontré que les patients avec une charge virale élevée ont une progression plus rapide et ceci est vrai aussi bien pour l'apparition d'une cirrhose ou pour le développement d'un CHC (23). C'est pourquoi la plupart des recommandations internationales relatives au traitement de l'hépatite B chronique sont basées sur la charge virale. Le temps passé avec une charge virale élevée est

logiquement également associé à un risque supérieur de développer une cirrhose et/ou un CHC.

- **L'alcool** : La consommation d'alcool potentialise les lésions hépatiques et augmente significativement le risque de développer une cirrhose et un CHC (24,25), diminuant logiquement la survie par rapport à des patients abstinents.
- **La co-infection VHC** : s'il existe une coinfection VHB/VHC, l'infection par le virus C prédomine classiquement entraînant un taux plus bas de transaminases et d'ADN du VHB (26). Le taux de séroconversion de l'Ag HBs est supérieur même si un tiers des patients coinfectés perdent les marqueurs sérologiques d'infection par le VHB alors que l'ADN viral du VHB reste détectable. Cependant au niveau histologique les lésions nécrotico-inflammatoires sont plus sévères dans la majorité des cas. Le risque d'hépatite fulminante est également supérieure s'il existe une coinfection VHB/VHC de forme aiguë ou si survient une hépatite C aiguë chez un malade souffrant d'hépatite B chronique(27).
- **L'infection par le virus delta (D)** : Le virus de l'hépatite delta est un virus défectif dépendant de la présence du virus de l'hépatite B pour la production de protéines d'enveloppe. Sa présence est surtout observée en Amérique du Sud et dans le bassin méditerranéen. La prévalence de ce virus est en baisse, à la faveur des programmes de prévention contre le virus de l'hépatite B (28). L'infection par le virus de l'hépatite delta survient sous deux formes.

La première est la coinfection par les deux virus, qui s'accompagne d'un tableau d'hépatite aiguë plus sévère, avec une mortalité plus importante(29). En revanche, elle ne s'associe pas plus fréquemment à une hépatite chronique.

La seconde est une surinfection par l'hépatite delta chez un patient porteur de l'antigène HBs. Elle se manifeste sous forme d'hépatite aiguë dans un contexte d'hépatite virale chronique B asymptomatique ou sous

l'aspect d'une exacerbation d'une hépatite chronique B active sous-jacente. Contrairement à la coinfection, la surinfection s'accompagne toujours d'une hépatite chronique.

Par rapport à la monoinfection par le virus de l'hépatite B, une plus grande proportion de patients porteurs d'une coinfection hépatite B/hépatite D sont susceptibles de développer une cirrhose ou un hépatocarcinome(30,31).

5) Manifestations extrahépatiques

Les deux manifestations extrahépatiques les plus importantes lors de l'infection chronique par le VHB sont la périartérite noueuse et la glomérulopathie. Elles surviennent chez 10 à 20% des malades atteints d'hépatite B chronique et sont liés à des complexes immuns circulants (32). Ces complexes immuns se déposent sur des artères de moyen et petit calibre et sont à l'origine de la vascularite. Certaines observations indiquent que les mutants pré-core peuvent être associés à des périartérites noueuses, suggérant que l'AgHBe n'est pas toujours impliqué dans ces complexes immuns (33).

B- Hepatite B : Virologie

1) Historique

En 1965 l'équipe australienne de Blumberg (34), à la recherche d'outils de différenciation génétique entre les différentes populations humaines isole un nouvel antigène dans le sérum des aborigènes qu'elle appelle antigène australia. Les recherches successives permettront d'établir un lien entre l'antigène et la survenue d'hépatite(35,36). Dane en 1970 (37) identifie au microscope électronique dans le sérum des patients porteurs de cet antigène des particules en cocarde de 42 nanomètres, les particules de Dane contenant le génome viral et les protéines d'enveloppe, nommées plus tard virus de l'hépatite B.

Pendant ce temps de nombreux autres virus très proches sont découverts formant la famille virale des Hepadnaviridae.

2) Classification taxonomique des hepadnaviridae

Le nom de famille Hepadnaviridae est basé sur le tableau clinique de l'infection et de son organe cible (foie, grec ancien: « hepar ») et de son type d'acide nucléique commun: l'ADN. La famille des Hepadnaviridae contient deux genres, les orthohepadnavirus infectant uniquement les mammifères, et les avihepadnavirus infectant les oiseaux.

D'un point de vue taxonomique, la famille des Hepadnaviridae forme son propre groupe en raison des caractéristiques biologiques non observées dans aucune autre famille virale connue à ce jour. En effet les Hepadnaviridae contiennent un des plus petits génomes de pathogènes connus, de 3 à 3,3 kpb seulement. Les cadres de lecture sur le génome sont organisés d'une manière unique et très condensée comprenant des

chevauchements, ce qui contribue à une stratégie unique de réplication. Cette stratégie inclut une étape de transcription inverse qui s'observe également dans la réplication des retrovirus. Cependant l'acide nucléique encapsidé dans les particules virales des hepadnaviridae est de l'ADN contrairement à l'ARN contenu dans les retrovirus.

La sous-classification en deux genres est basée sur les différences d'hôtes et additionnellement sur les différences phylogénétiques (Figure 3).

Jusqu'à présent, deux principales espèces ont été affectées à des avihepadnavirus et ont donné leur nom à ces virus :

- le canard de Pékin: DHBV= Duck Hepatitis B Virus
- le héron : HHBV= Heron Hepatitis B Virus.

Le genre orthohepadnavirus comprend les quatre espèces les mieux connues : VHB, WHV, GSHV et WMHV. L'espèce prototype est le virus de l'hépatite B humain (VHB) qui infecte les humains et peut être utilisé pour infecter expérimentalement les chimpanzés. Le WHV (woodchuck hepatitis virus), le virus de l'hépatite de la marmotte, est un orthohepadnavirus bien étudié qui infecte naturellement les marmottes et ne peut pas être transféré à d'autres rongeurs comme son parent GSHV (ground squirrel hepatitis virus), le virus de l'hépatite de l'écureuil.

Fait intéressant, le GSHV peut également infecter les marmottes, ainsi sa gamme d'hôtes n'est-elle pas aussi étroite que celle du WHV.

Les hépadnavirus isolés de chimpanzés, gorilles, orang-outans et gibbons ont été d'abord identifiés comme des espèces distinctes, avant d'être actuellement considérés comme des sous-types du VHB (38-41). Chez l'homme, le VHB est divisé en huit génotypes, de A à H, mais il ne peut pas être exclu que d'autres génotypes puissent apparaître dans le futur.

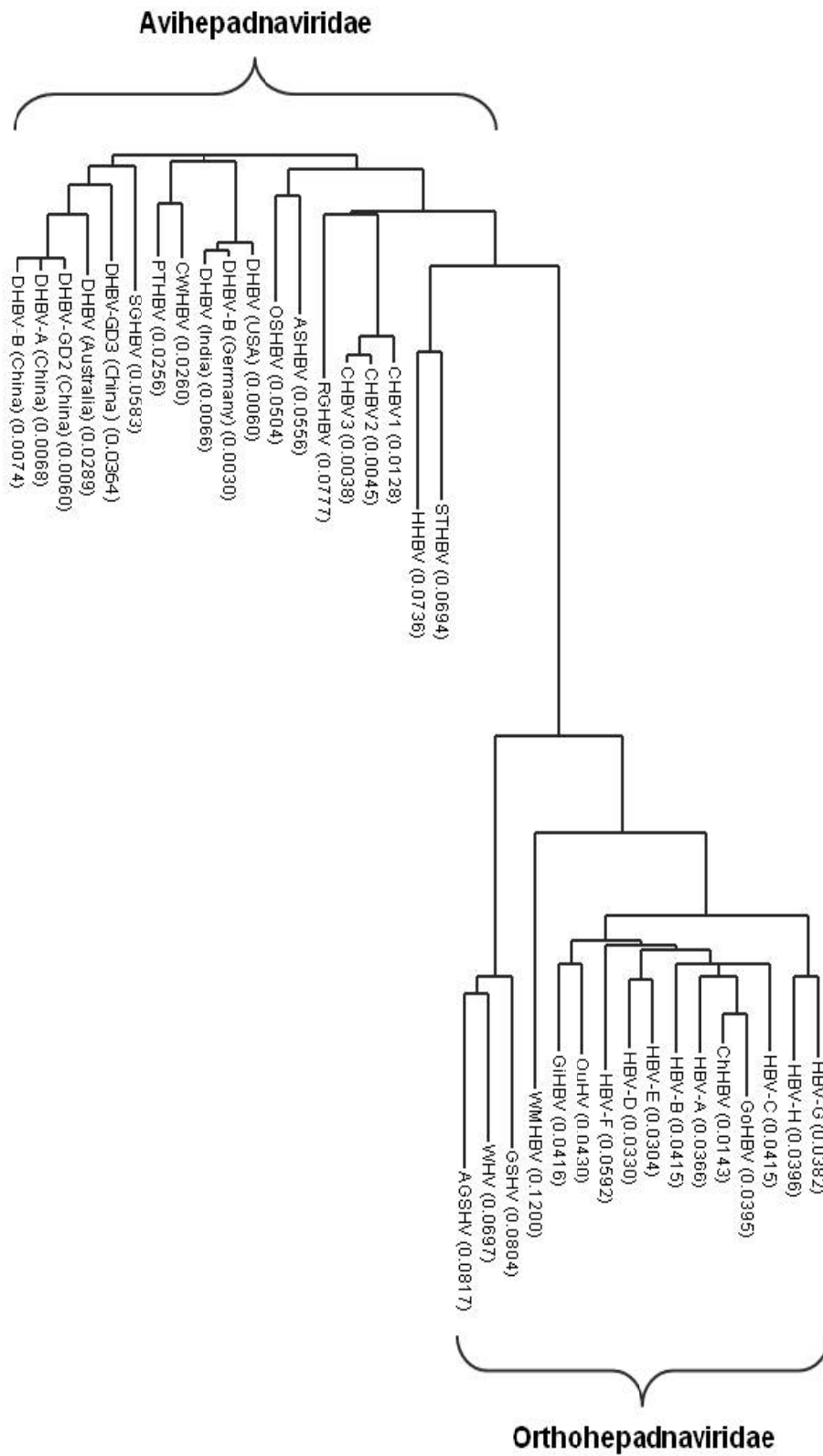


Figure 3 : Arbre phylogénétique des Avihepadnavirus et Orthohepadnavirus

ABREVIATIONS : AGSHV=arctic ground squirrel hepatitis virus, ASHBV=ashy headed sheldgoose HBV, CHBV=crane HBV, ChHBV=Chimpanzee HBV, GiHBV=Gibbon HBV, GoHBV=Gorilla HBV, GSHV=ground squirrel hepatitis virus, CWHBV=chileo wigeon HBV, HHBV=heron HBV, OSHBV=Orinoco sheldgoose HBV, OuHV=Orangutan hepadnavirus, PTHBV=puna teal HBV, RGHBV=Ross' goose HBV, SGHBV=snow goose HBV, STHBV=storck HBV, WHV=woodchuck hepatitis virus, WMHBV=woolly monkey HBV

3) Structure des particules virales et organisation du génome viral

Les Hepadnaviridae sont des virus à ADN circulaire partiellement double brin qui, de concert avec la protéine de base, forme la nucléocapside. Le virus infectieux, soit la particule de Dane, affiche une forme sphérique avec un diamètre de 42-47 nm. La membrane virale qui est constituée progressivement à travers les voies de sécrétion intracellulaire comprenant le reticulum endoplasmique et le système de Golgi forme la surface par l'intermédiaire de trois protéines virales. Ces protéines sont d'ailleurs nommées en fonction de leur taille :

- Ag HBs : « small » surface Ag
- Ag HBM : « middle » surface Ag
- Ag HBL : « large » surface Ag

La nucléocapside, qui forme la partie intérieure de la particule de Dane, mesure environ 28 nm et en son sein se trouve la polymérase virale liée de manière covalente au génome viral.

La taille moyenne du génome viral est d'environ 3,3 kpb, variant légèrement entre les différents génotypes et entre les différents isolats. La figure 4 montre l'organisation du cadre de lecture ouvert du génome du VHB. Tous les cadres de lecture ouverts adoptent une orientation identique et se recouvrent au moins partiellement. Dans la particule de Dane le brin négatif du génome viral est présent dans toute sa longueur, portant ainsi l'ensemble du génome. En revanche, le brin positif s'étend sur seulement environ 2/3 de la longueur du génome viral, tandis que son extrémité 3' est

de taille variable. La polymérase virale est liée de manière covalente au brin négatif par une liaison phosphotyrosine. À l'extrémité 5' du brin positif un oligomère d'ARN court reste lié de manière covalente après la synthèse d'ADN viral. Le brin négatif, contrairement au brin positif, contient à la fois sur l'extrémité 5' et l'extrémité 3' une petite redondance de 8-9 nucléotides de long, nommée la r-région qui est essentielle à la réplication virale (42,43).

Le génome du VHB possède quatre phases ouvertes de lecture (ORF : Open Reading Frame).

-l'ORF S contient 3 codons d'initiation de transcription et code trois protéines de surface. Le gène S, le gène préS2/S et le gène préS1/préS2/S codent respectivement pour l'AgHBs ou protéine majeure S (small protein : S), la protéine moyenne préS2 ou AgHBM et la grande protéine préS1 ou AgHBL.

-l'ORF C code pour les protéines de capsid ou protéines de core. Un premier codon d'initiation permet la synthèse d'une séquence signal (à partir du gène préC) nécessaire à la translocation de la protéine HBe dans le réticulum endoplasmique et à sa sécrétion dans le plasma. En l'absence de cette séquence signal (la transcription débute au second codon d'initiation), la protéine HBc est synthétisée. Elle n'est pas excrétée et s'assemble pour former la capsule virale.

-l'ORF P code la polymérase virale. Il s'agit de la plus longue phase ouverte de lecture. En effet, elle couvre 80 % du génome et chevauche partiellement ou totalement toutes les autres phases ouvertes de lecture.

-la plus petite phase ouverte de lecture code une protéine transactivatrice X.

La polymérase virale est la seule enzyme codée par le génome de l'HBV et est une ADN polymérase ARN-dépendante avec une activité RNase H.

Jusqu'à présent, le rôle de la protéine X n'est pas entièrement compris, même si elle a été associée avec le noyau et le cytosquelette (44-46). Toutefois, HBX est nécessaire pour une infection efficace in vivo (47,48).

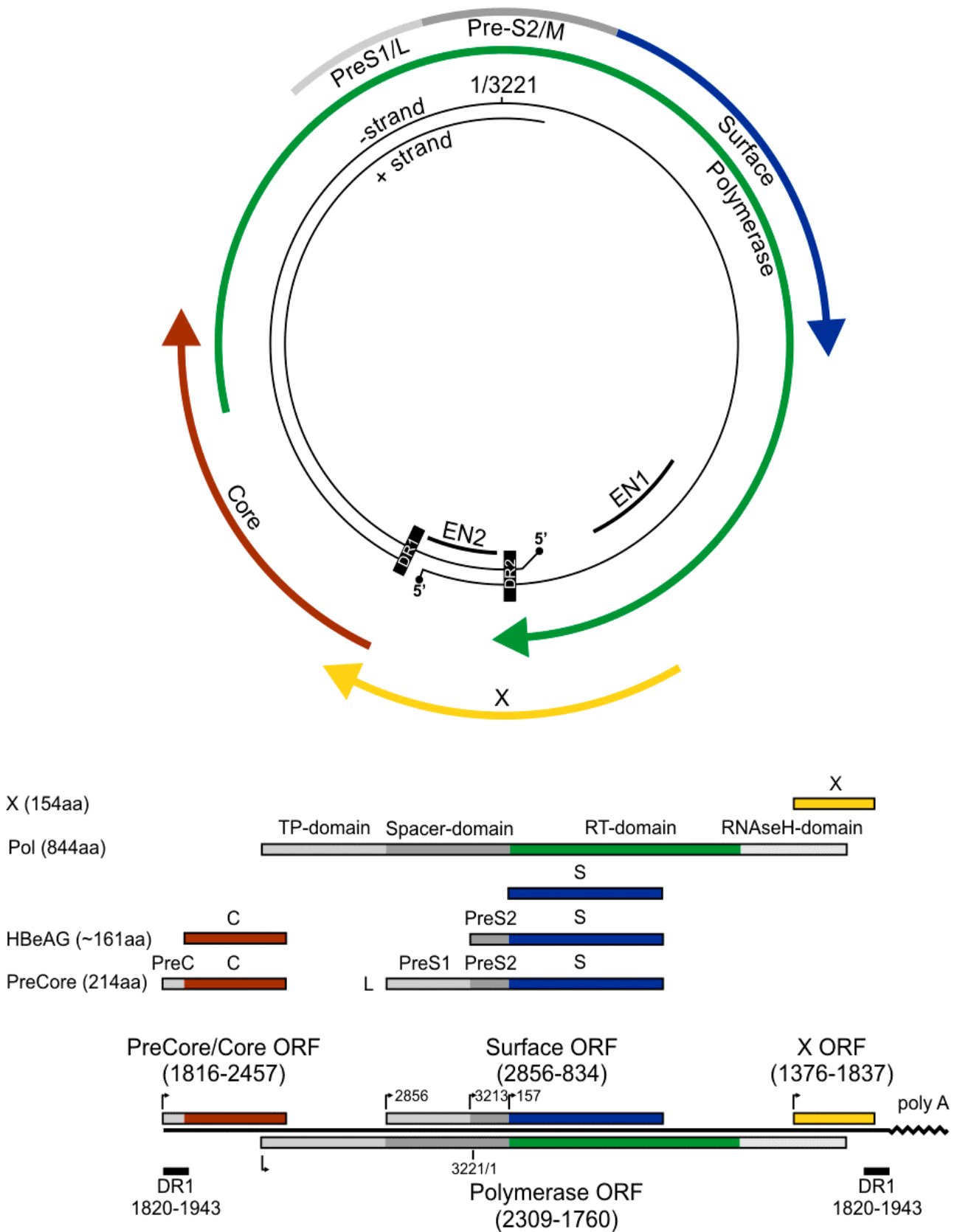


Figure 4 : Organisation génomique et transcrits du virus de l'hépatite B humain

4) Le cycle de réplication virale

Malgré 40 ans de recherche sur le VHB, il n'a été décrit aucune lignée cellulaire permissive pour le VHB ou un autre membre de la famille des hepadnaviridae. Soit les études sur le cycle de réplication des Hepadnaviridae, c'est à dire l'attachement, l'entrée, la réplication, la transcription et l'expression de gènes viraux, l'assemblage, et la sécrétion ne sont pas complètement réussies, soit elles sont limitées à de petites séries d'expériences utilisant des cultures primaires d'hépatocytes permissifs (49,50). Malheureusement, les hépatocytes humains ne restent permissifs au VHB que pour une courte période hors de leur situation humaine anatomique et physiologique.

Il est supposé que l'entrée du virus est dépendante de l'extrémité N-terminale de l'Ag HBL (51,52). Jusqu'à présent, le récepteur intrinsèque du VHB n'a pas été découvert, mais à partir d'études sur le DHBV dans des cultures primaires d'hépatocytes de canard, il est supposé qu' environ 10⁴ molécules réceptrices par cellule interviennent dans la liaison rapide, suivie d'une absorption lente du virus à l'intérieur de la cellule qui peut prendre jusqu'à 16 heures (53,54). Après l'entrée dans l'hépatocyte et le désassemblage, qui peuvent se dérouler en parallèle, la nucléocapside libérée est transportée dans le noyau de la cellule, où l'acide nucléique du virus est libéré.

Dans l'hépatocyte infecté, l'ADN viral est immédiatement transformé en ADN super enroulé (cccDNA) par des enzymes cellulaires. Le cccDNA à son tour sert de matrice pour la transcription des gènes viraux, et agit chimiquement et structurellement comme un ADN épisomique avec une structure plasmidique (55). Même si un certain nombre de facteurs régulateurs de la transcription virale sont connus, les mécanismes exacts de la transcription du VHB restent incertains. Cependant, on est sûr que la transcription se produit dans le noyau, et que les deux ARN, messenger et prégénomique, sont transportés dans le cytoplasme où ils sont respectivement traduits et utilisés comme matrice pour la production du génome de la descendance.

Dans le cytoplasme, la protéine de capsidie constitue la base de la nucléocapside.

Elle joue un rôle actif dans la liaison et l'emballage de l'ARN pré-génomique, dans le recrutement de la polymérase virale, et permet au complexe ADN polymérase/ARN d'initier la transcription inverse dans les nucléocapsides nouvellement formées (56).

Les trois protéines de surface du VHB ont deux propriétés principales. La première, comme toute protéine transmembranaire, ancrée dans l'enveloppe virale, est la liaison au récepteur encore inconnu. Deuxièmement, les trois protéines de surface sont sécrétées sous forme de particules sous-virales qui ne contiennent pas de nucléocapside fonctionnelle. Les protéines diffèrent dans leurs séquences N-terminales qui sont plus longues dans les cas de la protéine M et L. Toutes les protéines ont en commun le domaine S, l'AgHBM porte en plus le domaine pré-S2; l'AgHBL possède à la fois le domaine pré-S2 et le domaine pré-S1 (Figure 4). Ces protéines de surface sont glycosylées chez les virus infectant les mammifères, glycosylations responsables de la sécrétion adéquate des particules virales filles. Il a dès lors été développé à but thérapeutique des inhibiteurs de la glycosylation (57). De plus les protéines de surface ont été également identifiées comme des activateurs individuels de la transcription(58).

Le cccDNA est donc également la matrice de l'ARN pré-génomique qui lui, sert de matrice à la fois pour la traduction des protéines de core et de la polymérase et aussi pour la synthèse du génome de la descendance. L'ARN pré-génomique porte une structure secondaire en boucle (structure ϵ) qui est présente à la fois aux extrémités 5' et 3' et est reconnue par la polymérase virale agissant comme un signal de conditionnement initial (59). La transcription inverse est ensuite initiée permettant la synthèse du brin négatif, l'ARN étant dégradé par l'activité RNase H de l'enzyme. La synthèse du brin positif est initiée par un oligo-ARN coiffé qui constitue un reste de l'extrémité 5' de l'ARN pré-génomique (60). Le cccDNA peut être stable dans les hépatocytes infectés, contribuant ainsi à l'infection chronique à VHB. Une autre cible thérapeutique possible serait donc l'élimination à long terme des cellules contenant du cccDNA.

L'étape finale de la réplication, l'assemblage et la libération de particules de Dane du VHB, n'est pas complètement comprise; une étude sur l'utilisation des inhibiteurs de la glycosylation à des doses non toxiques supprimant la virémie chez la

marmotte infectée par le WHV est une preuve indirecte que l'assemblage et la libération se produisent via les voies de sécrétion (61).

5) Pathogénie de l'infection virale

La transmission du VHB et des autres membres de la famille des Hepadnaviridae se fait verticalement et horizontalement par l'intermédiaire d'échange de fluides corporels. Dans le sérum, un maximum de 10^{10} à 10^{12} copies de génome par mL de sérum peut être trouvé. Dans les infections chroniques, la virémie est soumise à des fluctuations naturelles de plus ou moins un log (62).

Après avoir contaminé l'hôte, le VHB atteint sa cellule cible majeure, l'hépatocyte, le site principal de répllication et de persistance, même si, chez les mammifères, il a été montré que d'autres types cellulaires pourraient servir de réservoirs non-hépatiques. Dans le foie infecté des hôtes immunocompétents il existe alors une dégradation continue des hépatocytes infectés par les lymphocytes T cytotoxiques entraînant la synthèse ininterrompue de fibres de collagène, et dans les cas les plus graves et non traités, la cirrhose (63,64).

Dans ce contexte, il est intéressant de noter qu'il n'y a aucune preuve que le VHB soit cytotoxique pour l'hépatocyte infecté. Contrairement à d'autres virus qui peuvent infecter le foie, comme l'herpès simplex virus (HSV), le VHB est incapable d'induire des effets cytopathiques directes dans des conditions normales d'infection (65,66). Les dommages au foie (fibrose, cirrhose, et probablement le carcinome hépatocellulaire) sont censés être induits par la réaction immunitaire en cours et par la constante inflammation du foie qui en résulte.

Des données expérimentales (67-69) confirment que l'action massive de lymphocytes T cytotoxiques et des cellules « natural killer » de type T résultant en la mort des hépatocytes infectés est essentielle pour l'élimination de l'infection. Il est supposé que pour les cas de passage à la chronicité, la réponse immunitaire à médiation cellulaire est trop faible et ne suffit donc pas à contrôler l'infection (70). Jusqu'à présent, il est resté difficile de savoir quels sont les mécanismes responsables du

passage de la phase aiguë à la phase chronique de l'infection et cela reste un ardent sujet de spéculation. Il a tout de même été montré qu'une réponse immunitaire de type Th1 suffisante impliquant des lymphocytes T cytotoxiques CD8, des cellules « natural killer » de type T (NK-T) et des cytokines (TNF-alpha, l'interféron gamma et d'autres comme l'IL-12, IL-15, etc) est impliquée dans ce phénomène.

C) Hépatite B aiguë et chronique :

tests diagnostiques

1) Diagnostic sérologique

Les trois systèmes antigène-anticorps utilisés sont AgHBs/antiHBs, AgHBc/antiHBc, AgHBe/antiHBe.

a) le système HBs

L'AgHBs est le premier marqueur sérique détecté dans le sang environ un à trois mois après la contamination. Il est recherché dans le sérum par l'intermédiaire de tests sérologiques immunoenzymatiques de type ELISA utilisant des anticorps monoclonaux. L'Ag HBs est l'antigène de surface du virus, il indique la présence du virus et donc la contagiosité. La persistance de l'Ag HBs au delà de six mois définit l'hépatite B chronique.

Les anticorps anti-HBs apparaissent progressivement au cours de l'élimination virale. Leur apparition correspond soit à l'arrêt de la réplication virale avec guérison, soit à une protection post-vaccinale. Ils sont recherchés dans le sérum par technique ELISA, avec un seuil de détection de 2 à 5 UI/L. Un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/L est considéré comme protecteur, même si, en pratique, la séroprotection n'est affirmée qu'à partir de 100 UI/L.

b) le système HBc

L'antigène HBc n'étant pas excrété dans le sérum, sa détection n'est pas effectuée en pratique courante.

Les anticorps anti-HBc apparaissent précocement dans le sérum, quel que soit le stade évolutif de la maladie. Ils témoignent d'une infection, guérie ou non par le virus de l'hépatite B, en aucun cas d'une protection.

En cas de suspicion d'infection aiguë, la fraction IgM anti-Hbc est recherchée dosée parallèlement aux antiHBc totaux par technique ELISA. Elle est également mais inconstamment détectée en cas de réactivation.

c) le système HBe

L'AgHBe est détectable dans le sérum par ELISA, mais aussi par RIA, électrosynérèse, immunodiffusion. Sa présence traduit la présence d'une réplication virale pour les souches sauvages.

La disparition de l'AgHBe, mais surtout l'apparition des anticorps anti-HBe, parallèlement à la chute de l'ADN viral, témoignent d'une évolution favorable. Toutefois, elle ne traduit pas une guérison, mais le plus souvent un portage inactif. Si la charge virale reste élevée (ADN viral supérieur à 2 000 UI/L), on évoque une mutation précoce.

d) l'interprétation des sérologies

Les trois marqueurs standards permettent de différencier le stade de l'infection. Le tableau 1 ci dessous donne les différents profils sérologiques avec leurs interprétations.

Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac Anti-HBc	Interprétation
+	-	-	Hépatite aiguë à son stade initial
+	-	+	Hépatite aiguë ou chronique en fonction de la présence d'IgM anti-HBc
+	+	+	Hépatite aiguë en cours de guérison ou hépatite chronique avec atteinte hépatique sérieuse ou atteinte par des sous types de l'Ag HBs
-	+	+	Infection guérie avec immunité acquise
-	-	+	Cf anti-HBc isolés
-	-	-	Sérologie négative
-	+	-	Immunité post vaccinale

Tableau 1 : Profils sérologiques de l'infection à VHB

e) le cas des anti-Hbc isolés

Ce résultat pose des problèmes diagnostiques car il peut être interprété de différentes manières. Il peut s'agir :

- d'une hépatite ancienne guérie avec des anticorps anti-HBs indétectables
- d'une infection occulte = hépatite chronique B avec Ag HBs indétectable mais avec une PCR VHB positive (10% des cas)
- d'un anticorps anti-HBc faussement positif
- d'une phase de transition au moment de la disparition de l'antigène HBs et l'apparition de l'Ac anti-HBs, la séroconversion HBs indiquant la guérison (71,72)

La difficulté est de faire le bon diagnostic face à cette situation. Un contrôle de la sérologie complète ainsi que la recherche de l'ADN du VHB par PCR en temps réel doit être le minimum requis en pratique devant une telle situation.

2) Cinétique d'apparition des différents marqueurs

a) hépatite aiguë

L'AgHBs apparaît en moyenne 1 à 3 semaines après la contamination et précède parfois les signes cliniques et l'élévation des transaminases. Il disparaît généralement en 1 à 2 mois, après disparition des signes cliniques et normalisation des transaminases. L'antigène HBe apparaît après l'AgHBs et disparaît rapidement. La séroconversion HBe annonce un arrêt de la réplication virale. Les anticorps anti-HBc deviennent détectables dans le sérum 2 à 4 semaines après l'AgHBs, et persistent toute la vie. La charge virale est elle très élevée de façon précoce.

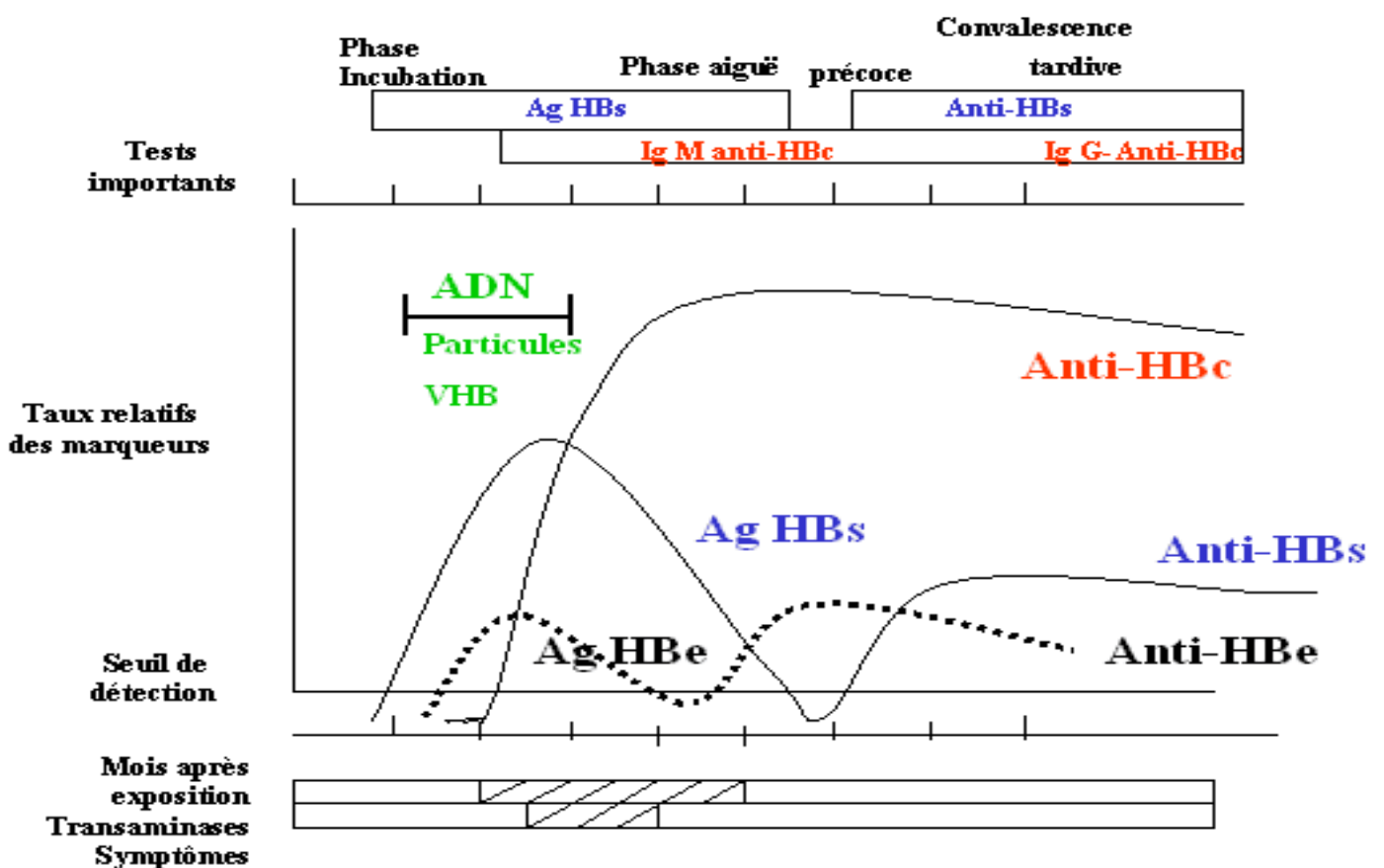


Figure 5 : Cinétique des marqueurs sérologiques dans l'hépatite B aiguë

b) hépatite fulminante

Au cours des hépatites fulminantes, les IgM anti-HBc sont présents à des titres élevés. Les autres marqueurs (AgHBs, anti-HBs, AgHBe et taux d'ADN) sont inconstamment détectés dans le sérum.

En revanche, lors des hépatites fulminantes survenant chez des patients porteurs chroniques (en cas de réactivation spontanée, d'immunosuppression, ou de surinfection par le virus de l'hépatite delta), les IgM anti-HBc sont plus rarement retrouvés.

c) hépatite chronique (cf figure 6)

Les antigènes HBs et HBe (en cas d'infection par une souche sauvage) demeurent détectables pendant plus de 6 mois, parfois même plusieurs dizaines d'années. Une séroconversion HBe peut être observée après plusieurs années, sans nécessairement une disparition de l'ADN viral. Chez 5 à 10 % des patients, une séroconversion HBs est observée. Quel que soit le stade, même en cas de guérison, les anti-HBc sont retrouvés.

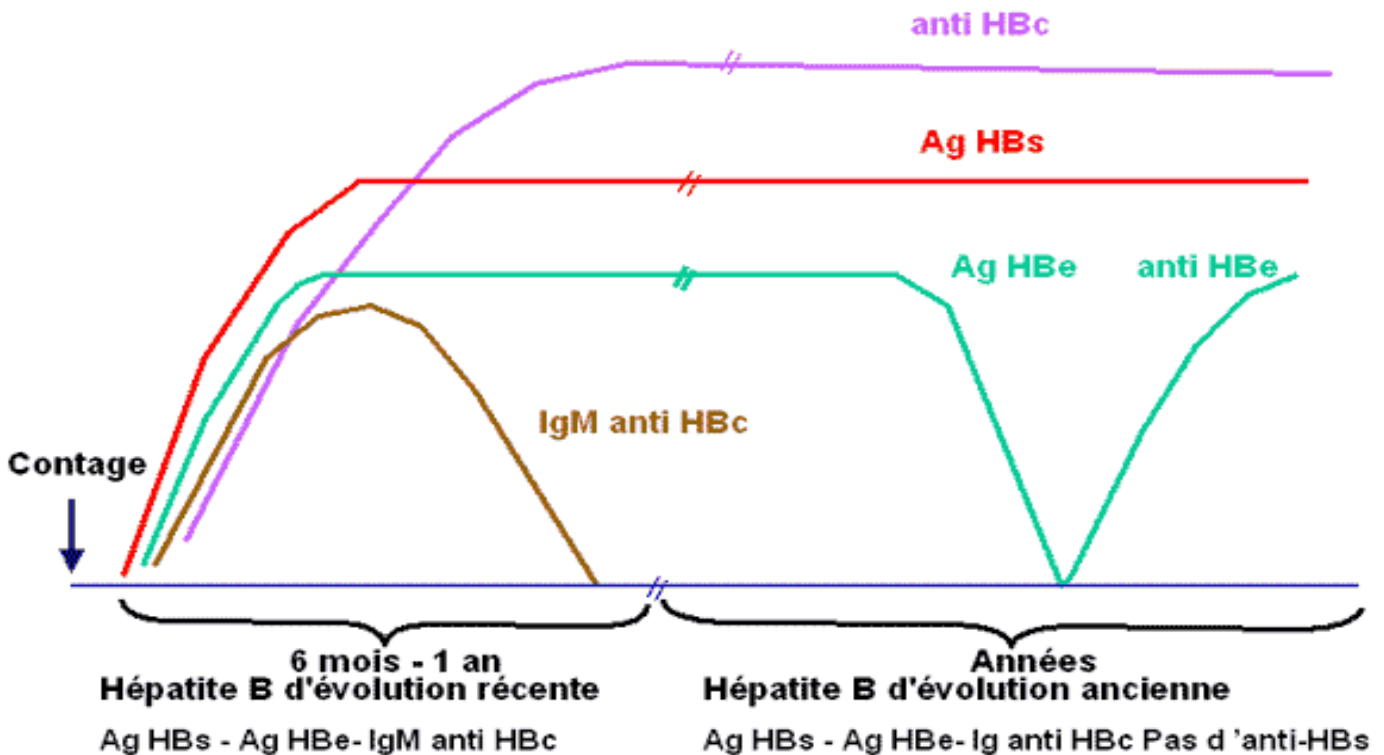


Figure 6 : cinétique des marqueurs sérologiques d'une hépatite B aiguë évoluant vers la chronicité

2) Outils moléculaires dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite B

a) utilité de la mesure de la charge virale

De nombreuses sociétés savantes ont publié des recommandations quant à la prise en charge des patients chroniquement infectés par le VHB (73-76) et toutes recommandent une quantification précise de la charge virale initiale avec un monitoring régulier de celle-ci au cours du suivi. En effet l'évolution de la charge virale sera la pierre angulaire quant à la décision pour une initiation du traitement ou surtout pour le changement de régime médicamenteux du patient. De plus des méthodes sensibles de quantification sont nécessaires pour la détection de faible virémie chez les patients infectés par des souches qui sont à haut risque de développement de carcinome hépatocellulaire, comme les souches Ag HBe négatif porteuses de la mutation précore.

La mesure de la charge virale est également essentielle en cas d'hépatite B occulte correspondant à la présence de façon détectable du virus de l'hépatite B en l'absence de positivité de l'Ag HBs. Cette recherche d'hépatite B occulte est recommandée :

- en cas de maladie du foie cryptogénétique
- avant un traitement immunosuppresseur,
- en cas de transplantation d'organes solides provenant de donneurs avec un Ac anti HBc positif (77,78).

La charge virale doit être mesurée tous les 3 à 6 mois que le patient soit traité ou non (73,79). En effet cela permettra d'identifier les patients non-répondeurs ; la non réponse pouvant être liée à des facteurs de l'hôte, à une résistance virale ou à une non compliance au traitement.

La détection de l'ADN viral se fait par de nombreux tests avec des seuils de détection et de quantification de plus en plus bas grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire.

Les techniques d'hybridation avec des sondes spécifiques (par exemple, Hybrid Capture II Ultrasensitive Test, Digene Corporation) manquent de sensibilité par rapport aux techniques reposant sur l'amplification de la cible (seuil de quantification entre

1000 et 5 000 copies de génome/ml). La société Bayer a commercialisé un test basé sur l'amplification de signal (Versant HBV DNA 3.0 assay), présentant une spécificité intéressante, mais une sensibilité limitée. Actuellement, les techniques d'amplification par PCR sont les plus sensibles. De développement récent, les trousse utilisant les technologies de PCR en temps réel ont des seuils de quantification inférieurs à ceux des PCR quantitatives « classiques » et des gammes de quantification plus étendues.

L'OMS a permis une standardisation des résultats grâce à un sérum étalon de génotype A (appelé *WHO HBV International Standard*) issu de patients fortement virémiques (80). Ainsi, pour chaque trousse commercialisée, une calibration a été effectuée avec ce standard et un facteur de conversion copies/mL-UI/mL calculé.

b) utilité du génotypage du virus

Bien que n'étant pas une procédure standard en pratique clinique, le génotypage du VHB peut être utile. Premièrement, il influence les chances de réussite des traitements, ainsi il est démontré que les patients souffrant d'un VHB génotype A ont plus de chance de répondre au traitement que les autres (81-85). Deuxièmement, le génotypage est la méthode la plus simple pour identifier les mutations de résistance aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques ce qui guide la décision dans le cas de changement de traitement en raison de l'existence de résistances croisées connues.

Enfin, le génotypage joue un rôle important dans l'identification des chaînes d'infection nosocomiale ou si la transmission a eu lieu par la transfusion de produits dérivés du sang.

c) utilité des tests de résistance aux antiviraux

L'introduction de plus en plus de nouveaux traitements antiviraux au cours de la dernière décennie et leurs combinaisons a multiplié les options thérapeutiques et cela n'est pas fini. Cependant parallèlement le développement de mutations de résistance a commencé à s'accroître et il est probable que le problème de résistance aux antiviraux

apparaissant dans l'hépatite B devienne un jour aussi compliqué qu'il l'est à l'heure actuelle dans le VIH.

L'analyse génotypique permet d'identifier les mutations de résistance déjà connues, comme les mutations dans le motif YMDD de la polymérase. La vraie difficulté pour le virologue se situe lors d'une suspicion de résistance par le clinicien sans association à une mutation déjà connue. Il faut alors estimer si la présence d'autres mutations peut être responsable de ces échappements cliniques et virologiques et dans ces cas des tests phénotypiques in vitro réalisés dans un petit nombre de laboratoire doivent être réalisés.

Malheureusement, les mutations connues peuvent être détectées par des méthodes commerciales alors que les nouvelles mutations restent spéculatives et même si elles sont éventuellement importantes par leur impact clinique et virologique elles peuvent passer inaperçues ou rester sous-estimées. Cependant l'utilisation de bases de données partagées pourrait être très utile pour répertorier et interpréter de tels résultats.

d) utilité de la détection des mutations core et précore

Au cours des hépatites chroniques, la détection de mutants dans la région précore ou dans le promoteur du core permet la distinction entre les patients infectés par le mutant précore de ceux en rémission.

Ces mutations sont mises en évidence soit par séquençage, à l'aide de techniques dites « maisons », soit grâce à des méthodes rapides, standardisées, mais se limitant à des mutations bien définies (trousses INNO-LiPA HBV PreCore, Innogenetics ; Smitest : HBV core promoter and precore mutation detection kits, Genome Science Laboratories).

Au cours des hépatites chroniques, plusieurs souches sauvages et mutées précore ou dans le promoteur coexistent dans différentes proportions. Il a été montré récemment par exemple chez les patients Ag HBe+ que cette distribution était variable selon le génotype et impactait la réponse thérapeutique à l'interféron (86).

D) Traitement

1) Introduction

Les individus chroniquement infectés par le VHB présentent un risque significativement accru de complications hépatiques potentiellement mortelles telles que la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (87). Des études asiatiques récentes ont montré que le niveau de réplication du VHB pendant plus d'une décennie est en corrélation avec le risque de développer une cirrhose et un CHC (figure 7) (23). Par conséquent, la suppression de la réplication virale à des niveaux inférieurs au seuil de détection est devenue un objectif majeur dans le traitement du VHB.

Pour le traitement de l'infection chronique à VHB deux classes d'agents antiviraux sont approuvés: premièrement: d'une part les analogues nucléos(t)idiques inhibant directement la réplication de l'ADN du VHB, d'autre part, l'interféron alpha, qui possède une action modulatrice de la réponse immunitaire de l'hôte et également une action antivirale directe.

Le nombre de traitements antiviraux approuvés pour le traitement de l'hépatite B chronique a augmenté de façon constante ces dernières années. En Europe sept médicaments pour le traitement de l'hépatite chronique B sont disponibles: l'interféron standard α -2a et α -2b et le PEG-IFN α -2a, trois analogues nucléosidiques: la lamivudine, la telbivudine et l'entécavir; et deux analogues nucléotidiques acycliques l'adéfovir et le ténofovir. Actuellement dans les pays développés ne sont en pratique utilisés que les analogues de deuxième génération entécavir, ténofovir et telbivudine puissants antiviraux avec barrière de résistance élevée (sauf en France pour la telbivudine). D'autres analogues nucléos(t)idiques sont en développement clinique, et l'avenir apportera d'autres solutions, notamment sans doute par l'intermédiaire de traitements immunostimulants, ou des inhibiteurs d'entrée dont les essais sont actuellement en cours.

En raison de cette expansion importante d'options thérapeutiques, dans la plupart des cas, la progression de l'infection par le VHB et la prévention des complications peuvent être gérées et efficacement traitées lorsque l'infection est diagnostiquée en temps opportun. Le diagnostic précoce de l'hépatite chronique B par le dépistage de l'antigène HBs dans les groupes à risque et chez les patients avec des transaminases élevées joue un rôle crucial dans la gestion de l'infection par le VHB.

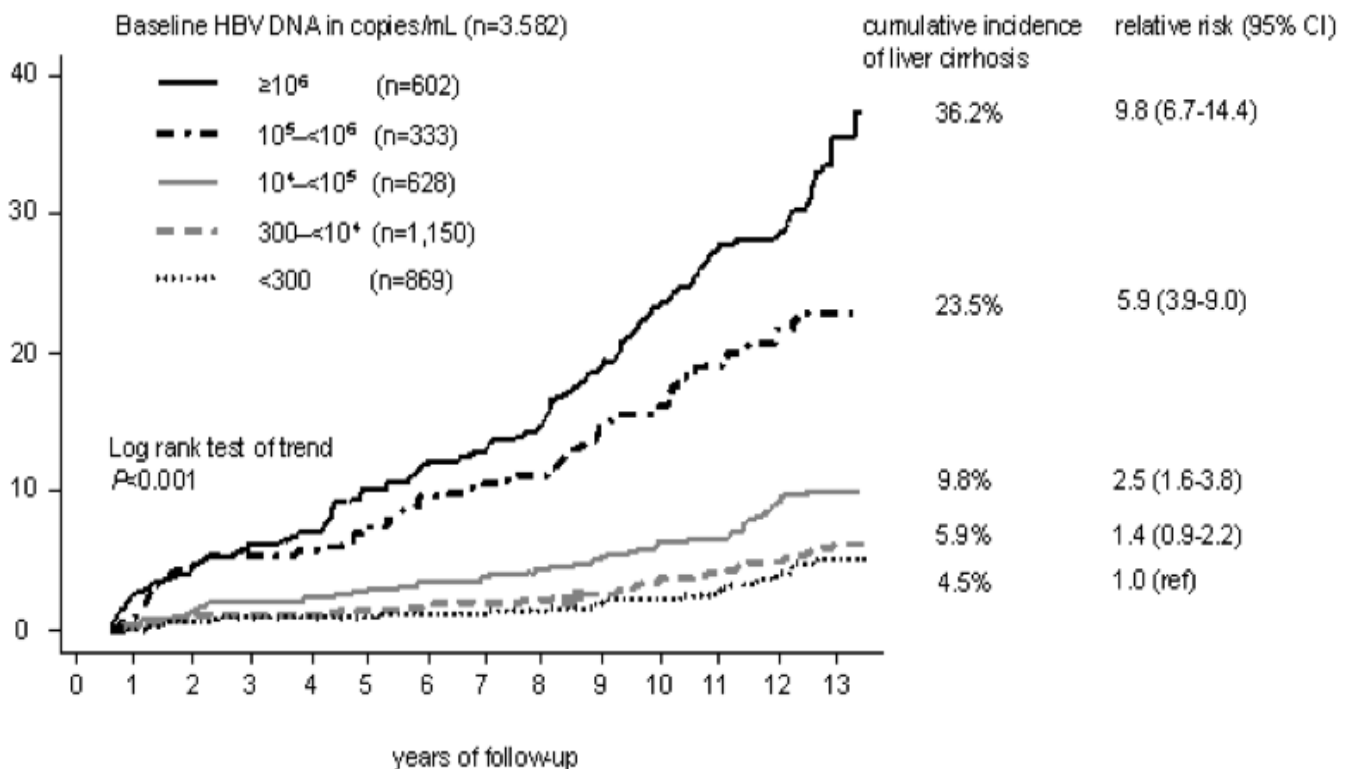


Figure 7 : Incidence cumulée de cirrhose chez les patients infectés par le VHB et non traités sur une moyenne de suivi de 11,4 ans (étude REVEAL)

2) Buts et objectifs des traitements anti-viraux

a) But du traitement

Le but des traitements antiviraux est d'améliorer la qualité de vie et la survie en empêchant la progression de la maladie vers la cirrhose compensée puis décompensée, éviter le développement d'un CHC et retarder le décès.

Cet objectif ne peut être atteint que si la réplication virale peut être supprimée d'une manière soutenue. Cette suppression virologique s'accompagne d'une diminution de l'activité histologique entraînant à la fois une diminution du risque de cirrhose mais aussi du risque de développer un CHC, en particulier chez les patients non cirrhotiques. Toutefois, l'infection chronique à VHB ne peut pas être éradiquée complètement en raison de la persistance du ccc DNA dans le noyau des hépatocytes infectés (88), ce qui peut expliquer la réactivation du VHB en particulier dans les situations d'immunosuppression. De plus le génome du VHB s'intégrant dans le génome de l'hôte il peut favoriser l'oncogenèse hépatique (89,90).

b) Objectifs du traitement-Points finaux thérapeutiques

(figure 8)

- Le traitement doit assurer un degré de suppression virologique qui permettra ensuite une rémission biochimique, une amélioration histologique et la prévention des complications. Les objectifs thérapeutiques se situent à trois niveaux en fonction du virus et de sa réponse au traitement.
- L'objectif idéal est la séroconversion HBs, avec la perte de l'Ag HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs à un taux significatif, ce qui n'est plus un mythe avec les agents anti-VHB actuellement disponibles, notamment les interférons. Cet objectif se situe le plus près de la guérison virologique en pratique clinique et conclue le contrôle immunologique de l'infection HBV (91). Cet objectif est directement lié à l'augmentation de la survie globale et de la survie sans complications. Le taux d'Ag HBs reflète le cccDNA intra-hépatique. La clairance

est forte pour les Interféron et PEG- Interféron (11 et 10% à 3ans (AgHBe+) et 4 ans (AgHBe-)), faible et plus tardive pour les analogues (92). La quantification de l'Ag Hbs est de plus en plus développée pour le suivi thérapeutique ou pour le diagnostic différentiel entre hépatite chronique et portage inactif. Récemment Moucari et al ont suggéré que les baisses du taux d'Ag HBs de plus de 0,5 log UI à S12 (VPP 89% et VPN 97%) et de plus d'un log à S24 (VPP 92% et VPN 97%) étaient très prédictives de la clearance de l'Ag HBS à 3 et 5 ans sous interféron (93).

En pratique, l'objectif le plus réaliste est l'induction d'une rémission virologique soutenue ou maintenue:

-l'induction d'une réponse virologique (ADN indétectable) et biochimique associée à une séroconversion HBe (patients Ag HBe +) est un objectif satisfaisant car étant associé à un meilleur pronostic à long terme.

-une réponse virologique maintenue (charge virale indétectable par des techniques sensibles) par des traitements antiviraux au long cours est l'objectif thérapeutique minimal que ce soit chez les patients Ag HBe positifs qui n'obtiennent pas de séroconversion Hbe ou chez les patients Ag HBe négatifs.

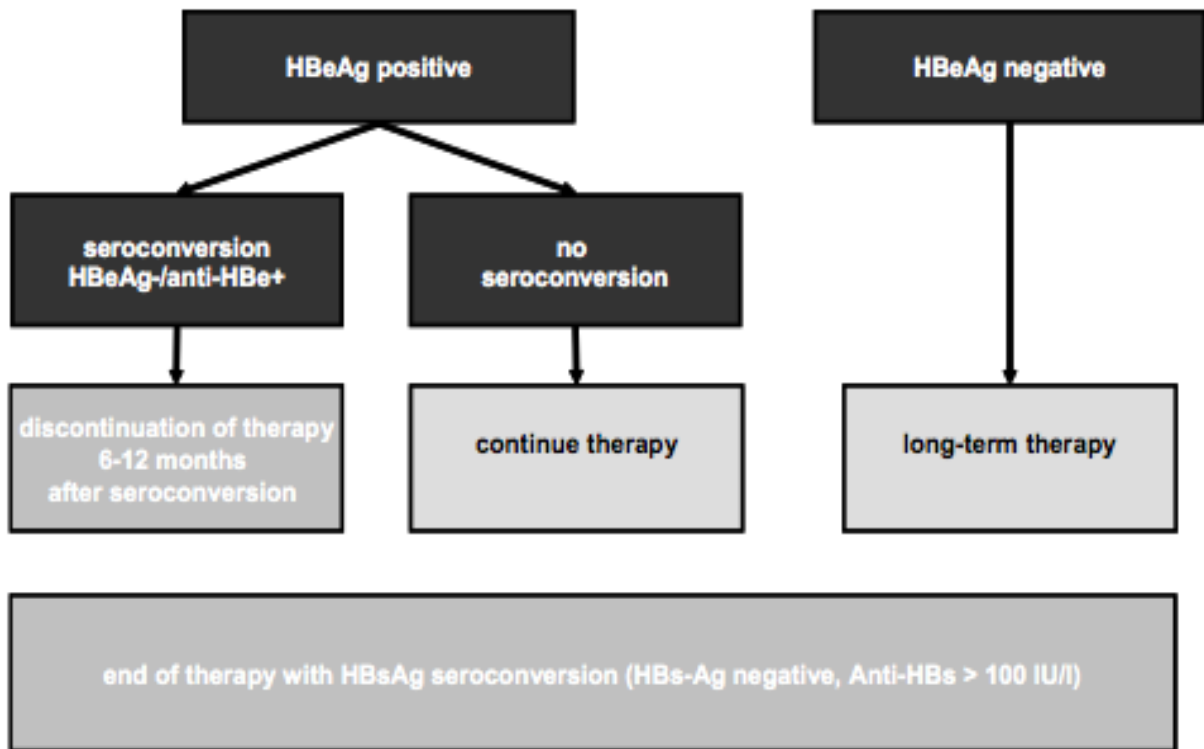


Figure 8: Points finaux thérapeutiques possibles lors du traitement des hépatites B chroniques, d'après Wedemeyer et al, Hepatology clinical textbook. Hepatology. 2009

c) Les différentes réponses

Quatre types de réponses sont étudiés : virologique, biochimique, sérologique et histologique. Toutes ces réponses doivent être estimées à différentes dates du suivi du patient atteint d'hépatite B chronique, ces dates variant en fonction du statut initial du patient et du type de traitement utilisé.

- **Sous interféron :**

- La réponse virologique est définie par une charge virale inférieure à 2000 UI/mL. Elle est habituellement évaluée à l'arrêt du traitement. La réponse virologique soutenue sous interféron est définie par une charge virale en dessous de 2000 UI/mL pendant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement

- **Sous inhibiteurs nucléos(t)idiques:**

- La non réponse primaire est définie par l'absence de diminution de la charge virale d'au moins un \log_{10} UI/mL entre l'initiation et la fin du troisième mois de

traitement. Elle doit faire rechercher l'existence d'une mutation de résistance. Elle est exceptionnelle chez les malades naïfs.

- La réponse virologique est définie par l'indétectabilité de la charge virale par une technique de PCR sensible. Selon la gravité de l'atteinte hépatique et du type d'inhibiteurs utilisé, la charge virale doit être contrôlée tous les 3 ou 6 mois.
- La réponse virologique partielle est définie par une baisse de la charge virale de plus d'un log mais qui reste cependant détectable après 6 mois de traitement chez un patient observant.
- l'échappement virologique est défini par une augmentation vérifiée de l'ADN du VHB de un \log_{10} UI/mL par rapport au nadir (valeur la plus basse) de l'ADN VHB durant le traitement ; il précède habituellement l'échappement biochimique caractérisé par une augmentation de l'activité de l'ALAT. Les principales causes d'échappement virologique sous traitement par inhibiteurs nucléos(t)idiques sont une mauvaise observance au traitement et une sélection de variants VHB résistants au traitement (résistance).

3) Evaluation pré-thérapeutique de la maladie hépatique

En premier lieu, la relation causale entre l'infection par le VHB et la maladie hépatique doit être établie et une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être réalisée. Ainsi, un suivi approprié au long cours est primordial :

- l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit inclure : des marqueurs biochimiques comme l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'ALAT, la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), les phosphatases alcalines, le taux de prothrombine et l'albuminémie ; la numération formule sanguine et l'échographie abdominale. Habituellement, l'activité de l'ALAT est plus élevée que celle de l'ASAT. Toutefois, quand la maladie progresse vers la cirrhose, ce ratio peut s'inverser. Une diminution progressive de l'albuminémie et une baisse du taux de prothrombine, souvent accompagnées par une baisse des plaquettes, sont typiquement observées après développement d'une cirrhose

- la détection de l'ADN du VHB et la mesure de la charge virale sont essentielles pour le diagnostic, la décision de traiter et ultérieurement la surveillance des malades. Le suivi par tests quantitatifs par PCR en temps réel est fortement recommandé à cause de leur sensibilité, spécificité, précision et de l'étendue de l'intervalle de valeurs quantifiées (94-96). Les niveaux sériques d'ADN du VHB doivent être exprimés en UI/mL pour permettre les comparaisons ; le même test doit être utilisé chez le même malade pour évaluer l'efficacité antivirale.

- d'autres causes de maladies chroniques du foie doivent être systématiquement recherchées comme les co-infections avec le VHD, le VHC et/ou le VIH. Les comorbidités comme l'alcoolisme, les maladies hépatiques auto-immunes, métaboliques avec stéatose ou stéatohépatite doivent être évaluées.

- la biopsie hépatique est recommandée pour déterminer la sévérité des lésions nécrotico-inflammatoires et de fibrose chez les malades avec une élévation de l'ALAT et/ou une charge virale supérieure à 20000 UI/mL, car la sévérité des lésions hépatiques peut aider à la décision de traiter. La biopsie hépatique est aussi utile pour évaluer d'autres causes possibles de maladie hépatique comme la stéatose ou la stéatohépatite. La biopsie hépatique n'est habituellement pas nécessaire chez les malades qui ont une cirrhose cliniquement évidente ou chez ceux dont l'indication du traitement ne dépend pas de la sévérité de l'activité ou de la fibrose hépatique. Il existe un intérêt croissant pour l'utilisation de méthodes non invasives comme les marqueurs sériques ou l'élastométrie hépatique (Fibroscan^o) pour évaluer la fibrose hépatique en complément ou pour éviter dans certains cas particuliers la biopsie du foie. Toutefois ces méthodes ne sont pas validées dans l'hépatite B.

4) Les indications thérapeutiques

Les indications de traitement sont globalement similaires que les patients soient Ag HBe positif ou négatifs, et dépendent de la gravité des 3 critères principaux que sont le niveau de charge virale, le niveau des ALAT et la sévérité de l'atteinte hépatique. Des recommandations très claires ont été publiées au niveau européen en 2009 (97) et mises à jour en 2012 (73) et sont habituellement respectées en France.

Les patients doivent être traités si la charge virale est supérieure à 20000 UI/mL (approximativement 10 000 copies/mL), et/ou si l'activité de l'ALAT est supérieure à la limite supérieure de la normale, et la biopsie hépatique (ou éventuellement les marqueurs non invasifs déjà validés) montre une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère en utilisant un système de score standardisé (par exemple, au moins un grade A2 ou un stade de fibrose F2 METAVIR). Les indications du traitement doivent également tenir compte de l'âge, de l'état général, de l'histoire familiale de CHC et de l'existence de manifestations extra hépatiques.

La nécessité d'une biopsie hépatique et d'un traitement doit être considérée à part pour les groupes de patients suivant :

- **Immunotolérants:** la plupart des malades âgés de moins de 30 ans avec une activité de l'ALAT normale persistante et un ADN du VHB élevé (habituellement supérieur à 10^7 UI/mL), sans aucun signe suspect de maladie hépatique et sans histoire familiale de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose ne nécessitent pas de biopsie hépatique ni de traitement dans l'immédiat. Un suivi tous les 3 à 6 mois est indispensable. Les mêmes patients après 30 ans et/ou avec une histoire familiale de CHC ou de cirrhose doivent bénéficier d'une PBH et éventuellement d'un traitement en fonction des résultats de celle-ci.
- **Patients avec une hépatite chronique active évidente:** les patients Ag HBe positif ou négatif avec un taux d'ALAT supérieur à deux fois la normale et une charge virale supérieure à 20000 UI/mL peuvent commencer un traitement sans biopsie hépatique, qui même si elle apporte des informations complémentaires ne changera généralement pas la conduite thérapeutique. Les tests non invasifs pour affirmer ou infirmer la présence d'une cirrhose sont particulièrement utiles chez ces patients non biopsiés.
- **Porteurs chroniques inactifs = patients Ag HBe négatifs avec un taux d'ALAT constamment normal et une charge virale inférieure à 20000**

UI/mL : en l'absence de signe de pathologie hépatique ils ne nécessitent ni biopsie, ni traitement mais un suivi étroit du taux d'ALAT et de la charge virale tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la fibrose par des tests non invasifs au cours du suivi est utile chez ces patients.

- **Cirrhose compensée**: Les malades avec une cirrhose compensée et un ADN du VHB détectable doivent être traités même si le taux de l'ALAT est normal.
- **Cirrhose décompensée**: Les malades avec une cirrhose décompensée requièrent un traitement antiviral urgent. Une virosuppression rapide et forte est particulièrement nécessaire dans ce groupe de patients. Une amélioration clinique significative est associée à un contrôle de la réplication virale, mais chez les patients avec une maladie hépatique très avancée la transplantation hépatique doit aussi être discutée.

5) Les résultats des traitements actuels

L'efficacité de ces médicaments a été évaluée dans des essais contrôlés randomisés sur un an (deux ans avec la telbivudine). Les résultats à long terme (jusqu'à cinq ans) sont disponibles pour la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine et le ténofovir dans des sous-groupes de malades.

Les figures 9 et 10 montrent les taux de réponse de ces médicaments dans différents essais respectivement chez les patients Ag Hbe positif et Ag HBe négatif. Ces essais ont utilisé des tests différents de mesure d'ADN du VHB et il n'y avait pas de comparaison des médicaments entre eux.

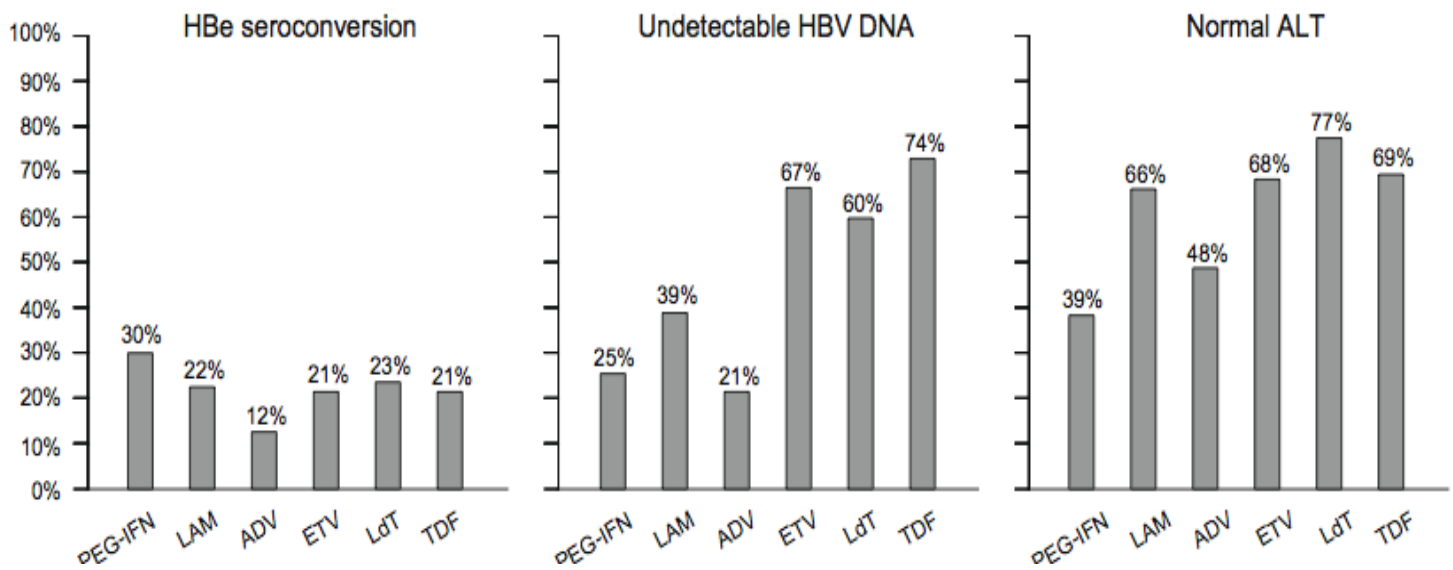


Figure 9 : Résultats à 5 ans des différents traitements antiviraux disponibles en terme de séroconversion HBe, d'indélectabilité de la charge virale et de normalisation des ALAT chez des patients Ag Hbe positif (97)

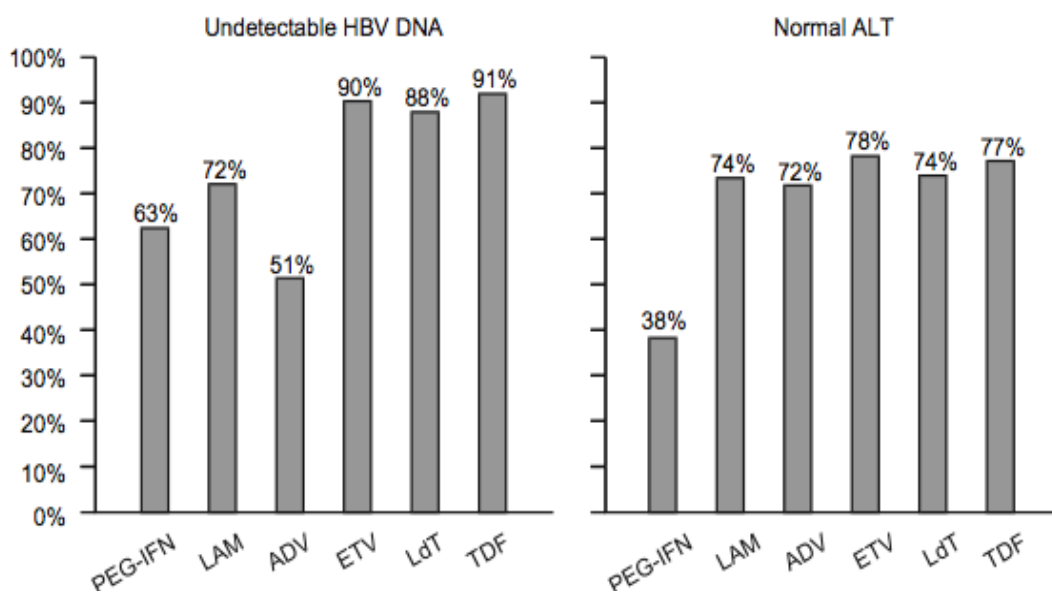


Figure 10 : Résultats à 5 ans des différents traitements antiviraux disponibles en terme d'indélectabilité de la charge virale et de normalisation des ALAT chez des patients Ag Hbe négatif (97)

Chez les malades antigène HBe positif, la perte de l'antigène HBs était de 11 % à trois ans d'un traitement d'un an par l'interféron pégylé alpha (98); 0 % à un an et 2 % à 5 ans avec l'adefovir, 2 % à un an avec l'entécavir et 3 % à un an et 6 % à 2 ans avec le tenofovir.

Chez les malades antigène HBe négatif, la perte de l'antigène HBs était de 8,7 % à trois ans d'un traitement d'un an par l'interféron pégylé alpha et de 0 % après un an de traitement par des analogues, 2 % à quatre ans d'un traitement par entécavir et 5 % après cinq ans de traitement par de l'adefovir (99,100).

6) Comment traiter ?

Une fois l'indication du traitement antiviral retenue, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées.

La première stratégie repose sur l'utilisation de l'interféron pégylé. Elle a l'avantage d'une durée limitée d'administration, de l'absence de sélection de résistance et de la possibilité d'obtenir une réponse virologique maintenue après l'arrêt du traitement. Les séroconversions HBe et HBs sont en outre plus fréquemment observés qu'avec les analogues nucléos(t)idiques (101-103). Les principaux inconvénients de l'interféron pégylé sont une action moins puissante que les analogues sur la réplication virale et des effets secondaires fréquents et non négligeables. L'interféron pégylé est de plus contre indiqué chez les malades ayant une cirrhose décompensée.

La deuxième stratégie consiste en l'administration d'un analogue nucléos(t)idique. La molécule de choix doit avoir une puissante activité antivirale, une barrière de résistance élevée et une tolérance satisfaisante à long terme. L'entécavir et le ténofovir sont les analogues ayant ces propriétés et les plus utilisés en première ligne en France. Leurs inconvénients, communs à tous les analogues, sont les faibles taux de séroconversion HBe ou HBs et une durée d'utilisation non définie.

La stratégie utilisant l'interféron peut être principalement recommandée chez des malades ayant des facteurs prédictifs de réponse, c'est à dire un taux élevé d'ALAT (supérieure à trois fois la normale), une réplication virale faible ou modérée (ADN du VHB < 2×10^8 UI/mL), un génotype virale A ou B et un score d'activité histologique

significatif (au moins A2) (104,105). Cette stratégie qui a l'avantage, par rapport aux analogues nucléos(t)idiques d'une durée définie du traitement (48 semaines), pourrait être privilégiée chez les sujets jeunes. Chez les malades recevant de l'interféron, la charge virale doit être mesurée aux semaines 12 et 24 afin de rechercher à S12, une non réponse primaire qui justifiera l'arrêt de l'interféron, et à S24, une réponse virologique qui permettra la poursuite du traitement jusqu'à son terme. Des données récentes suggèrent qu'un monitoring quantitatif de l'Ag HBs est également nécessaire, en effet une diminution du taux d'Ag HBs en dessous de 1500 UI/mL à S12 serait un prédicteur fort de séroconversion HBe, tandis qu'à l'inverse un taux d'Ag HBs supérieur à 20000 UI/mL ou l'absence de diminution des taux de l'Ag HBs à S12 sont associés à une faible probabilité de séroconversion HBe (106,107). Le taux d'Ag HBe à S24 pourrait également prédire les chances de séroconversion HBe (108).

Chez les malades Ag Hbe positifs, l'Ag HBe et les anticorps anti-HBe doivent être recherchés à S24 et S48 ainsi que 24 semaines après l'arrêt du traitement par interféron. La séroconversion HBe associée à une normalisation du taux d'ALAT et une charge virale inférieure à 2000 UI/mL est l'objectif principal du traitement par interféron. En cas de séroconversion HBe un suivi est nécessaire afin de s'assurer de l'absence de séroréversion HBe. Chez les malades Ag HBe négatifs, la charge virale doit être régulièrement mesurée, une charge virale inférieure à 2000 UI/mL est habituellement associée à une rémission de la maladie hépatique. Qu'il s'agisse de malades Ag HBe positifs ou négatifs, l'indétectabilité de l'ADN du VHB par une technique de PCR en temps réel (seuil de détection à 10-15 UI/mL) dans les suites du traitement est rare mais doit constituer l'objectif optimal car associée à une probabilité élevée de la perte de l'Ag HBs à long terme. Chez les malades dont l'ADN du VHB est devenu indétectable, la recherche de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBs doit être effectuée tous les 6 mois.

La seconde stratégie, le traitement au long cours par les analogues nucléos(t)idiques, est habituellement proposé aux malades Ag HBe positifs n'ayant pas de facteurs prédictifs de réponse à l'interféron et souvent chez les malades Ag HBe négatifs, du fait de la difficulté de prise en compte des facteurs prédictifs de réponse,

fréquemment fluctuants dans le temps. Elle est aussi indiquée chez les malades au stade de cirrhose décompensée quelque soit le statut HBe. Du fait de leur puissante activité antivirale et de leur barrière génétique de résistance élevée (figure 11), les agents proposés sont l'entécavir et le ténofovir habituellement proposés en monothérapie. Après l'initiation du traitement, le taux d'ADN du VHB doit être mesuré à S12, pour rechercher une non réponse primaire puis tous les 3 à 6 mois, pour vérifier d'une part l'existence d'une réponse virologique et d'autre part, pour identifier le plus précocement possible l'émergence d'une résistance avant l'échappement biochimique (109). L'observance du malade ayant été vérifiée, l'échappement virologique doit être suspecté, soit en cas de détection de l'ADN du VHB chez un malade auparavant avec une charge virale indétectable, soit en cas d'augmentation de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ UI/mL par rapport au nadir. La fonction rénale, en particulier chez les malades traités au long cours par ténofovir doit être régulièrement évaluée.

Les malades Ag HBe positifs, présentant une séroconversion HBe persistante au moins 12 mois et associée à une réponse virologique et biochimique, peuvent bénéficier au vu de données récentes d'un arrêt de traitement par analogues même si un suivi sérologique et virologique tous les 3 à 6 mois reste indispensable du fait du risque de rechute en l'absence de séroconversion HBs.

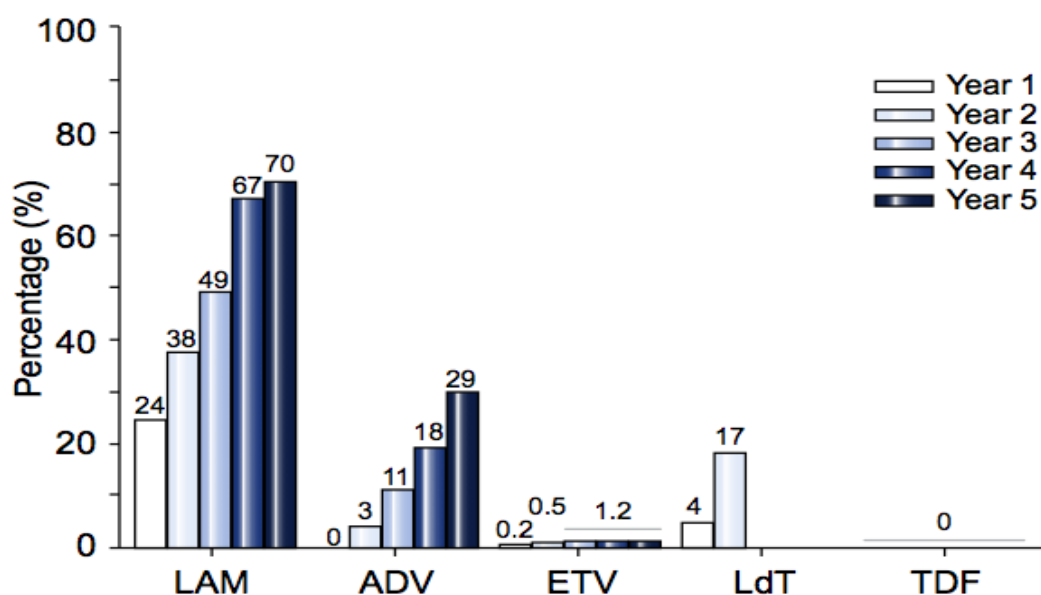


Figure 11 : Incidence cumulée de résistance aux différents inhibiteurs nucléos(t)idiques dans les études pivots chez des malades naïfs atteints d'hépatite B chronique (73)

7) Cas particuliers

a) cirrhose compensée

L'interféron alpha augmente le risque de sepsis et de décompensation chez des malades avec cirrhose avancée. Toutefois, l'interféron peut être utilisé pour le traitement de malades atteints de cirrhose bien compensée (110). L'utilisation de puissants inhibiteurs nucléos(t)idiques avec un faible risque de résistance et une bonne tolérance comme le ténofovir ou l'entécavir est pertinente et très répandue pour ce groupe de patients.

Les études cliniques montrent qu'une suppression prolongée et suffisante de l'ADN du VHB peut stabiliser les patients et retarder ou éviter le recours à la transplantation hépatique (111,112). Une régression partielle de la fibrose a été rapportée.

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être optimal même en cas de virosuppression efficace.

Les traitements par inhibiteurs nucléos(t)idiques doivent être maintenus indéfiniment chez les patients cirrhotiques.

b) cirrhose décompensée

Les patients avec cirrhose décompensée doivent être traités dans des unités d'hépatologie spécialisées car l'application de la thérapie antivirale est complexe et ces malades peuvent être des candidats à la transplantation hépatique. La maladie hépatique au stade terminal est une urgence. Le traitement est indiqué même si la charge virale est faible dans le but de prévenir les réactivations récurrentes. L'entécavir ou le ténofovir, puissants et avec une barrière génétique de résistance élevée, doivent être utilisés ; l'interféron étant strictement contre-indiqué. Des études récentes ont montré que ces deux traitements étaient efficaces et généralement bien tolérés au moins dans les premières années (113,114). Cependant, des cas de patients avec un score de MELD supérieur à 20 présentant une acidose lactique avec l'entécavir à la posologie de 1mg par

jour ont été décrits. Une surveillance clinique et biologique très étroite est évidemment nécessaire chez de tels patients.

L'amélioration clinique peut être observée sur une période de trois à six mois et la transplantation hépatique peut alors être évitée ou différée. Cependant, certains patients avec une maladie hépatique avancée (score de Child Pugh ou de MELD élevé), peuvent être à un point de non retour et ne pas tirer bénéfice de ces traitements, nécessitant alors une transplantation hépatique si celle-ci est réalisable (115). Dans ce cas de figure, le traitement par inhibiteur nucléos(t)idique diminuera le risque de réinfection du greffon par le VHB.

c) prévention de la récurrence après transplantation hépatique

Autrefois, la récurrence de l'infection par le VHB sur le greffon hépatique était un problème majeur. Un traitement avant transplantation hépatique avec un puissant inhibiteur nucléos(t)idique ayant une haute barrière de résistance est recommandé pour tous les malades Ag HBs positif bénéficiant d'une transplantation hépatique pour une maladie hépatique au stade terminal liée au VHB ou pour un carcinome hépatocellulaire, afin d'obtenir le niveau de charge virale le plus bas possible avant transplantation (116-118). La lamivudine et/ou l'adéfovir ont été donnés en post-transplantation en combinaison avec les immunoglobulines anti-HBs. Ce schéma a réduit le risque de réinfection du greffon à moins de 10 %. Une majorité des équipes utilise encore l'association analogue de deuxième génération et Immunoglobulines anti-HBs pour maintenir un taux d'Ac anti-HBs supérieur à 100 UI/mL.

Récemment une prophylaxie par entécavir seul sans immunoglobulines anti-HBs a montré une bonne efficacité et tolérance dans la prévention de la récurrence après transplantation (119). Des données préliminaires sur la tolérance et l'efficacité du ténofovir et de l'emtricitabine avec ou sans immunoglobulines ont également été rapportées dans cette indication. Il est primordial de surveiller de façon très étroite la fonction rénale des patients transplantés en raison de l'utilisation concomitante indispensable d'anticalcineurines.

d) Co-infectés hépatite B-delta

Des hépatites aiguës graves ou fulminantes sont plus fréquentes en cas de co-infection VHB-VHD. Le passage à la chronicité après une hépatite aiguë à VHB-VHD est moins fréquente alors que l'hépatite delta passe à la chronicité dans 70 à 90% des cas en cas de surinfection (120,121).

Une co-infection active avec le VHD est confirmée par la présence de l'ARN du VHD, la présence de l'antigène VHD par immunohistochimie ou d'IgM anti-VHD.

L'interféron alpha (conventionnel ou pégylé) est le seul médicament efficace sur la réplication du VHD (122-124). L'efficacité du traitement par interféron doit être évaluée à la 24^e semaine par la mesure du niveau de l'ARN du VHD.

Plus d'une année de traitement est nécessaire (121), cependant la durée optimale du traitement n'est pas clairement établie. Une proportion de malades (25 à 40%) devient ARN du VHD négatif, voire même antigène HBs négatif, avec une amélioration histologique ; cependant il n'est pas défini de durée d'indétectabilité de l'ARN du VHD sans traitement pour parler de réponse virologique soutenue. Les inhibiteurs nucléos(t)idiques en monothérapie ne sont pas efficaces sur la réplication du VHD et sur la maladie hépatique, mais peuvent être considérés chez certains patients avec une charge virale HBV persistante aux alentours de 2000 UI/mL (125).

e) Co-infectés HIV-HBV

Les malades VIH positif avec une hépatite chronique B sont à risque élevé de cirrhose. Le traitement du VIH peut conduire à des réactivations de l'hépatite B en raison de la restauration immunitaire. Les indications pour le traitement sont les mêmes que chez les malades VIH négatif, basées sur le niveau de l'ADN du VHB, l'activité de l'ALAT et les lésions histologiques. En accord avec de récentes recommandations sur le VIH, il est judicieux que la plupart des malades co-infectés soient traités simultanément pour le VIH et le VHB. Le ténofovir et l'emtricitabine ensemble associés à un troisième médicament actif contre le VIH sont idéalement indiqués.

Dans un petit nombre de cas, chez les patients avec un taux de CD4 > 500/mL, le VHB peut être traité avant le VIH ; l'interféron, l'adéfovir et la telbivudine qui n'ont pas

montré d'activité vis-à-vis du VIH doivent être préférés. La lamivudine, l'entécavir et le ténofovir ont une activité à la fois vis-à-vis du VIH et du VHB et sont contre-indiqués comme seul médicament pour l'hépatite B chez les patients co-infectés. Toutefois, si ces médicaments avec une faible barrière de résistance n'atteignent pas l'objectif de rendre l'ADN du VHB indétectable, le traitement de l'infection par le VIH doit être envisagé.

f) Co-infectés HCV-HBV

La co-infection HCV-HBV accélère la progression de la maladie hépatique et augmente le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (126,127).

Une certaine proportion de ces patients a une charge virale du VHB fluctuante : un suivi des deux charges virales est alors nécessaire avant tout traitement pour essayer de faire la part entre les rôles de chaque virus sur la pathologie hépatique.

Toutefois, l'ADN du VHB est souvent bas ou indétectable et le VHC est responsable de l'hépatite chronique chez la plupart des malades, bien que cela ne soit pas constant. Ainsi, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de l'hépatite C (73). Les taux de réponse virologique soutenue sont globalement comparables au traitement des malades mono-infectés par le VHC (127).

Il y a un risque potentiel de réactivation du VHB durant et après l'élimination du VHC qui doit être traité par les inhibiteurs nucléos(t)idiques.

g) Enfants

L'hépatite chronique cause une maladie bénigne chez la plupart des enfants et les indications thérapeutiques sont rares et doivent être évaluées avec précautions. Seuls l'interféron alpha conventionnel, la lamivudine et l'adéfovir ont été évalués ; leurs efficacité et tolérance sont comparables à celles observées chez l'adulte (128,129). Des études sont en cours pour d'autres inhibiteurs nucléos(t)idiques pour mieux définir les stratégies thérapeutiques chez les enfants.

h) Hépatite aiguë

Plus de 95 à 99 % des adultes avec une hépatite aiguë B guérissent spontanément et ont une séroconversion HBs sans traitement antiviral. Les patients souffrant d'hépatite fulminante ou d'hépatite aiguë sévère doivent être évalués pour une éventuelle transplantation hépatique de sauvetage. Ces patients peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs.

La base d'une telle stratégie est étayée par un petit nombre de publications sur le traitement par la lamivudine, mais l'efficacité n'est pas prouvée. Comme pour l'hépatite chronique, des médicaments plus puissants avec une faible barrière de résistance (entécavir ou ténofovir) doivent être utilisés. La durée du traitement n'est pas établie. Toutefois, la poursuite du traitement antiviral pendant au moins trois mois après la séroconversion HBs, ou au moins six mois après la séroconversion HBe sans perte de l'antigène HBs, est recommandée.

Parfois la distinction entre une véritable hépatite B aiguë et une réactivation d'une hépatite chronique B peut être difficile et peut nécessiter une biopsie hépatique. Cependant, dans les deux cas de figure, le traitement par inhibiteurs nucléos(t)idiques est le traitement de choix (130,131).

i) Grossesse

Les possibilités de grossesse doivent toujours être discutées chez des femmes en âge de procréer avant de commencer tout traitement antiviral. Ces patientes doivent être informées des données de sécurité des médicaments antiviraux au cours d'une possible grossesse.

L'interféron est contre-indiqué pendant la grossesse. La lamivudine, l'adéfovir et l'entécavir sont inscrits par la FDA comme des médicaments de catégorie C pour la grossesse et la telbivudine et le ténofovir comme des médicaments de catégorie B. Ces classifications sont basées sur le risque de tératogénicité dans les évaluations précliniques. Il y a d'importantes données de sécurité d'emploi chez des femmes enceintes VIH positif qui ont reçu du ténofovir et/ou de la lamivudine ou de l'emtricitabine (figure 12). Le ténofovir doit être préféré en raison de son meilleur

profil de résistance et de l'existence de données plus nombreuses sur son utilisation au cours de la grossesse dans l'hépatite B (132).

Taux d'anomalies congénitales par trimestre en fonction de la date d'exposition au TDF et à d'autres traitements ARV
(données de l' Antiretroviral Pregnancy Registry)

Taux d'anomalies congénitales dans la population générale (MACDP, CDC)
= 2,72%

Exposition la plus précoce aux ARV		Traitements avec LAM N=3089	Traitements avec TDF N=606	Tous les traitements ARV
1er Trimestre	Prévalence d'anomalies (95% CI)	2,9%	2,3%	2,9%
2ème/3ème Trimestres	Prévalence d'anomalies (95% CI)	2,6%	1,5%	2.6%

*Données recueillies du 1^{er} Janvier 1989 au 31 Juillet 2008; Rapport intermédiaire de l'APR (Antiretroviral Pregnancy Registry) publié en Décembre 2008 (www.apregistry.com)

Figure 12 : taux d'anomalies congénitales par trimestre en fonction de la date d'exposition au ténofovir et à d'autres traitements anti-rétroviraux, d'après Brown R et al EASL 2009

Chez une femme en âge de procréer qui désire un enfant dans un futur proche et qui ne souffre pas de fibrose significative, il est plus raisonnable de différer le traitement après l'accouchement.

Chez une femme en âge de procréer souffrant d'une fibrose avancée qui désire un enfant et qui est d'accord pour une grossesse programmée, un traitement par interféron doit être tenté car sa durée est courte et définie. Si l'interféron est contre-indiqué ou échoue, un traitement par ténofovir doit être initié et être maintenu durant la future grossesse.

La prévention de la transmission périnatale est historiquement basée sur la combinaison d'une immunisation passive et active par des immunoglobulines anti-HBs et la vaccination. Cependant une telle stratégie est inefficace dans plus de 10% des cas des nouveau-nés de mères hautement virémiques (HBV DNA $> 10^{6-7}$ UI/mL) (7,133). La telbivudine, la lamivudine et le ténofovir peuvent être alors utilisés au troisième trimestre chez ces patientes pour diminuer le risque de transmission périnatale(133,134) lorsque la charge virale de la mère est supérieure à 7 logs.

Les femmes infectées par le VHB doivent être surveillées étroitement après la délivrance car des exacerbations de l'hépatite chronique B peuvent survenir (135).

La sécurité des inhibiteurs nucléos(t)idiques durant l'allaitement est incertaine, et même si l'Ag HBs peut être détecté dans le lait maternel, l'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les mères Ag HBs positifs. La présence du ténofovir dans le lait maternel a été identifiée mais à des concentrations trop faibles pour contre-indiquer son utilisation durant l'allaitement (136).

j) traitement préemptif avant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur

Chez les porteurs du VHB recevant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur, le risque de réactivation est grand, en particulier avec le rituximab donné seul ou en combinaison avec les corticoïdes. Tous les sujets candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent être dépistés pour l'antigène HBs et les anticorps anti HBc avant mise en route du traitement (137,138).

La vaccination contre le VHB chez des malades séronégatifs est fortement recommandée.

Les malades antigène HBs positif candidats à une chimiothérapie ou à un traitement immunosuppresseur doivent être testés pour l'ADN du VHB et recevoir un traitement préemptif par un inhibiteur nucléos(t)idique durant la thérapie immunosuppressive et jusqu'à 12 mois après sa fin. La plupart des expériences concernant le traitement préemptif ont été effectuées avec la lamivudine qui peut suffire pour les malades avec un niveau bas d'ADN du VHB et un faible risque de résistance (139,140). Toutefois, il est recommandé que les malades, en particulier ceux avec un haut niveau d'ADN du VHB, soient protégés par un inhibiteur nucléos(t)idique ayant une forte puissance antivirale et une haute barrière de résistance (entécavir ou ténofovir).

Les malades antigène HBs négatif avec des anticorps anti-HBc positifs et un ADN du VHB détectable dans le sérum qui reçoivent une chimiothérapie et/ou une immunosuppression doivent recevoir un traitement préemptif. Les malades antigène HBs négatif avec des anticorps anti-HBc positifs et un ADN du VHB indétectable dans le sérum qui reçoivent une chimiothérapie et/ou une immunosuppression doivent être suivis avec attention par le dosage de l'ALAT et de l'ADN du VHB et traités avec un inhibiteur nucléos(t)idique dès la confirmation de la réactivation du VHB avant l'élévation de l'ALAT. La prophylaxie par les inhibiteurs nucléos(t)idiques est aussi recommandée chez les malades qui reçoivent une transplantation de moelle osseuse à partir d'un donneur non immun (73).

Bien que ce ne soit pas textuellement dans les recommandations, le patient anti-HBc isolé et avec une virémie négative recevant du rituximab associé ou non à des corticoïdes ou bénéficiant d'une transplantation de moelle osseuse reçoivent le plus souvent un traitement préemptif du fait de leur très haut risque de réactivation.

Les receveurs de greffons hépatiques anti-HBc positif doivent recevoir une prophylaxie par les inhibiteurs nucléos(t)idiques combinés avec des immunoglobulines anti-HBs. La durée optimale de la prophylaxie combinée n'est pas connue.

k) dialysés et transplantés rénaux

Les patients présentant une maladie rénale doivent être dépistés pour l'infection à VHB. Bien que la réponse au vaccin soit altérée, les patients séronégatifs VHB doivent être vaccinés. L'interféron ou les inhibiteurs nucléos(t)idiques peuvent être utilisés chez les patients infectés atteints d'insuffisance rénale.

La posologie de tous les antiviraux doit être adaptée à la fonction rénale avec précaution, et la fonction rénale doit être surveillée durant le traitement. Une altération de la fonction rénale non attendue durant le traitement doit entraîner un changement de molécule et/ou une adaptation posologique. Une hypertension et un diabète coexistant doivent être pris en charge de façon optimale.

Chez les transplantés rénaux, l'interféron est contre-indiqué en raison du risque de rejet dans le cadre de l'infection virale B où d'autres thérapeutiques sont disponibles. Tous les patients transplantés rénaux et positifs pour l'Ag HBs doivent être traités au long cours par un inhibiteur nucléos(t)idique.

l) manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques du VHB ont une incidence décroissante. Les patients Ag HBs positif avec une réplication active et des manifestations extra-hépatiques peuvent répondre à un traitement antiviral. L'interféron peut aggraver certaines de ces manifestations liées à des désordres immunitaires. La lamivudine a été utilisée à ce jour dans la très grande majorité des cas. L'entécavir et le ténofovir sont censés avoir une efficacité accrue dans ce groupe de malades. Les plasmaphérèses et les corticoïdes peuvent être utiles durant la phase initiale en addition d'un traitement par inhibiteur nucléos(t)idique .

DEUXIEME PARTIE :

VHB ET REIN

A) Rein et Hépatite B

1) Introduction

Environ 20% des patients infectés par le VHB développent des manifestations extra-hépatiques. Les mieux caractérisées et les plus sévères sont la périartérite noueuse et les glomerulonéphrites.

Une étude française multicentrique incluant 190 malades (141) atteints d'hépatite B chronique a estimé la fréquence des manifestations extrahépatiques cliniques et biologiques à 16% et 15% respectivement, ces atteintes sont résumées dans le tableau 2.

	<i>n (%)</i>
<i>Clinical manifestations</i>	
<i>None</i>	160 (84%)
<i>At least one</i>	30 (16%)
Raynaud's phenomenon	3 (2%)
Skin vasculitis	1 (1%)
Psoriasis skin lesion	1 (1%)
Pruritus	2 (1%)
Arthralgia-arthritis	5 (3%)
Myalgia	6 (3%)
Sicca syndrome (eye and/or mouth)	6 (3%)
Sensory-motor deficiency	10 (5%)
Glomerulonephritis	5 (3%)
Uveitis	3 (2%)
<i>Biological manifestations</i>	
<i>None</i>	161 (85%)
<i>At least one</i>	29 (15%)
Anti-smooth muscle cell antibodies	14 (7%)
Antinuclear antibodies	6 (3%)
Anti-nucleosome antibodies	4 (2%)
Cryoglobulin	3 (2%)
Rheumatoid factor	3 (2%)
Anti-liver-kidney microsome antibodies	3 (2%)
Anti-DNA antibodies	0 (0%)
Anti-extractable unclear antigen antibodies	0 (0%)
Anti-histone antibodies	0 (0%)
Anti-mitochondria antibodies	0 (0%)

Tableau 2: Manifestations cliniques et biologiques extra-hépatiques associées à une infection chronique par le virus de l'hépatite B d'après Cacoub et al (141)

La physiopathologie des manifestations extra-hépatiques liées au VHB n'est pas entièrement comprise, et il n'existe pas de modèle animal capable de reproduire ces manifestations. Deux hypothèses principales ont été proposées. La première, la plus souvent émise, est celle d'une maladie à dépôts de complexes immuns constitués des Ag HBs et/ou HBe, selon le type de manifestations cliniques. Ces complexes seraient responsables d'une activation locale de la cascade du complément par la voie classique et du recrutement de cellules de l'inflammation. Une réplication virale importante et/ou une infection persistante peuvent favoriser la production de ces complexes immuns solubles, se déposant au niveau de sites spécifiques, comme les artères de petits ou moyen calibre du rein ou de la peau. Ce mécanisme est celui impliqué dans la survenue des vascularites systémiques de type PAN ou de glomérulonéphrites extra-membraneuses. Cependant, la présence de complexes immuns circulants n'est pas toujours pathogène, et certaines manifestations extra-hépatiques du VHB surviennent en l'absence de tels complexes (142).

La seconde hypothèse a été suggérée à partir d'une étude réalisée chez deux malades atteints d'hépatite B chez lesquels une réplication virale a été mise en évidence dans l'endothélium vasculaire des tissus cibles (143). Cette observation a fait évoquer le rôle d'une réplication virale dans les tissus extra-hépatiques dans la genèse de certaines manifestations extra-hépatiques du VHB.

Quelques soient ces hypothèses, probablement complémentaires, la suppression de la réplication virale à l'aide des traitements antiviraux est souvent associée à la résolution des manifestations extra-hépatiques (142).

Le rôle des géotypes du VHB dans la survenue des manifestations extra-hépatiques a été étudié. Aucune corrélation n'a été retrouvée (141).

2) Péri-artérite noueuse

La relation étroite entre l'infection par le VHB et la survenue d'une PAN a été démontrée dès 1970 (144,145) et confirmée par de nombreuses études (146). Des études épidémiologiques ont retrouvé une incidence de PAN plus élevée dans les populations où l'infection à VHB est endémique (147,148).

Dans une études des cas de PAN liée au VHB recensés pendant 30 ans par le Groupe Français d'Etudes des Vascularites (GFEV), parmi les 341 PAN toutes causes confondues, la fréquence de l'infection par le VHB était globalement de 33,7% (146). Il faut cependant noter que la fréquence de l'infection par le VHB chez les patients ayant une PAN est en constante diminution (41% en 1980 à moins de 10% après 2000), probablement du fait d'une meilleure sécurité transfusionnelle et de l'impact des règles universelles d'hygiène et de la vaccination contre le VHB.

La vascularite se manifeste précocement au cours de l'infection par le VHB et il n'est pas rare qu'elle révèle même l'infection virale (146,149). Les principales différences par rapport aux manifestations des PAN primitives sont une plus grande fréquence des atteintes gastro-intestinales, des atteintes testiculaires à type d'orchite, de l'hypertension artérielle sévère et d'infarctus rénaux (150). Le début de la PAN est le plus souvent brutal et la maladie d'emblée sévère. Le pronostic est habituellement favorable si la thérapeutique est adaptée et débutée précocement. La biopsie hépatique, lorsqu'elle est réalisée, montre des signes d'hépatite chronique, même en cas d'infection virale B récente.

Dans les hépatites chroniques à Ag HBe positif, la séroconversion HBe s'accompagne généralement de la guérison de la vascularite. Des rechutes sont observées dans 8% des PAN liées au VHB contre 19% des cas dans les PAN non liées au VHB (150-152).

Le traitement conventionnel de la PAN, associant des corticoïdes à fortes doses et du cyclophosphamide, n'est pas applicable en cas d'infection par le VHB, car il favorise la persistance et la réplication du virus avec un risque d'aggravation des lésions hépatiques tout en maintenant le facteur déclenchant antigénique. Dans les cas d'infection par le VHB, le traitement de la PAN repose alors sur l'association d'échanges plasmatiques, de traitements antiviraux et d'une corticothérapie de courte durée si le pronostic vital est mis en jeu (150,153,154). Ce schéma thérapeutique a permis dans les différentes études (153-155) une séroconversion HBe dans 50 à 60% des cas avec une guérison de la vascularite dans 80% des cas, les taux de rechute oscillant entre 5 et 10% et les taux de décès étant comparables aux alentours de 30%.

3) Glomérulonéphrites

En 1971, Combes et son équipe (156) furent les premiers à décrire le cas d'un homme de 53 ans atteint d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à des dépôts glomérulaires de complexes immuns contenant l'Ag HBs (antigène australien à l'époque). Parallèlement l'équipe de Takekoski (157) identifia deux enfants souffrant conjointement d'hépatite B chronique et d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse avec l'association de dépôts d'Ag HBe avec des IgG et la fraction $\beta 1C$ du complément.

Différents types histologiques d'atteintes glomérulaires ont été décrites comme associées à l'infection par le virus de l'hépatite B, cependant la plus importante semble être la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) (158).

a) types de glomérulonéphrites associées au VHB

L'analyse des biopsies rénales réalisées chez des patients ayant une glomérulonéphrite liée au VHB trouve le plus souvent une GEM, moins fréquemment une glomérulonéphrite membrano-proliférative et plus rarement une glomérulonéphrite proliférative (158,159). Il n'existe pas d'altérations tubulo-interstitielles significatives, mais on note des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines (principalement des IgG) ainsi que des dépôts de fractions du complément (C3, C4 et C1q). Des antigènes viraux (HBs, HBc et HBe) ont été mis en évidence dans les dépôts; dans une étude, l'Ag HBc a été trouvé dans 100% des biopsies, l'Ag HBe dans 88% et l'Ag HBs dans une minorité des cas (160).

Membranous nephropathy
Membranoproliferative glomerulonephritis
Mesangial proliferative glomerulonephritis
IgA nephropathy
Serum-sickness-like syndrome
Polyarteritis nodosa
Lupus nephritis¹
Crescentic glomerulonephritis¹
Focal segmental glomerulosclerosis¹
Minimal change nephrotic syndrome¹

¹ Most likely incidental findings.

Tableau 3 : Manifestations rénales du VHB (161)

-glomérulonéphrite extra-membraneuse : elle est particulièrement fréquente chez les enfants (162,163) porteurs du VHB chez qui la guérison est spontanée dans la majorité des cas, habituellement en association avec la séroconversion HBe (164,165). Cependant, chez l'adulte la progression et la chronicisation de l'atteinte rénale sont malheureusement habituelles.

-glomérulonéphrite membrano-proliférative : elle est caractérisée par le dépôt de complexes antigène-anticorps, majoritairement des IgG et de la fraction C3 du complément, au niveau du mésangium et de l'espace sous-endothélial. Les Ag HBs et HBe ont été impliqués tous deux dans cette atteinte sans que leur rôle précis ne soit totalement élucidé (165).

- glomérulonéphrite proliférative mésangiale: dans la néphropathie à IgA, des dépôts d'Ag HBe n'ont pas été trouvés dans les biopsies rénales. Des dépôts d'Ag HBs ont eux été identifiés avec une disposition superposable aux IgA en immunofluorescence dans 40% et 21% des biopsies rénales avec des techniques utilisant respectivement des anticorps polyclonaux et monoclonaux (166). De plus des études épidémiologiques ont démontré l'association entre l'infection chronique à VHB et la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (166,167). Il n'est pas clair que les IgA présents au niveau glomérulaire possèdent ou non une activité anti-HBs spécifique.

b) Pathogénie des néphropathies liées au VHB (figure 13)

Alors qu'initialement la physiopathologie suspectée des glomérulopathies liées au VHB était supposée être en lien essentiel avec la formation et le dépôt de complexes immuns circulants, des travaux récents suggèrent que quatre mécanismes principaux interviennent dans la physiopathologie des néphropathies liées au VHB :

- un effet cytopathique direct secondaire à l'infection de la cellule rénale par le VHB

- le dépôt glomérulaire de complexes immuns associant des antigènes viraux et des anticorps de l'hôte

- une induction, par le virus de l'hépatite B, d'effecteurs immunologiques (lymphocytes T spécifiques ou anticorps) attaquant les reins

- une action indirecte sur le tissu rénal par le biais de cytokines dont la sécrétion serait induite par le VHB.

-mécanismes immuno-pathogénétiques : le mécanisme le plus globalement accepté est le dépôt de complexes immuns circulants associant des antigènes viraux et des anticorps de l'hôte. Des études expérimentales animales ont d'ailleurs montré depuis longtemps que la présence d'à la fois un antigène et un anticorps était indispensable pour développer une glomérulonéphrite expérimentale (168). L'Ag HBe a été le premier identifié dans des dépôts sous-épithéliaux de patients atteints de glomérulonéphrites associées au VHB. Les Ag HBs, HBc et HBe ont été observés même si l'Ag HBe semble être le plus essentiel pour le développement de cette pathologie. Cependant la raison pour laquelle certains malades développent des glomérulonéphrites à IgA alors que d'autres souffrent eux de glomérulonéphrites extra-membraneuses reste inconnue. Certains auteurs l'expliquent par la taille des antigènes incriminés et de leurs anticorps respectifs ; en effet la plus grande taille des Ag HBs et HBc semble plus propice à la localisation mésangiale des complexes immuns, localisation observée dans le cas des glomérulonéphrites à IgA (168).

-mécanismes immunologiques cellulaires et cytokiniques : des chercheurs (169) ont démontré que des patients atteints de glomérulonéphrites dues au VHB avaient une

activité des lymphocytes T cytotoxiques CD8 plus faible que des patients VHB sans atteinte rénale ; que des patients Ag HBs -/ Ac anti HBs +, ainsi que des enfants Ag Hbe -/ Ac anti HBe +. Dans l'étude in vitro sur la production cytokinique des lymphocytes T circulants après stimulation par l'Ag HBc, la même équipe a trouvé des taux très faible d'interleukine 2 et d'interféron gamma (cytokines de la réponse Th1) et des taux supérieurs d'interleukine 10 (cytokine de la réponse TH2) chez les enfants souffrant de néphropathie due au VHB par rapport aux enfants souffrant d'hépatite B chronique sans atteinte rénale. Sur ces résultats, les auteurs ont conclu que les glomérulonéphrites liées au VHB semblaient être liées à une réponse immunitaire cellulaire inadéquate à l'Ag HBc.

-effet cytopathique direct du virus : plusieurs (170-172) équipes ont démontré, par le biais de plusieurs techniques différentes, la présence d'ADN du VHB dans les glomérules de patients atteints de glomérulonéphrites et ceci aussi bien sous forme libre que sous forme intégrée. Il a également été montré l'existence d'une réplication et transcription virale (173) au niveau à la fois des cellules glomérulaires et tubulaires, suggérant que les antigènes du VHB, en particulier l'Ag HBc, et les complexes immuns liés pouvaient provenir à la fois d'une production « locale » intra-rénale et de la circulation générale. De plus cette transcription intra-rénale en particulier d'Ag HBc pourrait activer des lymphocytes T sécrétant des lymphokines à l'origine d'une augmentation de la perméabilité des cellules glomérulaires (174). Ces mécanismes virologiques directs ont été retrouvés présents aussi bien dans le cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses que dans le cas de glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA (173).

-prédisposition génétique : des polymorphismes de nucléotides simples dans la région S du génome du VHB ont été identifiés chez des enfants chinois souffrants de glomérulonéphrites (175). Une équipe coréenne a également objectivé des mutations dans les régions pré-S1 et pré-S2 comme fréquentes dans les cas de glomérulonéphrites suggérant qu'elles puissent avoir un lien direct avec le développement cette pathologie (176).

D'autres publications indiquent une association entre le polymorphisme du système HLA et les glomérulonéphrites liées au VHB :

- association avec HLA DRB1*1502 et HLA DRB1*1501 chez les africains(177)
- association avec différents allèles HLA DR2 chez coréens(178)
- association avec HLA DQB1*0603 chez les caucasiens

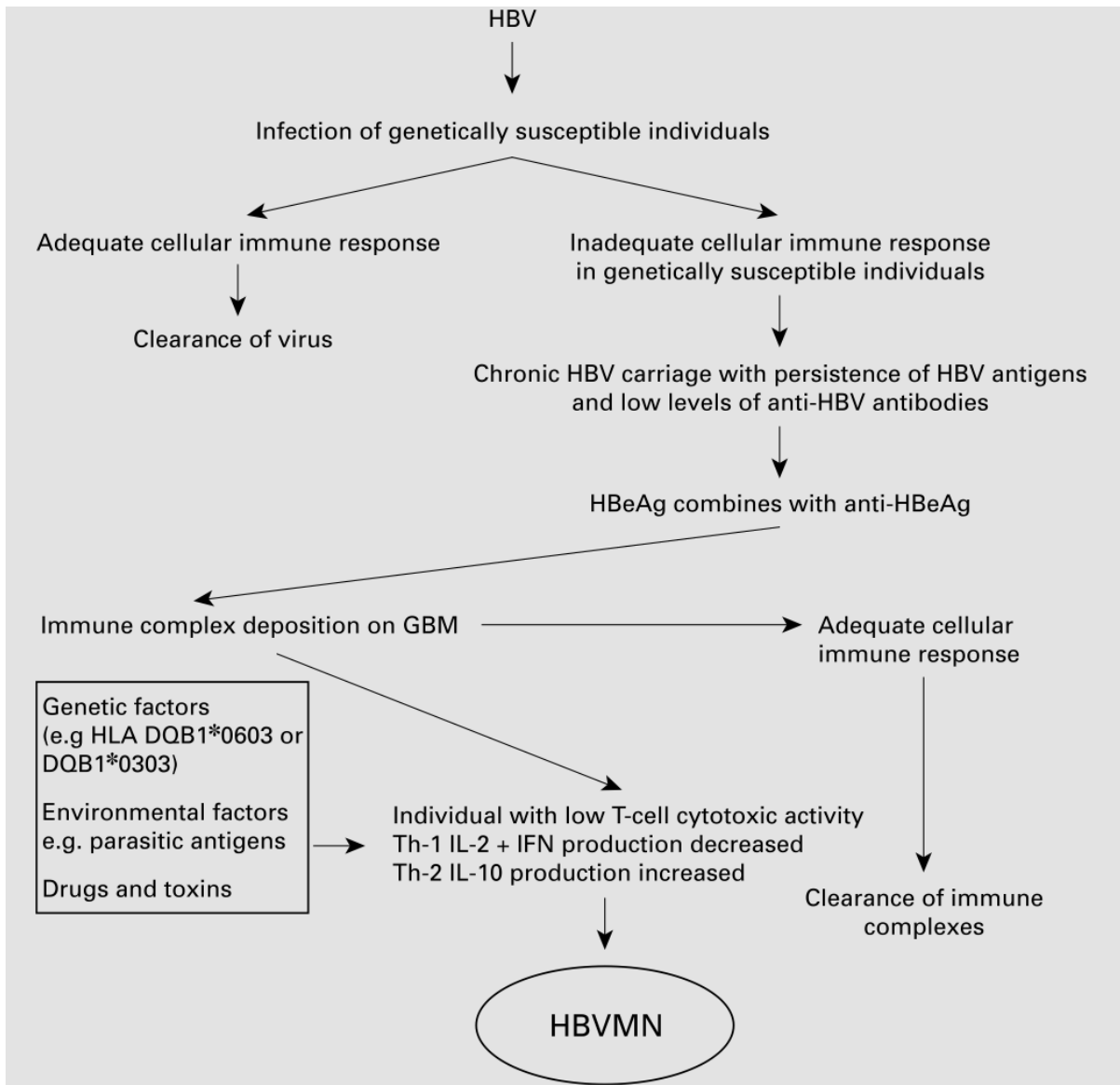


Figure 13 : Physiopathologie des néphropathies liées au VHB (161)

c) Présentation clinique et pronostic

Les manifestations cliniques des glomérulonéphrites liées au VHB ne sont pas les mêmes chez les adultes et les enfants. Les enfants sont souvent asymptomatiques et diagnostiqués grâce à des tests biologiques urinaires et sanguins de routine (179), même si une révélation par un syndrome néphrotique n'est pas rare. Chez l'adulte une protéinurie importante avec ou sans syndrome néphrotique est le mode de révélation le plus fréquent. Le ratio homme/femme très en faveur du sexe masculin chez les enfants, l'est moins chez les adultes (180).

L'histoire naturelle n'est, elle, pas complètement élucidée. Une régression spontanée survient dans 30 à 60% des cas après une moyenne de 12 mois (179,181). Les patients toujours atteints souffrent alors de protéinurie persistante et de rétention hydro-sodée. La séroconversion HBe est généralement associée à une rémission de la protéinurie. Il est tout de même décrit des évolutions vers une insuffisance rénale aiguë voire chronique en particulier chez l'adulte (179,182), l'évolution chez l'enfant étant le plus souvent bénigne.

d) Traitement des glomérulonéphrites associées au VHB

Au vu de la physiopathologie en lien direct avec le VHB, les traitements antiviraux sont la pierre angulaire du traitement des glomérulonéphrites liées au VHB. L'interféron alpha, bien qu'efficace pour le traitement du VHB n'a pas démontré d'efficacité dans cette indication chez les patients chinois et coréens (183,184). La lamivudine a été l'analogue le plus testé dans cette indication avec une bonne efficacité et tolérance (185) (réduction de la protéinurie, normalisation des ALAT, négativation de la charge virale). Cependant la faible barrière génétique de résistance doit faire préférer les inhibiteurs nucléos(t)idiques à haute puissance et haute barrière génétique (entécavir et ténofovir si la fonction rénale le permet) et ceci même si les preuves scientifiques à grande échelle sont quasiment inexistantes. Les corticostéroïdes et les thérapeutiques immunosuppressives ne doivent pas être utilisés sans couverture avec un agent antiviral (186) au vu du risque de décompensation dangereuse de la maladie hépatique sous jacente (187).

B) PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE

DU TUBULE PROXIMAL

1) Introduction à la physiologie rénale

Dans le rein le sang est filtré à travers les capillaires glomérulaires (filtration glomérulaire) et le filtrat qui ressemble au plasma entre dans le tubule rénal. A mesure que ce filtrat progresse dans les tubules il subit une réduction du volume et des modifications de composition sous l'effet de réabsorption et de sécrétion tubulaire. La composition de l'urine peut être ajustée sous l'effet de plusieurs mécanismes homéostasiques régulateurs pouvant modifier la quantité d'eau et de certains solutés dans le but de maintenir constant la composition du liquide extracellulaire.

Le rein est de plus un organe endocrinien sécrétant la rénine, le 1,25-dihydroxycholécalférol ainsi que des kinines.

a) Anatomie fonctionnelle : le néphron (figure 14)

Dans le rein chaque tubule forme avec son glomérule une unité fonctionnelle appelée néphron.

Le glomérule est une structure d'environ 200 micromètres de diamètre formée par invagination d'un peloton de capillaires dans l'extrémité borgne dilatée du néphron (capsule de Bowman). Ces capillaires sont irrigués par une artériole afférente et drainés par une artériole efférente légèrement plus petite. Deux couches de cellules séparent le sang du filtrat glomérulaire : l'endothélium des capillaires et les podocytes qui recouvrent les capillaires glomérulaires. Ces couches sont séparées l'une de l'autre par une lame basale. Le capillaire glomérulaire est soutenu par un axe mésangial composé des cellules mésangiales et de l'espace mésangial. L'endothélium des capillaires glomérulaires

est fenêtré et les pores ont un diamètre d'environ 70 à 90 nm. Les podocytes, cellules de l'épithélium, ont de nombreux pseudopodes qui s'entrecroisent pour former des fentes de filtration le long de la paroi capillaire.

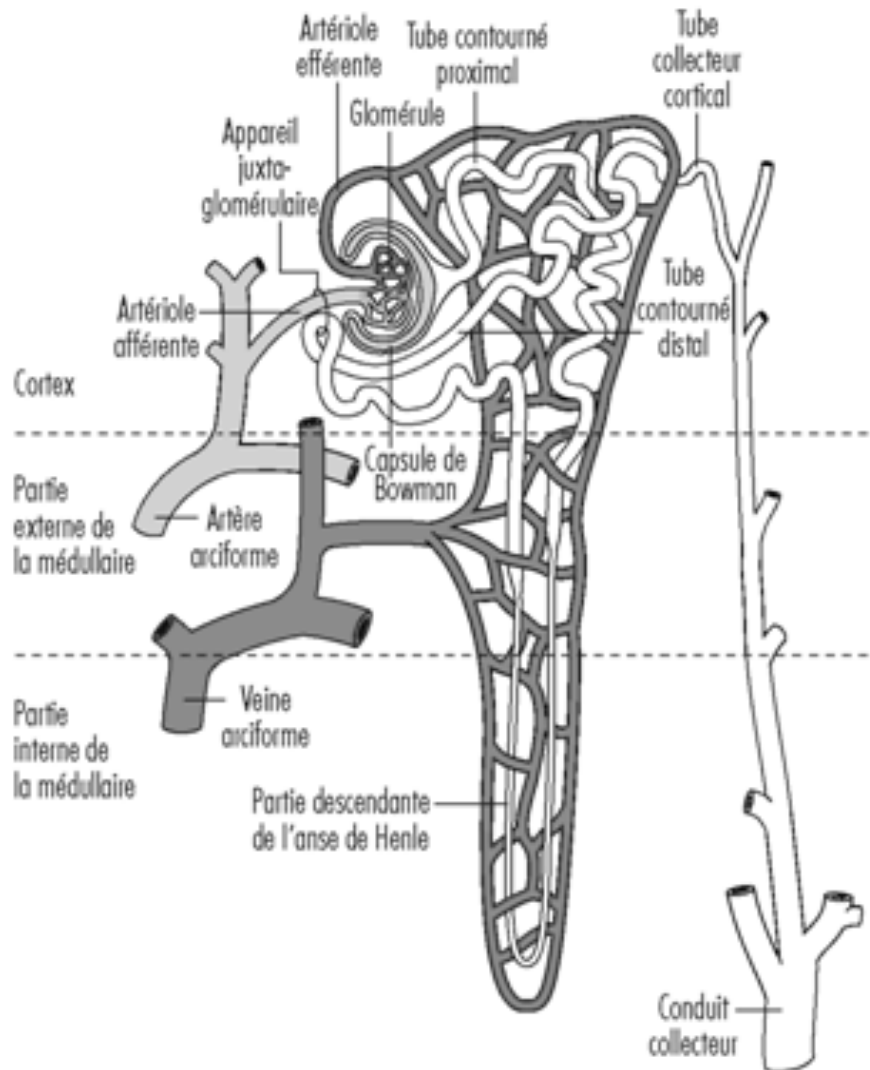


Figure 14 : Le néphron

Du point de vue fonctionnel, la membrane basale glomérulaire permet le libre passage des substances neutres dont le diamètre ne dépasse pas 4nm et retient presque entièrement celles dont le diamètre dépasse 8nm. Toutefois le passage de la membrane basale glomérulaire ne dépend pas seulement du diamètre des molécules mais aussi de leur charge. La surface totale de l'endothélium des capillaires glomérulaires participant à la filtration chez l'homme est d'environ 0,8m².

Chez l'homme le tubule contourné proximal a une longueur d'environ 15mm et un diamètre de 55 microns. Sa paroi est constituée d'une couche unique de cellules qui sont unies par des jonctions serrées étanches à leur pôle apical. Celui-ci possède une bordure en brosse striée constituée de très nombreuses microvillosités de $1 \times 0,7$ micromètre.

La portion contournée du tubule proximal se poursuit dans la portion rectiligne de la branche fine descendante de l'anse de Henlé dont l'épithélium est formé de cellules dont l'épaisseur diminue progressivement. Les néphrons dont les glomérules sont dans la portion externe du cortex rénal ont des anses de Henlé courtes (néphrons corticaux), tandis que ceux dont les glomérules sont dans la région juxta-médullaire (néphrons juxta-médullaires) ont des anses longues qui plongent dans les pyramides médullaires. La longueur totale de la branche descendante de l'anse varie de 2 à 14 mm et se termine dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé.

La branche ascendante de l'anse de Henlé remonte près du glomérule du néphron qui lui a donné naissance et passe à proximité de ses artérioles afférente et efférente. La paroi de l'artériole afférente contient les cellules juxta-glomérulaires à l'origine de la sécrétion de rénine. A cet endroit l'épithélium tubulaire est modifié histologiquement pour former la macula densa. L'ensemble constitué par les cellules juxta-glomérulaires, la macula densa et les cellules du lacis de cette région porte le nom d'appareil juxta-glomérulaire.

Le tubule contourné distal mesure environ 5 mm de long. Son épithélium, malgré la présence de quelques villosités, ne comprend pas de bordure en brosse stricto-sensu. La confluence de plusieurs tubules distaux forme les tubes collecteurs dont la longueur est de 20 mm, ceux-ci traversent le cortex et la médulla du rein pour s'ouvrir dans le bassinet au niveau de l'apex des pyramides médullaires. L'épithélium des tubes collecteurs est composé de cellules principales (P) et de cellules intercalaires (I). Les cellules P sont plus nombreuses et plus grandes et jouent un rôle important dans la réabsorption du Na^+ et dans la réabsorption d'eau induite par la vasopressine au niveau de la médulla interne. Les cellules I possèdent un plus grand nombre de microvillosités, de vésicules cytoplasmiques et de mitochondries. Elles sont responsables de la sécrétion acide et du transport d' HCO_3^- .

La longueur totale des néphrons, incluant les tubes collecteurs, varie de 45 à 65 mm.

b) la filtration glomérulaire

On peut mesurer le débit de filtration glomérulaire en mesurant l'excrétion urinaire et le niveau plasmatique d'une substance qui est librement filtrée dans le glomérule et n'est pas réabsorbée ni sécrétée par les tubules. La quantité de cette substance qu'on retrouve dans l'urine par unité de temps correspond au nombre exact de millilitres de plasma filtré qui contenait cette quantité. Par conséquent si cette substance est désignée par la lettre X, la filtration glomérulaire (FG) est égale au produit de la concentration de X dans l'urine (U_x) par le débit urinaire en unité de temps (V), divisé par le niveau plasmatique de X (P_x) soit : $FG = U_x V / P_x$. Cette valeur est appelée la clairance de X.

L'inuline et le $^{51}\text{Cr-EDTA}$ sont les deux substances utilisées le plus fréquemment pour mesurer expérimentalement la filtration glomérulaire chez l'homme.

La clairance de la créatinine endogène est fréquemment utilisée en pratique clinique car ses valeurs concordent assez bien avec les valeurs obtenues avec de l'inuline. Cependant lorsque l'on a besoin d'une mesure précise de la filtration glomérulaire, l'utilisation de la clairance de la créatinine est peu prudente. En effet il est clairement démontré l'existence d'une sécrétion tubulaire et d'une réabsorption de la créatinine et de plus lorsque les niveaux sont bas, la méthode utilisée mesure aussi des petites quantités d'autres constituants cytoplasmiques (chromogènes non spécifiques).

La filtration glomérulaire normale est de 125mL/min ce qui équivaut à 180L/jour. Cela signifie qu'au moins 99% de ce filtrat est réabsorbé au niveau tubulaire puisque le volume urinaire varie entre 1 à 2L par jour.

Pour chaque néphron le taux de filtration glomérulaire est régulé selon la formule suivante :

$$TFG = K_f ((P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T))$$

Les capillaires glomérulaires sont à peu près 50 fois plus perméables que les capillaires des muscles squelettiques. Les substances neutres qui ont un diamètre moléculaire efficace de plus de 4nm sont filtrées librement, tandis que les substances

neutres qui ont plus de 8nm de diamètre ne sont pas filtrées. Entre ces deux valeurs la filtration est inversement proportionnelle au diamètre. Toutefois la paroi des capillaires glomérulaires étant recouverte de sialoprotéines chargées négativement, des forces électrostatiques interviennent également dans la filtration glomérulaire de sorte que les substances anioniques de 4nm de diamètre ont un taux de filtration glomérulaire inférieur de moitié à celui des substances neutres de même taille.

Le coefficient de perméabilité K_f peut être modifié par les cellules mésangiales ; en effet la contraction de ces cellules cause une réduction du K_f qui résulte en grande partie d'une diminution de la surface de filtration efficace.

Les pressions hydrostatiques et osmotiques intervenant dans la filtration glomérulaire sont sujettes à la loi de Starling, cependant il existe une autorégulation régionale au niveau des artérioles afférentes et surtout efférentes puisque lorsque le débit sanguin rénal baisse en cas par exemple d'une baisse de la pression sanguine systémique, la filtration glomérulaire diminue sensiblement moins, grâce notamment à une vasoconstriction des artérioles efférentes secondaire à la mise en activité du système rénine-angiotensine aldostérone par l'appareil juxta-glomérulaire.

c) la fonction tubulaire

Aspects généraux : la quantité d'une substance X qui est filtrée est égale au produit de la filtration glomérulaire par le niveau plasmatique de cette substance. Les cellules tubulaires peuvent ajouter de cette substance au filtrat (sécrétion tubulaire), l'enlever partiellement ou complètement du filtrat (réabsorption tubulaire) ou encore faire les deux. La quantité de substance excrétée par unité de temps ($U \times V$) est la somme de la quantité filtrée et de la quantité nette transférée par les tubules. En l'absence de sécrétion tubulaire, la clairance de la substance est égale à la filtration glomérulaire ; quand il existe une sécrétion tubulaire nette, la clairance est supérieure à la filtration glomérulaire et quand il existe une réabsorption la clairance est inférieure à la filtration glomérulaire.

Mécanismes généraux de réabsorption et de sécrétion tubulaire : certaines protéines de petite taille sont réabsorbées dans les tubules proximaux par endocytose. D'autres substances sont réabsorbées ou sécrétées dans les tubules par diffusion passive entre les cellules et par diffusion facilitée, à travers les cellules suivant les gradients chimiques ou électriques, ou par transport actif à l'encontre de ces mêmes gradients. Ces mouvements se font via des canaux ioniques, des échangeurs, des co-transporteurs et des pompes.

Divers syndromes spécifiques tels que la maladie de Dent, le syndrome de Bartter ou encore le syndrome de Liddle sont causés par des mutations de gènes individuels pour plusieurs de ces structures.

Dans le rein comme ailleurs dans l'organisme, les systèmes de transport actif ont un taux maximal ou transport maximal (T_m) pour un soluté donné. Par conséquent, le transport d'un soluté est proportionnel à la quantité présente jusqu'à concurrence du T_m de ce soluté. Aux concentrations plus élevées, le mécanisme de transport est saturé et il n'y a plus d'augmentation appréciable de la quantité transportée.

En condition physiologique normale le sodium est réabsorbé à 99,4,% et cela tout au long du néphron, l'acide urique est réabsorbé à 98% et ceci au niveau du tubule proximal, le phosphore à 85 % également au niveau du tubule proximal et le glucose à 100% et cela au niveau du tubule proximal.

2) Physiologie moléculaire de la réabsorption tubulaire proximale

a) Bicarbonate

Environ 80% des HCO_3^- filtrés sont réabsorbés au niveau du tubule proximal, les 20% restant étant régénérés au niveau du tubule distal et des tubes collecteurs. La réabsorption tubulaire proximale de bicarbonate est en lien avec le transport actif d'ions H^+ de la cellule vers la lumière grâce à l'antiport Na^+/H^+ .

La réabsorption tubulaire maximale de bicarbonate a été évaluée par des expériences de physiologie expérimentale, après charge intraveineuse de bicarbonate, à

26 à 28 meq/L de filtrat glomérulaire. Cependant la réabsorption tubulaire proximale des HCO_3^- est liée, par l'intermédiaire du co-transport $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, à la réabsorption tubulaire de sodium et donc indirectement à l'état volémique. C'est ainsi, qu'en augmentant le volume extracellulaire, l'administration parentérale de bicarbonate diminue par rétrocontrôle la réabsorption tubulaire proximale de sodium et donc secondairement la réabsorption d' HCO_3^- (187).

Ce lien entre la réabsorption tubulaire de bicarbonate et l'état volémique a été démontré par la variation expérimentale du $T_m\text{HCO}_3^-$ de façon inversement proportionnelle à l'état volémique. En effet chez des rats, si l'hypervolémie est empêchée, le $T_m\text{HCO}_3^-$ ne peut pas être atteint après une administration intraveineuse de bicarbonate, et ceci même si la concentration plasmatique d' HCO_3^- atteint 60 meq/L (188). Il n'y a donc pas de $T_m\text{HCO}_3^-$ absolu, puisque la capacité de réabsorption tubulaire proximale du bicarbonate est influencée directement par la réabsorption fractionnelle du sodium. Il existe une implication clinique évidente chez les patients en alcalose métabolique de contraction. La réponse normale devrait être une augmentation de la fuite urinaire de bicarbonate, cependant l'hypovolémie augmente la réabsorption tubulaire d' HCO_3^- par le co-transport $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ NBC-1A du pôle basolatéral de la cellule tubulaire proximale perpétuant l'alcalose (189). L'excrétion rénale d' HCO_3^- adaptée à cette situation d'alcalose ne sera restaurée qu'après correction de l'hypovolémie.

b) Glucose

En conditions physiologiques normales, la totalité du glucose filtrée par les glomérules est réabsorbée au niveau du tubule proximal avant de retourner dans la circulation systémique par l'intermédiaire des capillaires péri-tubulaires (190).

Le glucose filtré entre dans la cellule tubulaire proximale par un co-transport actif avec le sodium, avant de la quitter au niveau de la membrane baso-latérale par une diffusion à travers des transporteurs spécifiques Na^+ indépendants et limités à la membrane baso-latérale (191).

Au niveau des segments S1 et S2 du tubule proximal les co-transporteurs Na⁺/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 (192).

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⁺/glucose passe en mode 2/1 soit 2 Na⁺ réabsorbés pour réabsorber un glucose (figure 15).

Les cDNAs de ces deux transporteurs ont été clonés et séquencés. Ils possèdent une forte homologie de séquence en acides aminés et sont capables de transporter le sodium et le glucose à travers des pores transmembranaires (193). SGLT 2 est exclusivement retrouvé au niveau du tubule proximal tandis que SGLT 1 est également exprimé au niveau du tube digestif.

Les études de physiologie chez des sujets sains ont démontré un T_m du glucose approximativement à 2,1 mmol/min. Donc le glucose ne devrait pas apparaître dans les urines en dessous d'une telle quantité filtrée par le glomérule. Si le débit de filtration glomérulaire est à 125 mL/min la glycosurie ne devrait pas apparaître avant que la glycémie ne dépasse 300 mg/dL soit 3g/L. Cependant une glycosurie est classique en pratique clinique pour des glycémies atteignant 180 à 200 mg/dL. Cette discordance avec le T_m s'expliquerait par l'hétérogénéité au niveau des néphrons entre la taille du glomérule et la longueur du tubule proximal (194). Par exemple un néphron avec un gros glomérule (avec une importante quantité filtrée) suivie d'un tubule proximal court (avec une faible capacité de réabsorption) va laisser « fuir » du glucose au niveau urinaire à une concentration inférieure à celle prédite par le T_m du rein entier.

En clinique quotidienne la glycosurie est le plus souvent rencontrée en cas d'hyperglycémie chez des diabétiques non contrôlés par le traitement. Moins souvent il existe un défaut de la réabsorption proximale du glucose comme lors de la glycosurie rénale familiale (195) ou lors des syndromes de Fanconi innés ou acquis. Dans la glycosurie rénale familiale l'apparition d'une glycosurie normoglycémique semble être due

aussi bien à une diminution du nombre de co-transporteurs SGLT 2 qu'à la diminution de l'affinité de ceux ci envers le glucose.

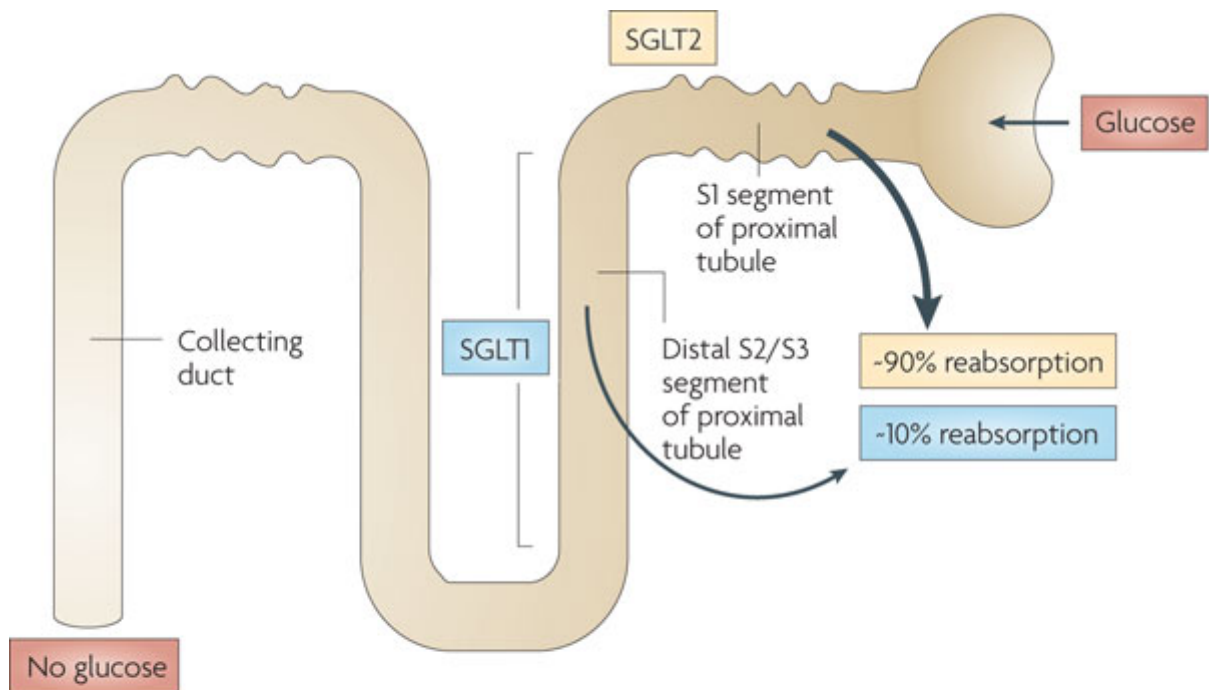


Figure 15 : Réabsorption tubulaire proximale du glucose selon Chao et al (196)

c) Acide urique

Il est connu depuis plusieurs années que les reins régulent le niveau d'acide urique circulant par l'intermédiaire de la réabsorption tubulaire proximale, mais les mécanismes moléculaires ont été difficiles à établir en raison du faible nombre de modèles animaux. Alors que le mode de réabsorption tubulaire de l'acide urique était bien connu, le développement récent des études d'association génétique à grande échelle (GWAS = Genome Wide Association Studies) a permis d'accélérer l'identification moléculaire des transporteurs tubulaires intervenant.

Au niveau sanguin l'acide urique n'est que très peu lié aux protéines plasmatiques et est filtré librement (100%) par le glomérule vers le tubule (197). Des études animales

et humaines ont montré que la quasi totalité du transport de l'acide urique avait lieu au niveau du tubule proximal (198,199) ce qui a été confirmé par la localisation immunohistochimique des transporteurs incriminés connus au niveau du même tubule proximal. En condition physiologique seulement 5 à 10% de l'acide urique filtré par le glomérule est excrété au niveau urinaire signant une réabsorption tubulaire proximale intense. Le tubule proximal possède d'ailleurs la capacité d'augmenter considérablement cette réabsorption, permettant de maintenir l'excrétion fractionnelle de l'acide urique constante en cas d'augmentation pour raisons endogène ou exogène de la quantité filtrée par le glomérule (197,200).

-mécanismes moléculaires de transport de l'acide urique : pendant des années, les études animales ont identifié divers mécanismes de transport au niveau du tubule proximal. Cependant la validité de ces études est incertaine car les niveaux d'acide urique sanguin sont bien plus élevés chez les hommes et les grands singes que chez les autres mammifères (201). De plus la répartition des transporteurs tout au long du néphron et leur polarité (luminale vs basolatérale) ne sont pas similaires entre les humains et les autres mammifères. L'association d'études physiologiques et génétiques a permis de proposer un modèle des mécanismes moléculaires intervenant dans le transport de l'acide urique au niveau tubulaire proximal (figure 16).

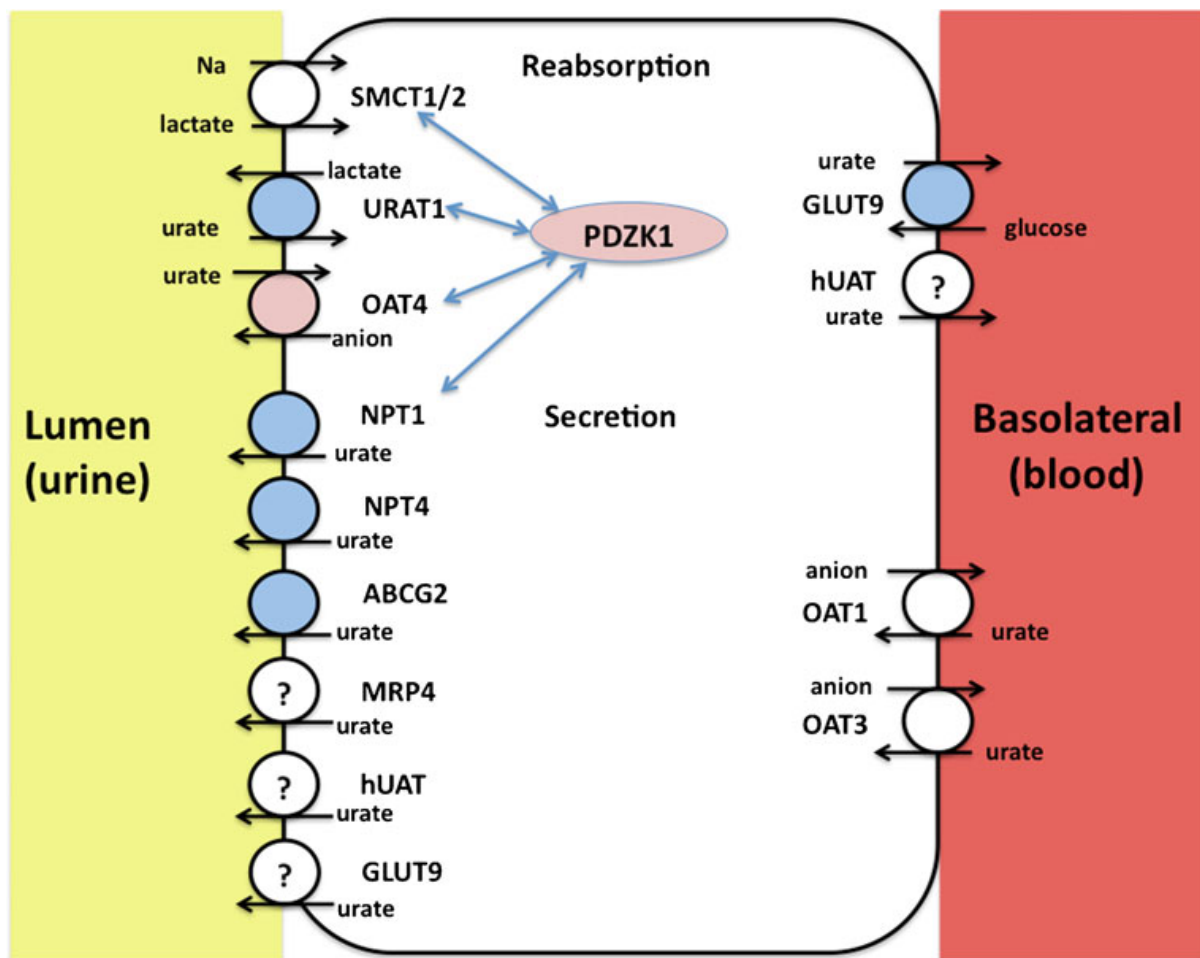


Figure 16 : Modèle des mécanismes moléculaires du transport de l'acide urique au niveau du tubule proximal, d'après Lipkowitz et al (202)

REABSORPTION :

URAT 1 : il s'agit d'un transporteur à forte homologie avec les OATs (82), localisé au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. URAT 1 est inhibé par les agents uricosuriques comme le probénécide, la benzbromarone et le losartan. La découverte capitale a cependant été la découverte de mutations du gène codant pour URAT 1 chez les patients souffrant d'hypo-uricémie familiale. D'autres études ont montré que la présence de polymorphismes du gène codant pour URAT 1 était associée à des niveaux variables d'uricémie (203). Tous ces résultats éclairent le rôle prédominant de cet échangeur d'anion dans la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique.

GLUT 9 : GLUT 9 a été découvert par son homologie avec les transporteurs au glucose de la famille SCLC2A. Des études murines (204) et humaines (205) démontrèrent ensuite une forte expression au niveau des reins, essentiellement au niveau du tube contourné distal chez la souris et au niveau du tubule proximal chez l'homme. Les données de ces études suggèrent que GLUT 9 est un transporteur de l'acide urique voltage dépendant. Sa situation au niveau de la membrane basolatérale, son inhibition par les drogues responsables d'une uricurie (benzbromarone, probénécide et losartan) la charge électrique négative de la portion intracellulaire de la membrane cellulaire suggèrent le rôle de GLUT 9 dans la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique en transportant l'acide urique du milieu intracellulaire de la cellule tubulaire proximale vers le sang des capillaires péri-tubulaires.

Ces résultats ont été confirmés par la découverte de mutations inhibitrices de GLUT 9 entraînant une hypo-uricémie ainsi qu'une augmentation de l'excrétion fractionnelle de l'acide urique (206).

SECRETION :

ABCG2 : ABCG2 est une MRP (multidrug resistance protein) qui a été impliquée dans le métabolisme tubulaire proximal de l'acide urique. En effet de nombreux polymorphismes ont été associés à des variations de l'uricémie (207). ABCG2 est localisée au niveau du pôle luminal de la cellule tubulaire et est à l'origine d'une sécrétion tubulaire de l'acide urique. Des polymorphismes résultant en une diminution de l'activité de ce transporteur sont à l'origine d'une augmentation significative de l'uricémie (208).

NPT1 et NPT4 : NPT1 est localisé au niveau de la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale et appartient à la famille SLC17 des co-transporteurs sodium/phosphate. Il a été démontré récemment un rôle dans le transport de l'acide urique. Des polymorphismes génétiques résultant en une diminution de l'activité de ce transporteur ont été associés à des crises de goutte et à de l'hyperuricémie, confirmant son rôle dans la sécrétion tubulaire proximale de l'acide urique.

NPT4 est également localisée au niveau de la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale. Des modèles in vitro ont confirmé son rôle dans la sécrétion tubulaire proximale de l'acide urique : des mutations inhibitrices entraînant une augmentation de l'uricémie (209). De plus les diurétiques de l'anse ainsi que les thiazidiques réduisent la sécrétion tubulaire d'acide urique en inhibant ce transporteur.

Il a été suggéré par des études in vitro et in vivo murines l'implication d'autres transporteurs de la cellule tubulaire proximale dans le métabolisme tubulaire proximal de l'acide urique. Ceux-ci et leurs rôles respectifs potentiels sont signalés sur de la figure 16. Cependant aucune étude humaine ne confirme pour l'instant leur implication chez l'homme.

APPLICATIONS CLINIQUES :

-hyperuricémie due aux diurétiques : L'hyperuricémie due aux diurétiques est essentiellement due à l'augmentation de la réabsorption d'acide urique couplée au sodium secondaire à la contraction du volume extracellulaire induite par les diurétiques. Cependant des études suggèrent une inhibition directe de NPT4 par les thiazidiques ainsi qu'une inhibition directe d'URAT1 (210) par le furosemide.

-effets du losartan : le losartan inhibe in vitro les deux transporteurs impliqués dans la réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal (URAT 1 et GLUT9) (210). Cet effet n'est pas un effet de classe puisqu'il est spécifique au losartan et que le valsartan n'a aucun effet in vitro (206).

-effets de l'hyperglycémie : une modeste élévation de la glycémie est associée avec une hyperuricémie expliquée par un échange par le biais de GLUT 9 entre du glucose et de l'acide urique (211).

-effets des produits laitiers : la consommation de produits laitiers entraîne une augmentation de l'excrétion fractionnelle de l'acide urique. En effet les produits laitiers sont riches en acide orotique. Il a été récemment montré que le transporteur URAT1 transporte également l'acide orotique qui rentre alors en compétition avec l'acide urique pour aboutir à une diminution de la réabsorption tubulaire de celui-ci (212).

d) Protéines de bas poids moléculaire et acides aminés

Les acides aminés et les protéines de bas poids moléculaire sont librement filtrés au niveau glomérulaire avant d'être réabsorbés à plus de 95% au niveau du tubule proximal (213).

Les acides aminés entrent dans la cellule tubulaire proximale par l'intermédiaire d'un co-transporteur sodium dépendant avant de retourner dans la circulation générale par une diffusion facilitée à travers la membrane basolatérale (214) de la cellule tubulaire proximale. Il existe différents types de co-transporteurs dépendants du sodium en fonction du type d'acides aminés, et des pathologies innées ou acquises du tubule proximal peuvent être responsables d'une fuite urinaire d'acides aminés (hyper amino-acidurie).

Les petits peptides (poids moléculaires inférieurs à 2 kDa) comme l'angiotensine II sont hydrolysés par des peptidases situées au niveau de la bordure en brosse du pôle apical des cellules tubulaires proximales, avant une réabsorption des acides aminés conformément à la voie sus-décrite.

Les protéines de bas poids moléculaires sont elles réabsorbées par une voie totalement indépendante du sodium (215). En effet elles subissent une endocytose au niveau du pôle apical des cellules tubulaires proximales en se liant à des récepteurs spécifiques, liaison dépendante de la charge et du poids moléculaire (216). La megalin et la cubillin sont les deux récepteurs qui coopèrent à la réabsorption tubulaire proximale des protéines de bas poids moléculaires filtrées par le glomérule (217). Ces protéines sont ensuite internalisées dans des vésicules d'endocytose fusionnant avec les vésicules lysosomales où elles sont alors dégradées. Les produits de dégradation (nutriments) sont, soit réutilisés par la cellule pour son fonctionnement, soit sécrétés dans la circulation générale au niveau du pôle basal de la cellule tubulaire proximale. Toutes les protéines circulantes avec un poids moléculaire inférieur au seuil de filtration glomérulaire (40 à 60 kDa) sont des ligands potentiels à ce système d'endocytose megalin/cubillin (218). Des études murines récentes de souris avec inactivation des gènes codant pour ces deux protéines confirment ces mécanismes avec une fuite urinaire

massive de protéines de bas poids moléculaires chez les souris invalidées pour ces protéines.

L'utilisation en pratique clinique de la quantification de ces protéines de bas poids moléculaire au niveau urinaire pour le dépistage des tubulopathies proximales innées mais surtout acquises est de plus en plus publiée. Les plus fréquemment utilisées sont la retinol binding protein, la cystatine C, la bêta-2-microglobuline, l'alpha-1microglobuline, la cathepsin B et la N-acetyl-beta-glucosaminidase.

e) Phosphate

Les reins jouent un rôle clé dans l'homéostasie du phosphore en filtrant quotidiennement environ 200 mmoles soit 20 g de phosphore (219). Quatre vingt cinq pour cent du phosphore filtré par les glomérules est réabsorbé au niveau du tubule proximal grâce à des transporteurs situés au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales. Ces transporteurs sont codés par des gènes membres de la famille SLC34 (220) :

-NaPi-IIa codé par SLC34A1

-NaPi-IIc codé par SLC34A3

-PIT-2 codé par SLC20A2 identifié récemment (221)

Effectivement les études murines avec invalidation des gènes respectifs ont montré que 70% du phosphore filtré était réabsorbé par NaPi-IIa (6), 30% par NaPi-IIc. Des souris doublement invalidées pour NaPi-IIa et NaPi-IIc gardent une réabsorption tubulaire proximale de phosphore ayant permis l'identification de PIT-2.

Ces trois transporteurs sont situés au niveau de la bordure en brosse de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et utilisent l'énergie provenant du gradient électrochimique du sodium pour transporter le phosphate inorganique de la lumière tubulaire vers le milieu intracellulaire. NaPi-IIa co-transporte un anion HPO_4^{2-} avec trois ions Na^+ alors que deux ions Na^+ sont utilisés pour le transport d'un anion HPO_4^{2-} par NaPi-IIc (figure 17)

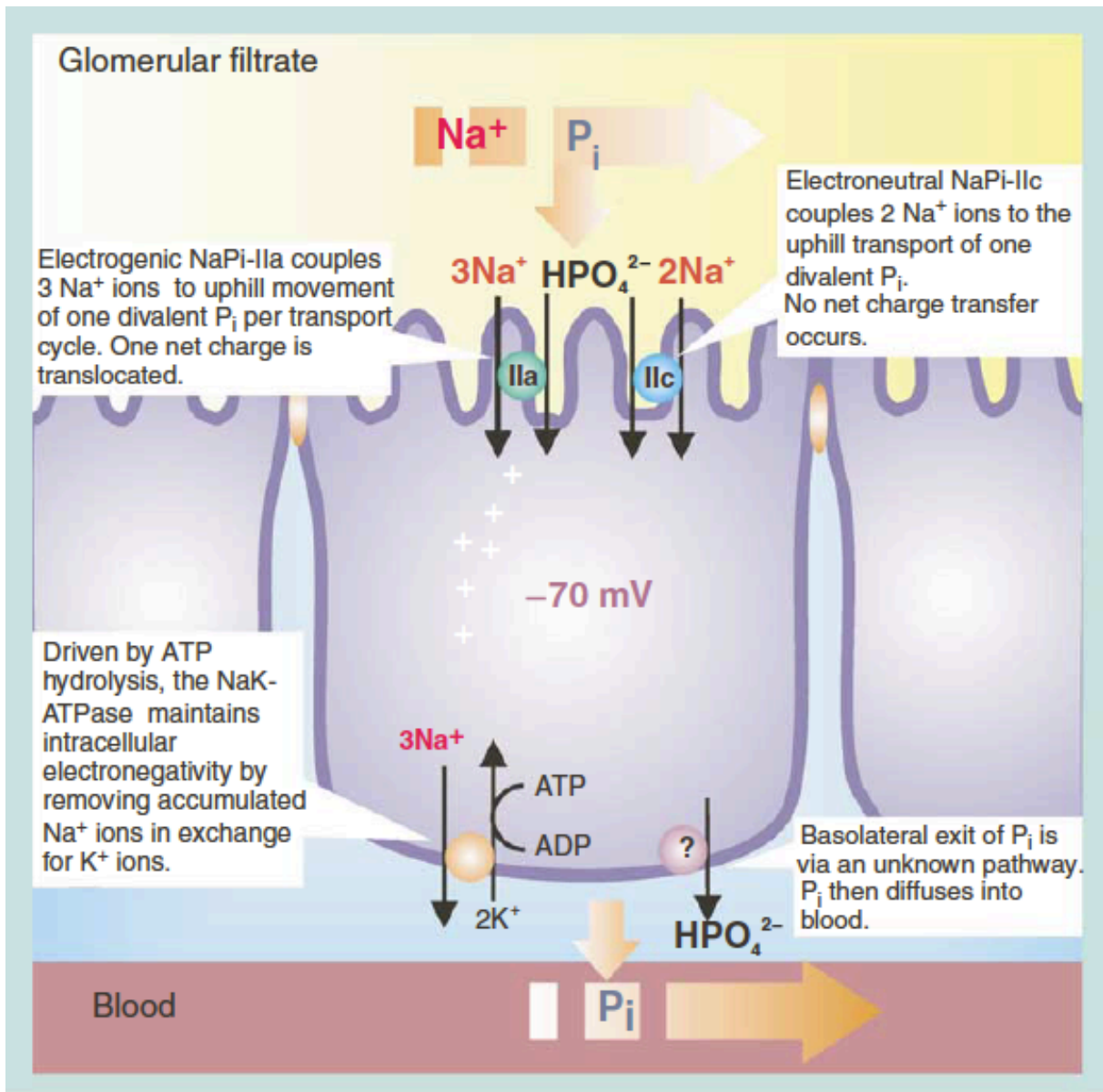


Figure 17 : Energie de la réabsorption tubulaire du phosphate d'après Forster et al(222)

PIT-2, non représenté sur la figure 17 transporte lui des ions phosphate monovalents (HPO₃⁻).

Les localisations le long du tubule proximal de ces trois transporteurs ne sont pas similaires. En effet, NaPi-IIa est localisé au niveau des segments S1,S2 et S3 du tubule proximal, NaPi-IIc essentiellement au niveau de la bordure en brosse du segment S1 et PIT-2 de façon prédominante au niveau du segment S1. Les différences entre les trois co-transporteurs rénaux sodium/phosphate sont résumés dans le tableau 4.

Table 1. Differences Between the 3 Renal Sodium–Phosphate Cotransporters

Npt2a	Npt2c	PiT-2
Electrogenic	Electroneutral	Electrogenic
Transports divalent Pi	Transports divalent Pi	Transports monovalent Pi
Found in S1, S2, and S3 segments of the proximal tubule	Only found in S1 and S2 segments of the proximal tubule	Found predominantly in S1 segments
Responds rapidly to changes in dietary Pi	Responds slowly to changes in dietary Pi	Responds slowly to changes in dietary Pi
Responds rapidly to PTH	Responds slowly to PTH	Responds rapidly to PTH
Higher activity at alkaline pH	Higher activity at alkaline pH	Higher activity at acidic pH

Abbreviations: Pi, phosphorus; PTH, parathyroid hormone.

Tableau 4 : Différences entre les 3 co-transporteurs rénaux phosphate-sodium, d'après Blaine et al (223)

La réabsorption rénale du phosphore n'est pas constante et est affectée par une variété de facteurs notamment hormonaux et diététiques (figure 17). Ces variations de la réabsorption rénale sont directement liées à la régulation des co-transporteurs sus-décrits. Une augmentation du nombre de récepteurs au niveau de la bordure en brosse entraîne une augmentation de la réabsorption rénale du phosphore alors qu'une diminution du nombre de ces récepteurs entraîne une phosphaturie.

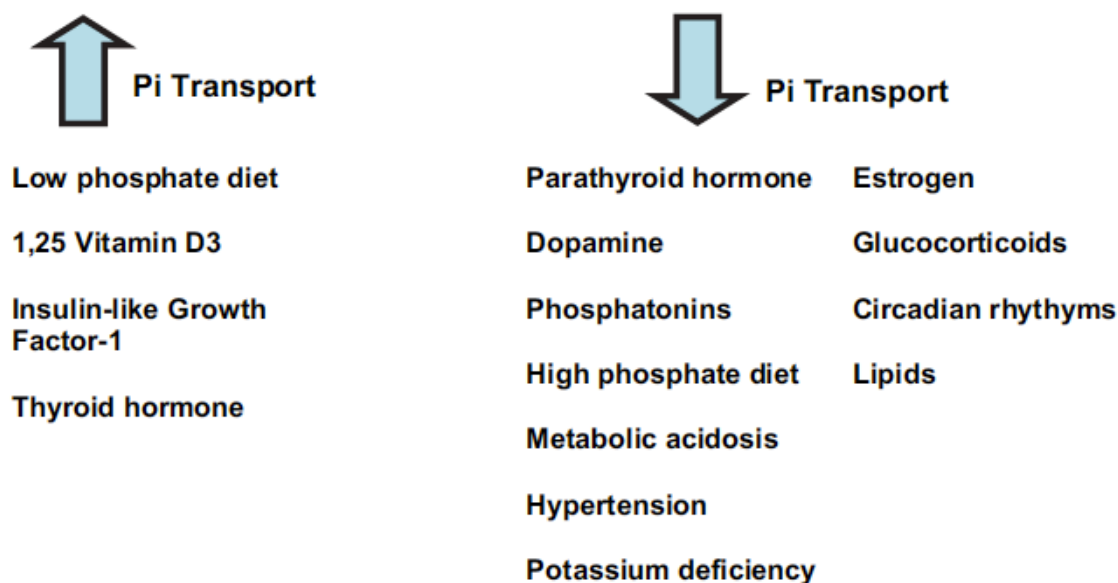


Figure 18 : facteurs influençant la réabsorption rénale du phosphore d'après Blaine et al (223)

-facteurs principaux influençant la réabsorption rénale de phosphore :

- **Régime alimentaire** : un régime pauvre en phosphore entraîne une augmentation de la réabsorption rénale du phosphore par une augmentation du nombre de transporteurs NaPi-IIa, NaPi-IIc et PIT-2 au niveau du pôle apical de la cellule

tubulaire proximale alors que lors d'un régime riche en phosphore le nombre de transporteurs diminue permettant une diminution de la réabsorption tubulaire proximale. Alors que les variations du nombre de transporteurs NaPi-IIa est très rapide (quelques minutes), la réponse par l'intermédiaire de NaPi-IIc et PIT-2 est beaucoup plus lente (de quelques heures à plusieurs jours) (224). Le mécanisme exact de cette régulation est méconnu même si le rôle des protéines NHERF est envisagé puisque des souris invalidées pour les gènes codant pour les protéines NHERF ont une fuite urinaire de phosphate importante et une expression faible de NaPi-IIa au niveau des cellules tubulaires proximales malgré un régime pauvre en phosphore (225).

- **Hormone parathyroïdienne** : la PTH entraîne une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate avec une phosphaturie par l'intermédiaire d'une diminution de l'abondance des transporteurs au niveau de la bordure en brosse du tubule proximal. Deux types de réponse à la parathormone existe : une rapide par une action sur NaPi-IIa et PIT-2 (226) et une réponse lente impliquant NaPi-IIc (227). Des études murines ont là aussi démontré le rôle central de NHERF-1 dans la réponse à la PTH puisque les souris invalidées pour NHERF-1 n'ont aucune réponse à des injections de PTH (228). La PTH entraîne une cascade de signalisation intracellulaire par le biais de la voie de la protéine kinase A et de la protéine kinase C à l'origine d'une endocytose des transporteurs du phosphate dans des vésicules couvertes de clathrine avant la dégradation de ceux-ci au niveau des vésicules lysosomales. Le mécanisme d'action de la PTH est représenté figure 19.

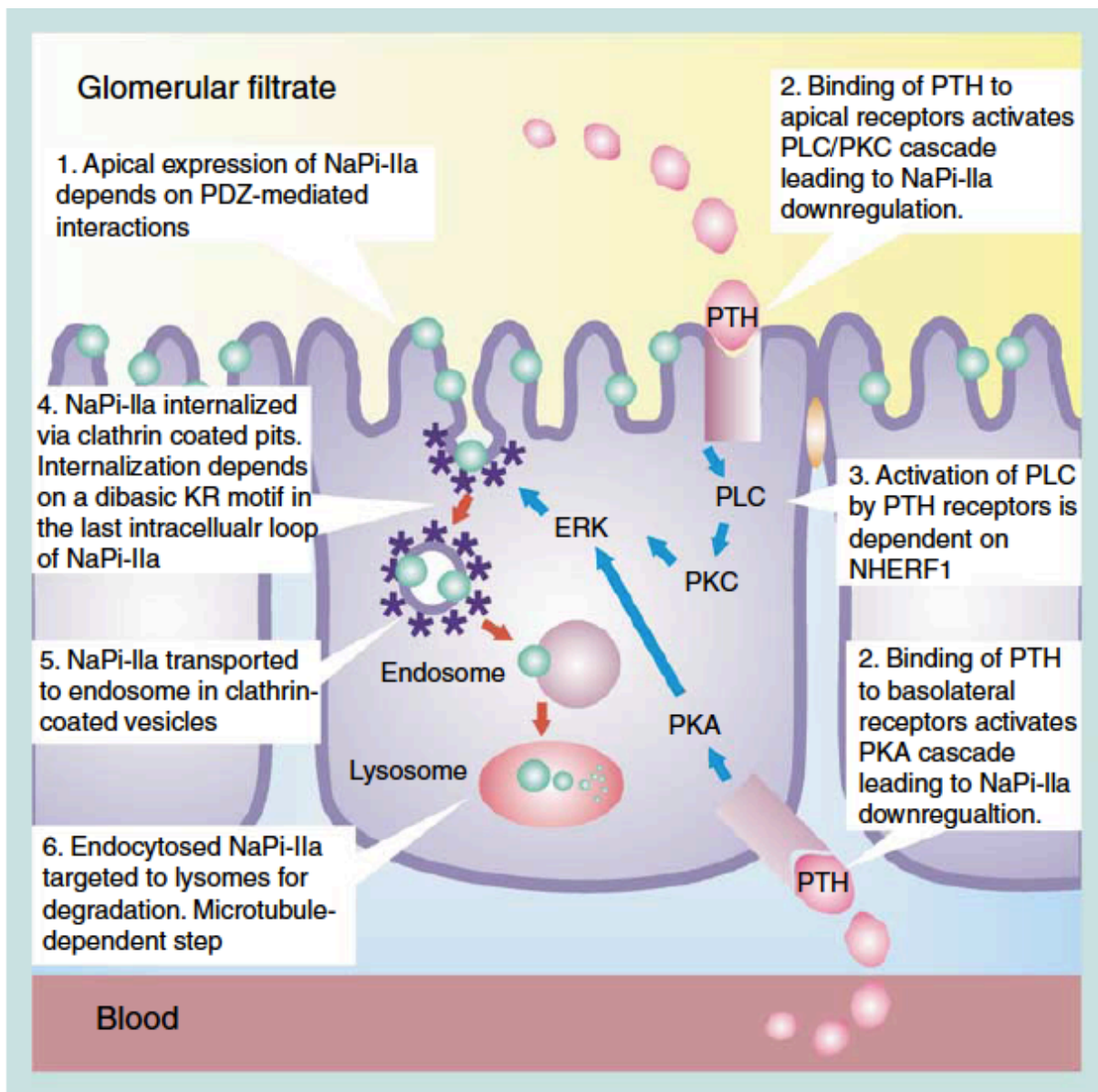


Figure 19 : régulation négative de NaPi-IIa par la PTH d'après forster et al (222)

- **1,25-(OH)₂-vitamine D₃** : il a été suggéré que la 1,25-(OH)₂-vitamine D₃ pouvait augmenter la réabsorption tubulaire de phosphate (229). Cependant, un effet direct est très controversé car le statut vitaminique D est étroitement corrélé au niveau de PTH circulant. De plus il a été récemment suggéré une action de la vitamine D sur la réabsorption tubulaire de phosphate en modifiant directement la structure lipidique de la membrane cellulaire des cellules tubulaires proximales (230).
- **FGF-23** : il s'agit d'un peptide phosphaturétique appartenant à la famille des phosphatonines (231). Il agit directement au niveau du tubule proximal en

diminuant in vivo l'abondance des transporteurs NaPi-IIa et NaPi-IIc au niveau du pôle apical des cellules tubulaires proximales. De plus, in vitro, FGF-23 inhibe le co-transport sodium/phosphore lors de cultures de cellules rénales tubulaires. Pour activer son récepteur au niveau du tubule proximal (FGF-receptor-1), FGF-23 nécessite la présence du co-facteur Klotho, ce qui l'individualise par rapport aux autres membres de la famille des phosphatonines. Un gain de fonction de FGF-23 secondaire à des mutations est à l'origine d'une perte rénale de phosphore avec un niveau anormalement bas de $1,25(\text{OH})_2\text{-Vitamine-D3}$ ainsi qu'un rachitisme, alors qu'à l'inverse une baisse du taux de FGF-23 circulant entraîne une hyperphosphatémie associée à un taux excessif de $1,25(\text{OH})_2\text{-Vitamine-D3}$ avec une apparition à terme de calcifications des tissus mous (223,232).

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, la valeur de FGF-23 augmente pour compenser la rétention phosphatée, ce qui réduit la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{-Vitamine-D3}$ et entraîne une hypersécrétion de PTH (233). FGF-23 a donc été suggéré comme jouant un rôle majeur dans la pathogénie de l'hypophosphatémie et du déficit en vitamine D en post-transplantation. Des études cliniques ont également individualisés FGF-23 comme un facteur indépendant de mortalité chez les patients dialysés (234). Ces résultats étaient indépendants de la phosphatémie et suggèrent une utilisation future du FGF-23 comme un biomarqueur possible pour les désordres du métabolisme minéral.

3) Tubulopathie proximale : syndrome de Fanconi

La dysfonction généralisée du tubule proximal est à l'origine d'une perte urinaire excessive de glucose, d'acides-aminés, de phosphate, de bicarbonate et de protéines de bas poids moléculaires. Ce type d'atteinte lorsqu'elle est complète s'appelle le syndrome de Lignac-de Toni-Debré-Fanconi, plus communément appelé syndrome de Fanconi. Les anomalies secondaires du métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D sont à l'origine d'un rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte.

Des modèles expérimentaux ont objectivés une vacuolisation du cytoplasme, un oedème de la matrice mitochondriale, une accumulation de lysosomes ainsi qu'une

distension du réticulum endoplasmique granuleux ; toutes ces anomalies semblant cependant non spécifiques. Ces anomalies morphologiques ont été retrouvées dans des cas de syndrome de Fanconi chez l'homme.

Les étiologies sont très variables avec l'existence de formes innées ou acquises, réversibles ou non.

a) mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie du syndrome de Fanconi est multiple, mieux connu dans les cas de syndrome de Fanconi liés au myélome que dans d'autres étiologies.

Certains auteurs ont évoqué le lien de ce syndrome avec des anomalies de la membrane plasmique apicale à l'origine d'une altération du turnover des transporteurs multiples de la cellule tubulaire proximale.

Une dysfonction de la Na/K ATPase du pôle basolatéral de la cellule tubulaire proximale pourrait être incriminée, diminuant drastiquement l'énergie cellulaire indispensable au fonctionnement d'un nombre important des transporteurs indispensables à la réabsorption tubulaire proximale. Une majorité de modèles expérimentaux du syndrome de Fanconi souffre d'une diminution de l'ATP intracellulaire ou d'une altération de la Na/K ATPase tubulaire proximale (235,236).

D'autre part, des modèles de glycosurie chez des chiens traités par de l'acide maléique ont objectivé une fuite urinaire de glucose en rapport avec un efflux non contrôlé de glucose à travers la membrane plasmique apicale et non en lien avec un trouble de la réabsorption, orientant vers une nouvelle hypothèse physiopathologique (237).

Des anomalies structurelles mitochondriales ont également été observées laissant suggérer leurs implications dans le développement de cette pathologie.

A l'heure actuelle l'hypothèse physiopathologique la plus attractive reste toutefois une anomalie de la Na/K ATPase à l'origine d'un trouble de la machinerie énergétique cellulaire. En effet une inhibition d'activité de la Na/K ATPase altère le gradient de Na⁺ à travers la membrane apicale à l'origine d'une diminution de l'activité des co-transporteurs sodium/solutés de la cellule tubulaire proximale. La plupart des

solutés, dont la perte urinaire est excessive lors d'un syndrome de Fanconi, ont une réabsorption tubulaire proximale apicale couplée à une réabsorption de sodium (co-transporteur sodium/glucose, co-transporteur sodium/acides aminés, co-transporteurs sodium/phosphate, antiport sodium/protons entre autres). De plus des dommages mitochondriaux ou lysosomaux associés pourraient entraîner une altération de la machinerie cellulaire entraînant une diminution de la sortie basolatérale de sodium majorant l'altération du gradient luminal de sodium et consécutivement l'activité des transporteurs sodium dépendants.

b) modèles expérimentaux

Comme dans de nombreuses maladies humaines, il n'existe pas de modèle expérimental parfait pour le syndrome de Fanconi.

Un des modèles expérimentaux les plus étudiés est l'injection d'acide maléique qui correspond à l'isomère cis de l'acide fumarique. Une injection unique d'acide maléique entraîne une acidose tubulaire proximale, une glycosurie, une amino-acidurie ainsi qu'une phosphaturie. Ce modèle, même imparfait, offre toutefois des hypothèses physiopathologiques intéressantes pour le syndrome de Fanconi.

En effet des chercheurs ont démontré une baisse de 40% de l'ATP (235) au niveau de la corticale rénale ainsi qu'une baisse non négligeable de la concentration en Na/K ATPase au niveau du tubule proximal rénal après une dose unique d'acide maléique.

De plus l'acide maléique, sans altérer directement la réabsorption du glucose et des acides aminés sur des tubules proximaux isolés de rat, entraîne une augmentation de ces solutés intra-urinaires en augmentant l'efflux provenant de la cellule tubulaire proximale (238). Par contre l'intégrité de la membrane plasmique de la cellule tubulaire proximale n'était pas structurellement atteinte.

L'administration de cadmium à des rats, pendant approximativement trois semaines (200 µg/g de poids corporel), est à l'origine d'un syndrome de Fanconi avec une récupération complète cinq jours après la dernière administration. Des études avec des traceurs radioactifs ont permis de co-localiser le cadmium et la metallothioneine au

niveau des cellules tubulaires proximales. Au moment du pic de l'atteinte rénale le niveau d'ATP cortical chute de 40% alors que l'activité de la Na /K ATPase chute de 60%. L'ordre chronologique d'apparition de ces troubles n'est pas encore établi (239).

L'utilisation de tétracyclines périmées est également responsable d'un syndrome de Fanconi réversible chez certains animaux (240). Avec le temps, la chaleur et les moisissures, les tétracyclines sont transformées en anhydro-4-épitétracycline un composé induisant une tubulopathie proximale.

L'injection de cystine chez les rats entraîne elle aussi une dysfonction tubulaire proximale importante, similaire à celle observée dans les cas de cystinose pédiatrique, avec une chute des niveaux corticaux d'ATP ainsi qu'une diminution de l'activité mitochondriale. Les niveaux de Na/K ATPase sont eux normaux (241).

L'importance de la mégalin dans la réabsorption proximale des protéines de bas poids moléculaire par endocytose a été soulignée par le développement d'un modèle de souris invalidées pour le gène du récepteur à la mégalin (242). Ces souris souffrent d'une protéinurie faite de protéines de bas poids moléculaires telles que la retinol binding protein, l'alpha-1-microglobuline, la beta-2-microglobuline, observée lors de syndrome de Fanconi chez l'homme.

L'analyse physiologique et moléculaire de cas de syndrome de Dent chez l'homme a d'ailleurs permis de mieux appréhender la physiologie de la réabsorption de l'albumine et des protéines de bas poids moléculaires où interviennent à la fois des récepteurs d'endocytose multi-ligands que sont la cubilin et la mégalin mais également l'acidification endosomale grâce à la V-ATPase CIC-5. En effet des souris invalidées pour le gène codant pour CIC-5 présentent les caractéristiques principales du syndrome de Dent (243) à savoir une fuite urinaire majeure des protéines de bas poids moléculaire ainsi que d'autres marqueurs de dysfonction tubulaire proximale.

Enfin le syndrome de Fanconi se développe spontanément chez le chien Basenji (244) qui est sujet en conséquence à une atteinte osseuse déminéralisante majeure. Des études de biologie moléculaire chez un tel animal pourrait probablement entraîner des avancées sur la compréhension des dysfonctionnements de la cellule tubulaire proximale.

c) signes et symptômes

Une fuite urinaire de l'ensemble des solutés normalement réabsorbés par le tubule proximal est observée lors du syndrome de Fanconi : glycosurie non diabétique, amino-acidurie, protéinurie de bas poids moléculaire, phosphaturie. De nombreux patients (mais pas tous) souffrent d'un déficit en 1,25-(OH)₂-vitamine-D3 probablement secondaire à une anomalie de la 1-alpha-hydroxylation rénale. Le rôle de la PTH n'est pas clair dans le syndrome de Fanconi puisqu'à la fois des valeurs abaissées et élevées ont été rapportées. La combinaison d'une hypophosphatémie, d'une éventuelle hyperparathyroïdie secondaire et d'un déficit en 1,25-(OH)₂-vitamine-D3 entraîne un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte avec des complications fracturaires sévères.

Parallèlement une uricurie apparaît ainsi qu'une acidose métabolique hyperchlorémique par un trouble de la réabsorption proximale des bicarbonates.

d) Etiologies du syndrome de Fanconi

Maladies héréditaires:

-**Cystinose** : il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive avec une prévalence de 1/200000 naissance, aboutissant à une accumulation de cystine au niveau du rein et d'autres organes (245). Il existe trois formes (infantile, de l'adolescent ou de l'adulte) dont la gravité est inversement proportionnelle à l'âge de l'atteinte rénale. Il existe une glycosurie ainsi qu'une amino-acidurie sans toutefois la présence d'autres anomalies en lien avec une pathologie du tubule proximal.

La cystine s'accumule dans les lysosomes des différents tissus en raison d'une inefficacité cellulaire pour l'efflux de la cystine. L'origine principale de la cystine intracellulaire est la protéolyse lysosomale.

Les cellules tubulaires proximales « chargées » en cystine ont des troubles de leur métabolisme énergétique avec un moindre niveau d'ATP intracellulaire et des anomalies de fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Dans la forme infantile (dite néphropathique), les premiers signes cliniques apparaissent lors de la première année de vie. Un syndrome polyuro-polydipsique, une acidose métabolique précèdent une anorexie, un retard staturo-pondéral et un rachitisme. Une glycosurie jusqu'à cinq grammes par jour peut être observée.

Le traitement médical de la cystinose comprend une rééquilibration hydro-électrolytique, une supplémentation en phosphate et vitamine D. La penicillamine, la vitamine C ou le dithiothreitol ont été utilisés pour diminuer la concentration intracellulaire en cystine sans succès. Par contre la cysteamine diminue la concentration intra-leucocytaire en cystine, ralentit la progression de l'insuffisance rénale et accélère la croissance (246,247). La dialyse et la transplantation peuvent être nécessaires ; il faut toutefois noter la récurrence de la maladie en post transplantation.

-Galactosémie congénitale: la galactosémie congénitale est une maladie autosomique récessive due le plus souvent à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransferase secondaire à une mutation du gène *GALT* (248). Ce déficit entraîne une surcharge intracellulaire en galactose avec une atteinte du foie, du cerveau, du cristallin et du tubule proximal rénal. Le diagnostic est souvent fait chez des enfants présentant une intolérance digestive après une ingestion de lait. Plus tard, un retard mental, une hépatite, une cataracte ou un syndrome de Fanconi peuvent survenir. Le diagnostic est fait par la preuve d'un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransferase au niveau des globules rouges, des fibroblastes, des globules blancs ou des hépatocytes. Le traitement consiste en une exclusion du galactose du régime alimentaire. L'aspirine en topiques prévient de la cataracte galactosémique (249).

-Intolérance héréditaire au fructose (250) : encore appelée fructosémie congénitale, il s'agit d'une pathologie en lien avec un déficit en fructose-1-phosphatase aldolase B. Le diagnostic est suspecté quand surviennent des nausées, vomissements et hypoglycémie après une ingestion de fructose. L'exposition chronique à fortes doses peut aboutir à des convulsions, le coma voire la mort. Des syndromes de Fanconi surviennent directement après l'ingestion de fructose et leur résolution est complète seulement quelques jours après l'exclusion du fructose du régime alimentaire. Le diagnostic est posé en mesurant le niveau de l'activité enzymatique déficitaire sur des prélèvements

tissulaires. Le traitement consiste en l'exclusion stricte et définitive du fructose et du sucrose.

-Tyrosinémie héréditaire (251) : il s'agit d'une maladie autosomique récessive dont la présentation clinique peut être aiguë (hépatite aiguë) ou chronique (syndrome de Fanconi, cirrhose, CHC, rachitisme). Deux enzymes sont incriminées : la fumaryl-acetoacetate-hydrolase et la malelyl-acetoacetate-hydrolase responsable d'une accumulation d'acide fumarique et maléique. Ces deux composés sont bien connus pour être responsables dans des modèles expérimentaux de syndrome de Fanconi.

Chez l'homme, les anomalies rénales s'améliorent avec un régime pauvre en phenylalanine et tyrosine souvent couplé à l'utilisation d'un dérivé fluoré de la 1,3-cyclohexanedione. Ce traitement n'empêche pas dans certains cas l'évolution vers la cirrhose ; la transplantation hépatique orthotopique peut alors être proposée chez les patients non répondeurs au traitement ou chez lesquels un CHC apparaît.

-Maladie de Wilson (252): il s'agit d'une maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre au niveau du foie, du cerveau, de la cornée et du tubule proximal rénal. Chez l'homme, le gène atteint est situé au niveau du chromosome 13, codant pour une ATPase-ATP7B transportant le cuivre. L'expression phénotypique (253) est très variable en fonction des types de mutations mises en évidence parmi les 200 connues à ce jour, la plus fréquente étant une mutation ponctuelle His-1069-Gln.

Une tubulopathie proximale apparaît chez la plupart des patients mais à des degrés de gravité variable. Une amino-acidurie est fréquente, suivie d'une glycosurie modérée et d'une fuite rénale de bicarbonates. Il existe également des atteintes du tube contourné distal sans que la physiopathologie soit clairement établie. Il n'a jamais été décrit ni atteinte rénale aiguë ni atteinte osseuse. En microscopie optique on ne visualise pas d'anomalie rénale alors qu'en microscopie électronique existent une altération de la bordure en brosse, une ballonnisation des mitochondries et une accumulation de corps denses au niveau du pôle apical des cellules tubulaires proximales.

La prévalence à travers le monde est de 1 cas pour 30000 naissances et le déficit en céruléoplasmine est la caractéristique principale utile à la présomption du diagnostic. Une fois que les capacités de stockage du foie sont dépassées, le métal lourd apparaît

dans la circulation avant de s'accumuler au niveau des autres tissus. Le cuivre attaque le rein en s'accumulant sous forme libre au niveau du cortex. Un traitement par chélateurs du cuivre type D penicillamine ou hydrochloride de trientine permet d'améliorer la fonction rénale (254). Le zinc est également validé par la FDA dans le traitement de la maladie de Wilson, il agit en empêchant l'absorption intestinale de cuivre. La transplantation hépatique est le traitement de référence lorsque la maladie est au stade de cirrhose ; elle prévient également les atteintes extra-hépatiques.

-syndrome de Lowe ou syndrome occulo-cérébro-rénal (255): il s'agit d'une maladie génétique récessive liée à l'X. La région génique touchée (Xq24-q26) code pour une protéine ayant une homologie de séquence de 70% avec l'inositol polyphosphate-5-phosphatase suggérant un lien possible avec un défaut du métabolisme de l'inositol phosphate et de l'acidification endosomale. Cette maladie est associée à un retard mental, des anomalies ophtalmologiques congénitales (cataracte congénitale et glaucome) ainsi qu'un syndrome de Fanconi. Au début de l'atteinte rénale l'analyse histologique est peu contributive en dehors d'un gonflement des cellules tubulaires proximales. Plus tardivement apparaissent un épaissement de la membrane basale, une atrophie tubulaire puis enfin une glomérulosclérose. Le traitement est symptomatique et consiste en la prise en charge des défaillances des organes atteints.

-déficit en cytochrome C oxydase (256,257) : décrit pour la première fois en 1977, le déficit en cytochrome C oxydase est caractérisé par une myopathie généralisée, une encéphalopathie et un syndrome de Fanconi. Il s'agit du plus fréquent des désordres de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les symptômes apparaissent tôt dans l'enfance et consistent en une perte de la fonction musculaire aboutissant à une défaillance respiratoire et la mort. Les biopsies musculaires révèlent un déficit en cytochrome C oxydase. Des anticorps dirigés contre les différentes sous-unités de l'enzyme montrent une disparition des sous-unités 7a et 7b directement impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Comme il s'agit d'une atteinte de l'ADN mitochondrial, la transmission est essentiellement maternelle.

Formes acquises :

-agents exogènes :

De nombreux agents exogènes ont été décrits comme responsables de syndrome de Fanconi.

L'intoxication au plomb par exemple peut entraîner des tubulopathies proximales dont la sévérité est en lien direct avec la gravité de l'intoxication (258). Le cadmium est un carcinogène rénal connu. Il a démontré son implication aussi bien chez l'homme que dans des modèles expérimentaux dans le développement de syndrome de Fanconi.

Au niveau médicamenteux (259), de nombreux traitements ont été identifiés comme responsables de cas de syndrome de Fanconi. Ainsi les tétracyclines périmées peuvent causer des cas de syndrome Fanconi réversibles, associés à une fatigue musculaire et des symptômes neurologiques. De même, des cas de syndrome de Fanconi réversibles ont été identifiés après utilisation de toluène, lysol, gentamycine, 6-mercaptopurine, streptozotocine. Les chimiothérapies alkylantes, notamment les sels de platine, sont à l'origine de cas de syndrome de Fanconi irréversibles et dose-dépendants. L'ifosfamide, autre chimiothérapie alkylante, est également responsable de syndrome de Fanconi irréversible à la fois chez l'homme et l'animal.

Parmi les antiviraux la DDI ainsi que l'adéfovir, le cidofovir et plus récemment le ténofovir (260) ont été incriminés dans le développement de tubulopathie proximale particulièrement lors de leur utilisation en trithérapie antirétrovirale dans le traitement du VIH.

-autres causes : des cas de syndrome de Fanconi ont été décrits chez des adultes souffrant d'amylose, de myélome multiple, de dysglobulinémie monoclonale (261) ou encore de syndrome de Gougerot-Sjögren (262).

TROISIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

A) RATIONNEL SCIENTIFIQUE

1) Toxicité rénale du ténofovir

a) l'expérience du VIH

En 2001 le ténofovir (VIREAD[®]) a été le premier inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase accepté dans le traitement du VIH et a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2008 dans la mono-infection VHB. Les essais pivots d'obtention d'AMM du ténofovir dans la mono-infection ont montré (263), outre une efficacité remarquable, un excellent profil de tolérance. Cependant cette molécule reste à risque de toxicité rénale au vu de sa structure moléculaire similaire à celle de l'adéfovir et du cidofovir connus pour leur néphrotoxicité.

Une toxicité rénale du ténofovir corroborée par une augmentation de la créatinine, une baisse de la phosphatémie, ainsi qu'une protéinurie, glycosurie normoglycémique et phosphaturie a été démontrée chez le singe, le rat et la marmotte (264,265).

Dans la population VIH, le traitement par ténofovir a été associé à un risque d'atteinte rénale par certaines équipes, essentiellement lors de larges études de cohortes prospectives (266-268). Il n'existait la plupart du temps que de faibles variations de la fonction rénale exprimée, soit par l'évaluation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault, soit par le biais de la formule MDRD (*modification of the diet in renal disease*). Cette toxicité semblait donc globalement modeste et très variable dans la littérature, liée essentiellement à des facteurs rénaux prédisposants [âge, poids, diabète, prises médicamenteuses (DDI, inhibiteurs de protéase), fonction rénale préalable] et au fait que la dose de ténofovir n'avait pas été adaptée à la fonction rénale (269). Gallant et al ont toutefois observé une diminution significative de la clairance de la créatinine par rapport à d'autres analogues (-13,3 vs -7,5 ml/mn p=0,005) avec un suivi d'un an (267). Une équipe suisse objectivait un taux d'incidence de néphrotoxicité sévère à 1%, nécessitant d'arrêter le traitement (270).

Parallèlement de nombreux cas étaient publiés rapportant des épisodes de tubulopathie proximale sévère avec perte de phosphate et retentissement osseux chez des malades VIH traités par du ténofovir (271-273). Entre 2001 et 2006 la FDA rapporta 164 cas de syndromes de Fanconi vrai imputé au ténofovir chez des malades VIH.

La plupart des essais contrôlés randomisés comparant des régimes thérapeutiques avec ou sans ténofovir ne retrouvaient pas de toxicité rénale supplémentaire chez les patients traités avec du VIREAD[®], cependant la toxicité du médicament étant tubulaire proximale, les variations de la créatinine ne semblent pas être l'outil le plus adéquat pour dépister une éventuelle atteinte rénale.

Une méta-analyse récente (274) incluant 17 études (9 essais contrôlés randomisés, 7 cohortes prospectives observationnelles et 1 registre d'effets indésirables collectés prospectivement), soit plus de 5000 malades, a cependant objectivé une baisse significative de la fonction rénale chez les patients traités par une trithérapie antivirale contenant du ténofovir. (figure 20 : différence moyenne 3,92 mL/min en Cockoft, intervalle de confiance [2,13-5,70])

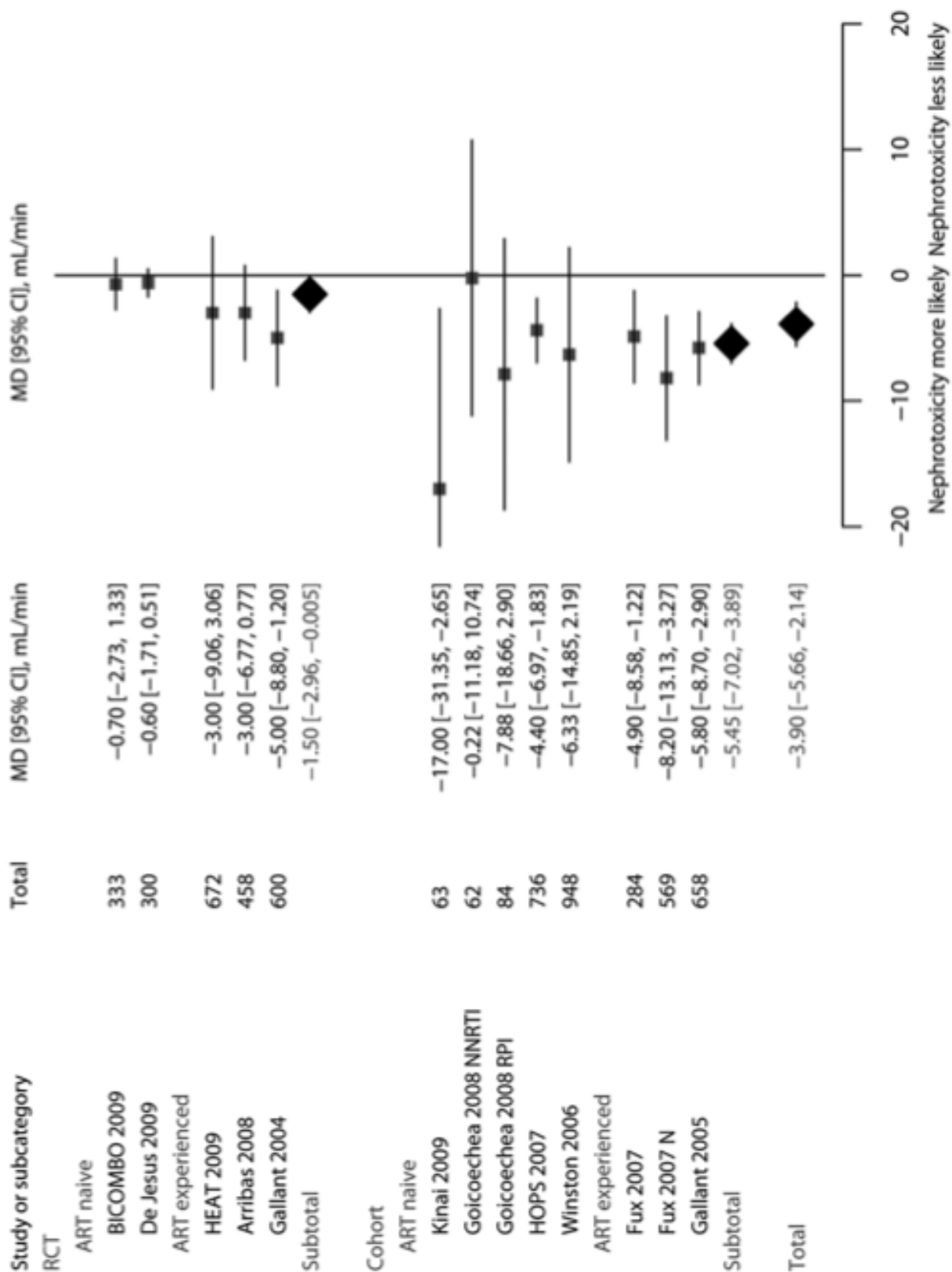


Figure 20: Changement de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft chez des patients VIH traités avec ou sans ténofovir, d'après Cooper et al.

Malgré une différence statistiquement significative, ces résultats ont peu d'impact clinique immédiat au vu de la faible variation de la fonction rénale. Les études animales ayant clairement démontré une toxicité tubulaire de la molécule (264,275), les auteurs regrettent l'absence d'utilisation systématique, dans les études prises en compte dans cette méta-analyse, d'outils de dépistage de tubulopathie proximale plus précoces et spécifiques (phosphaturie, transport maximal du phosphore, glycosurie, protéinurie, marqueurs de renouvellement osseux, phosphatémie) qui pourraient probablement individualiser des patients souffrant d'atteintes rénales infracliniques imputables au ténofovir et non dépistés par la simple mesure de la clairance de la créatinine. Les auteurs concluent d'ailleurs à l'intérêt d'études complémentaires prenant en compte de façon systématique des marqueurs précoces de tubulopathie proximale.

L'intérêt de ces marqueurs n'a été que peu étudié par certaines équipes. Une large cohorte espagnole récente a montré un risque marqué d'anomalies tubulaires sous ténofovir en l'absence d'anomalies du débit de filtration glomérulaire, anomalies caractérisées par deux marqueurs urinaires de tubulopathie différents et/ou la positivité de la beta-2-microglobulinurie (276) considérée comme un des marqueurs de dommage tubulaire les plus sensibles. Des résultats publiés la même année par une équipe japonaise (277) allaient dans le même sens avec une beta-2-microglobulinurie positive chez 40 patients VIH traités avec du ténofovir par rapport à des patients non traités et ce malgré une très faible variation du débit de filtration glomérulaire. Simultanément une équipe anglaise utilisait elle le ratio «retinol binding protein»/créatinine au niveau urinaire pour objectiver une atteinte tubulaire infraclinique (278). Ils notaient une augmentation quantitative de ce ratio proportionnelle à la gravité de l'atteinte tubulaire.

b) Mécanismes de la toxicité rénale du ténofovir

Le ténofovir est éliminé par la combinaison d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active. Il pénètre dans la cellule tubulaire au niveau de la membrane baso-latérale par l'intermédiaire de transporteurs anioniques principalement OAT1 (organic anion transporter 1) et à un moindre degré OAT3. Sa sécrétion est un processus actif qui dépend de l'efflux obtenu grâce aux protéines transporteuses MRP4 et MRP2 (multidrug resistant protein 4 and protein 2), qui sont encodées par les gènes ABCC4 et ABCC2. Tandis que le rôle de MRP4 pour l'excrétion du ténofovir est bien établi, le rôle de MRP2 est encore débattu (260,279) (figure 21)

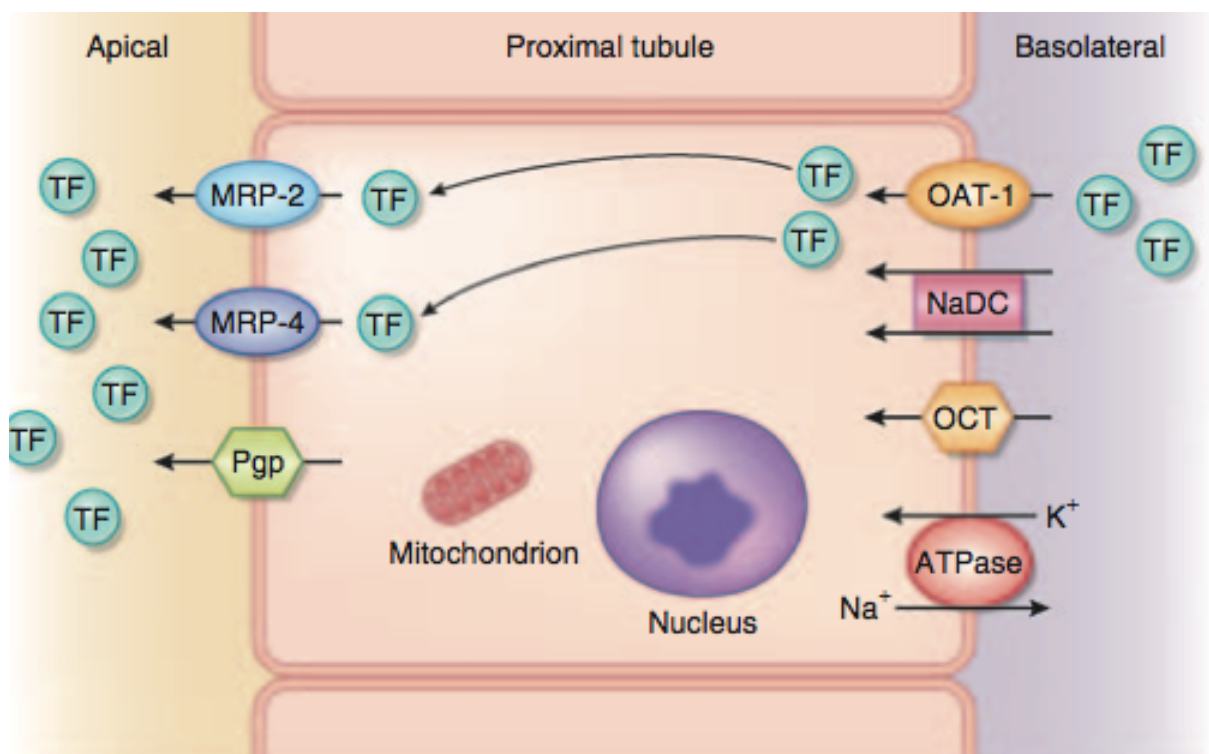


Figure 21 : Voies de transport du ténofovir à travers la cellule tubulaire proximale (260) (Pgp = P-glycoprotein, OCT= organic cation transporter, NaDC= sodium-dicarboxylase symporter)

Le mécanisme par lequel le ténofovir peut être responsable de l'atteinte rénale n'est pas clair. Deux mécanismes de toxicité cellulaire ont été émis : une toxicité mitochondriale du ténofovir et une interférence directe avec la fonction des cellules tubulaires proximales. Les deux hypothèses ne sont pas exclusives et sont probablement potentialisées par un terrain génétique prédisposant.

-toxicité mitochondriale : le ténofovir inhibe la réplication virale en s'incorporant dans l'ADN synthétisé et en bloquant l'étape d'élongation. De fait il possède également une action sur l'ADN polymérase gamma responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial (mtDNA) (280). Cette hypothèse est considérée comme un des mécanismes de la toxicité tubulaire associée au ténofovir, le tubule proximal étant intrinsèquement vulnérable à toute dysfonction mitochondriale du fait de ses capacités limitées à générer de l'ATP par la voie anaérobie (281).

Les études initiales ne supposaient pas que les mitochondries pouvaient être une cible pour le ténofovir. Deux études animales clefs sur des rongeurs ont avancé l'hypothèse mitochondriale. La première a comparé les cellules tubulaires d'un modèle de souris VIH exposées au ténofovir, à de la didanosine ou un placebo. Seuls les souris exposées au ténofovir présentaient au niveau des cellules tubulaires proximales des anomalies de l'ultrastructure des mitochondries et une baisse du mtDNA (275). Dans la deuxième étude, seuls les rats exposés au ténofovir (et non ceux exposés à de la didanosine ou à l'eau) développaient des anomalies tubulaires proximales microscopiques accompagnées d'anomalies mitochondriales ainsi qu'une diminution de l'expression des enzymes de la chaîne respiratoire (282). Par contre dans ces deux études animales, le ténofovir n'avait aucun effet sur le foie contrastant avec la déplétion en ADN mitochondriale hépatocytaire sous didanosine ce qui suggérait une compartimentalisation de la toxicité mitochondriale du ténofovir au niveau des cellules tubulaires proximales.

Dans la même période deux équipes publièrent les résultats d'analyses histopathologiques de patients souffrant d'atteintes rénales secondaires au ténofovir, en particulier des cas de syndrome de Fanconi, avec une évidence aussi bien en microscopie

optique qu'en microscopie électronique d'anomalies franches de l'ultrastructure et du nombre des mitochondries au niveau des cellules tubulaires proximales (283,284).

Cette toxicité peut être potentialisée par des conditions entraînant une déplétion en mtDNA, notamment l'infection à VIH elle-même.

-interférence avec la cellule tubulaire proximale : le deuxième mécanisme de toxicité est basé sur l'interférence avec la fonction normale des cellules tubulaires. Cette hypothèse est peu documentée mais semble la plus établie. Des interactions compétitives avec les protéines transporteuses pourraient réduire l'efflux de ténofovir et augmenter la toxicité rénale. 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 (285).

Cependant 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.

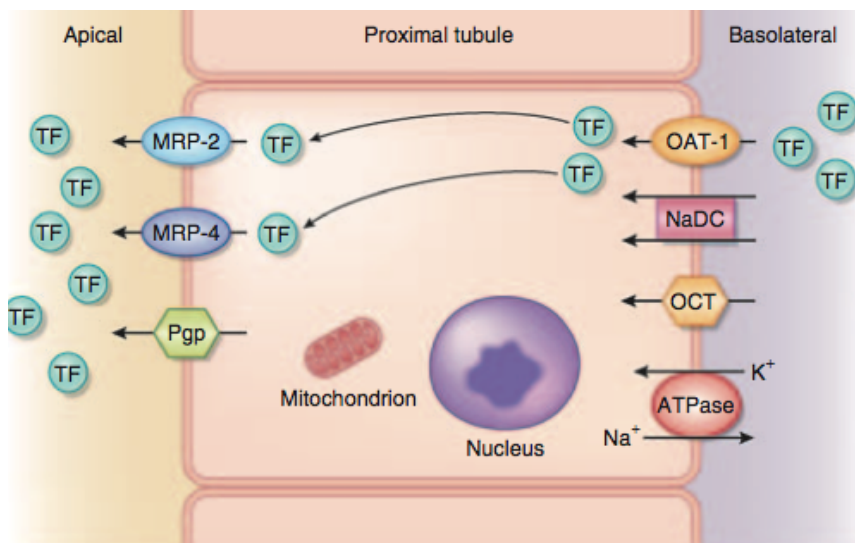
Il serait finalement suggéré que l'interaction avec les protéines transporteuses des cellules tubulaires proximales entraînerait une accumulation de ténofovir dans la cellule tubulaire proximale responsable de sa toxicité (280).

-prédisposition génétique : Un polymorphisme génétique au niveau des protéines transporteuses a également été évoqué pour expliquer une accumulation dans la cellule tubulaire proximale de ténofovir et expliquer ainsi sa néphrotoxicité. Deux petites études ont démontré l'association d'une toxicité au ténofovir et la présence de polymorphismes du gène *ABCC2* codant pour la protéine transporteuse MRP2 (286,287) (haplotype CATC et allèle -24C). Cependant les études *in vitro* n'ayant pas objectivé de rôle direct de MRP2 dans la sécrétion tubulaire du ténofovir, il a été suggéré la présence d'un co-facteur indéterminé dont la sécrétion par MRP2 serait modifiée par le

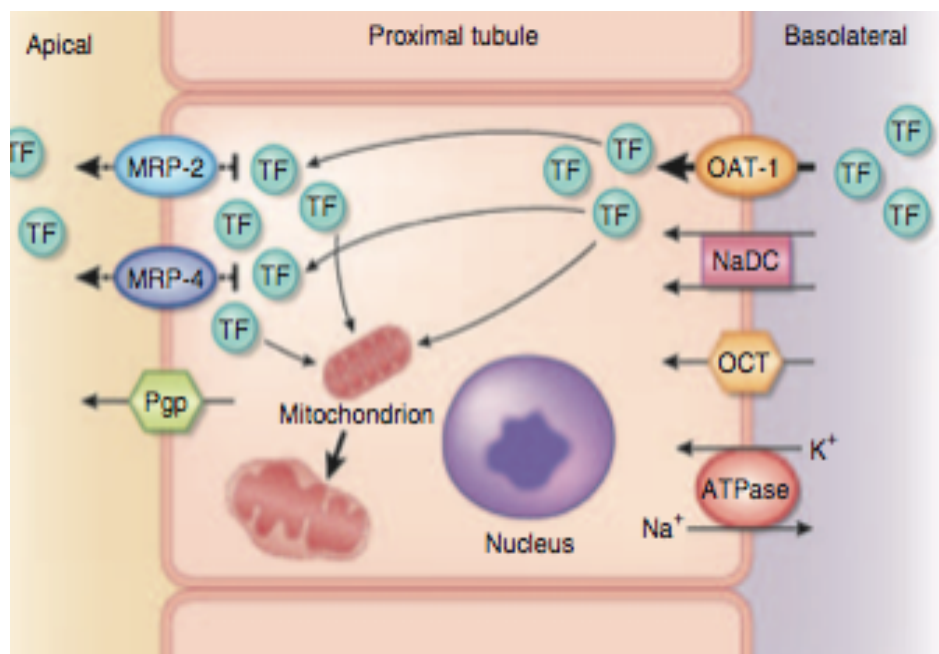
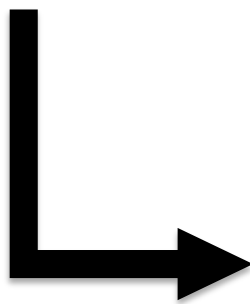
polymorphisme sus-cité et potentialiserait alors la toxicité du ténofovir ou interfèrerait de façon compétitive avec MRP4 en diminuant la sécrétion tubulaire du ténofovir.

L'implication de polymorphismes de *ABCC4* codant pour MRP4 a été évoquée (286) mais est fortement controversée.

L'ensemble des mécanismes de toxicité tubulaire du ténofovir est résumé dans la figure 22.



Voie de sécrétion tubulaire normale du Tenofovir



Altérations des voies de sécrétion tubulaire du Tenofovir

Figure 22 : Voies de sécrétion tubulaire du ténofovir : une diminution de l'efflux du ténofovir (ou une augmentation de son influx) induite par des facteurs génétiques ou médicamenteux pourraient 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 aboutissant à une atteinte rénale aiguë (syndrome de Fanconi). D'après Perazella et al, *Kidney International*, 2010.

c) Conséquences osseuses de la tubulopathie proximale au ténofovir

Le tubule proximal est, comme nous l'avons déjà mentionné, un site majeur pour l'excrétion de nombreux xénobiotiques dont le ténofovir et la réabsorption de nombreux solutés essentiels. L'atteinte tubulaire proximale quelqu'en soit la cause entraîne la fuite urinaire des substances filtrées par le glomérule et normalement réabsorbées par le tubule proximal ; à savoir les protéines de bas poids moléculaires, le phosphate et le glucose.

Cette perte rénale de phosphore entraîne une compensation osseuse avec une augmentation du turn-over osseux induit par une hyperparathyroïdie secondaire, aboutissant à plus ou moins long terme à une déminéralisation osseuse diffuse : ostéomalacie chez l'adulte.

Dans le cas du ténofovir, de nombreux cas de syndrome de Fanconi ont été décrits lors de l'utilisation de ce produit en trithérapie anti-VIH et un nombre non négligeable de ces cas souffraient parallèlement de complications osseuses sévères déminéralisantes, fracturaires, et non systématiquement réversibles après arrêt du traitement et prise en charge spécialisée adaptée. Cependant ce turn-over osseux majoré semble exister même en l'absence de syndrome de Fanconi identifié ; en effet une large cohorte suisse de patients VIH traités par ténofovir suggère une augmentation significative de la phosphatase alcaline sanguine en lien probable avec un remaniement osseux, avec qui plus est une normalisation de cette enzyme rapidement après le remplacement du Viread[®] par une autre drogue anti-virale (288). Ces patients ne souffraient pas de syndrome de Fanconi.

Cependant, même si la base physiopathologique est forte, l'imputabilité seule du ténofovir dans l'atteinte osseuse du VIH est difficile à prouver en raison de l'existence parallèle d'une toxicité in vitro prouvée de certains traitements anti-rétroviraux sur la cellule osseuse (289), alors que le VIH seul ne semble avoir que peu d'influence sur le turn-over de l'os.

2) Et dans le VHB ?

a) Toxicité propre du virus

Comme nous l'avons déjà souligné précédemment, la plupart des cas de pathologie rénale associée au VHB rentre dans le cadre de glomérulonéphrites et/ou de PAN. Ces lésions ont comme substratum physiologique principal une atteinte immuno-pathologique liée aux dépôts de complexes immuns circulants. Cependant nous avons précédemment cité des travaux prouvant l'existence d'une répllication et d'une transcription virale au niveau des cellules glomérulaires et tubulaires avec un effet cytopathique propre pouvant survenir chez des malades naïfs de tout traitement.

Une base fondamentale pouvant étayer l'hypothèse d'une toxicité tubulaire propre du VHB a été établie par une équipe chinoise en 2006 montrant que le sérum de patients infectés par l'hépatite B provoquait l'apoptose de cellules tubulaires humaines en culture (HK-2) par une voie Fas dépendante (292).

L'impact clinique de la toxicité tubulaire rénale propre au VHB mesurée par augmentation des chiffres de créatinine semble très faible dans l'expérience des cliniciens prenant régulièrement en charge des patients naïfs de tout traitement et sans indication thérapeutique (majoritairement des porteurs chroniques inactifs). Cependant, la clairance de la créatinine est un outil non spécifique et tardif d'atteinte tubulaire et quelques données éparses et insuffisamment documentées ou documentées par des outils peu spécifiques suggèrent la possibilité d'une atteinte tubulaire proximale infra-clinique liée au VHB.

L'amélioration de la fonction rénale de patients VHB à fortes charges virales traités par telbivudine (290) ou entecavir (291) décrites dans la littérature pourrait s'expliquer par l'existence de cette toxicité propre.

L'utilisation de plusieurs marqueurs précoces de tubulopathie proximale bien plus sensibles et spécifiques que la créatinine pourrait ainsi objectiver cette atteinte tubulaire propre, après avoir écarté bien sûr, les facteurs confondants d'atteinte rénale.

b) Toxicité des inhibiteurs nucléos(t)idiques

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques sont éliminés par le rein et un ajustement de leurs posologies est nécessaire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. Peu de changements du débit de filtration glomérulaire ont été observés sous analogues dans la mono-infection VHB. La néphrotoxicité semble supérieure avec les analogues nucléotidiques comme l'adéfovir et nécessite une surveillance trimestrielle de la créatinine et de la phosphorémie comme le suggèrent les recommandations récentes de l'EASL (73). Pour le ténofovir, malgré l'absence de preuve scientifique forte en faveur d'une toxicité rénale cliniquement significative dans l'hépatite B, l'expérience du VIH sus-décrite a justifié des recommandations de surveillance similaires à celle des patients sous adéfovir. Des facteurs de risque de néphrotoxicité identiques aux patients VIH ont été décrits à savoir l'existence d'une hypertension mal contrôlée, d'un diabète, d'une protéinurie, la prise d'autres médicaments néphrotoxiques (antirétroviraux, inhibiteurs de calcineurine), le surpoids ou au contraire un IMC bas et l'existence d'une cirrhose décompensée.

Quelques cas de déminéralisation osseuse en lien avec une fuite tubulaire de phosphate secondaire à un traitement par ténofovir ont été décrits chez le patient VIH ; le syndrome de Fanconi est un évènement relativement rare (0,3 à 2%). Des études longitudinales sont en cours pour évaluer ce risque dans l'hépatite B chronique. Pour le moment, le syndrome de Fanconi n'a été décrit que chez les patients sous adéfovir (293,294).

3) Intérêt des marqueurs précoces de tubulopathie proximale

La plupart des études s'intéressant au dépistage des atteintes tubulaires chez les patients VIH ou VHB traités par inhibiteurs nucléotidiques ont utilisés principalement la valeur de la créatinine sérique et la bandelette urinaire pour déterminer l'existence d'une atteinte rénale. Cependant ces outils sont essentiellement des marqueurs d'atteinte glomérulaire et sont peu adaptés pour la détection d'une atteinte tubulaire en particulier si celle ci est modérée.

Une atteinte tubulaire infraclinique a été déjà montrée chez le patient VIH et commence à être fortement discutée chez le patient VHB traité par inhibiteurs nucléotidiques. Son dépistage, chez le patient traité mais aussi chez le patient naïf de tout traitement et non traité, semble très intéressant au vu du risque évolutif à la fois vers une pathologie rénale plus évoluée (syndrome de Fanconi, insuffisance rénale chronique) mais aussi vers le risque d'ostéomalacie secondaire à la perte phosphatée rénale en lien avec l'atteinte tubulaire.

La difficulté reste le choix des outils de dépistage de cette atteinte tubulaire infraclinique et sa définition. La littérature est discordante mais une majorité de publications s'accordent quant à une définition basée sur la présence d'au moins deux marqueurs distincts de tubulopathie proximale. Les marqueurs les plus fréquemment utilisés sont la présence d'une glycosurie non diabétique, la présence d'une hyperuricurie avec un taux d'excrétion fractionnelle de l'acide urique supérieur à 10%, un transport maximale du phosphore ou Tm_{Pi}/DFG inférieur à 0,8 ou la présence d'une hypophosphatémie profonde, la présence d'une hyper amino-acidurie, la présence d'une fuite urinaire de protéines de bas poids moléculaires (Retinol-binding-protein, cystatine C, béta-2-microglobuline, *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*), ainsi que la présence d'une protéinurie et/ou d'une albuminurie d'allure tubulaire.

B) MATERIEL ET METHODES

1) Type d'étude

Ce travail consiste en une analyse descriptive des anomalies « infracliniques » de la fonction tubulaire proximale dans une population de patients mono-infectés par le VHB recrutés consécutivement et naïfs de tout traitement.

2) Objectifs de l'étude

a) Objectif principal

Décrire la prévalence des altérations « infracliniques » de la fonction tubulaire proximale chez des patients monoinfectés par le VHB jamais traités.

La définition d'une atteinte tubulaire proximale infraclinique repose sur la présence de deux critères parmi les cinq suivants :

- une excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) > 10%
- un $Tm_{Pi}/DFG < 0,8$ selon le diagramme de Bijovet
- une bétamicroglobulinurie (Beta-2 U) > 500mg/L avec un rapport beta-2 U/créat-U > 200 $\mu\text{g/g}$
- une cystatinurie > 270 $\mu\text{g/L}$ avec un rapport cystatinurie/créatininurie > 14 $\mu\text{g/mmol}$
- une glycosurie non diabétique à la bandelette.

b) Objectifs secondaires

Décrire la prévalence de la carence en vitamine D chez des patients monoinfectés par le VHB naïfs de tout traitement.

3) Population étudiée

a) schéma de la recherche

Les patients de la population naïve ont été recrutés de façon prospective et consécutive à la fédération d'hépatologie du CHU de Limoges et correspondent à l'ensemble des patients mono-infectés par le VHB et naïfs de traitement inclus entre décembre 2011 et juin 2012 dans l'étude HBVsecure, (étude biomédicale de phase IV, multicentrique prospective descriptive des anomalies « infracliniques » de la fonction tubulaire proximale de patients monoinfectés par le VHB).

b) Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Patients chroniquement monoinfectés par le virus VHB
- Patients naïfs de tout traitement
- DFG ≥ 50 ml/mn / $1,73m^2$ en MDRD et absence de cause connue de pathologie rénale
- Patients informés et ayant donné leur consentement éclairé

c) Critères de non inclusion

- Patients co-infectés par le VIH, le virus de l'hépatite C ou le virus de l'hépatite Delta
- Patient connu pour avoir un DFG < 50 ml/mn / $1,73m^2$ ou cause connue de pathologie rénale
- Patient connu pour avoir une hypophosphatémie $< 0,48$ mmol/L
- Patients ayant un carcinome hépatocellulaire (suspecté ou diagnostiqué)

d) Procédure de la recherche

Les patients de cette étude ont été recrutés de façon prospective et consécutive entre décembre 2011 et juin 2012, après information claire, loyale et appropriée sur le but de cette recherche et après avoir signé un consentement éclairé.

A l'inclusion :

- 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 (AINS, antibiotiques, chimiothérapies)
 - la réalisation d'une Bandelette Urinaire
- réalisation, strictement à jeun depuis la veille de :
 - phosphatémie, créatinine plasmatique, uricémie,
 - calcémie, 25 OHD3, 1,25 OHD3, PTH,
 - sur échantillon d'urines du matin après avoir vidé les urines de la nuit : créatininurie, phosphaturie, uricurie, calciurie
 - biothèque urinaire conservée à -80°C pour dosage ultérieure de la beta-2-microglobulinurie et de la cystatinurie

Le TmPi/DFG a été 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 a été estimé par la formule MDRD simplifiée, à partir de l'âge et de la créatinine plasmatique.

L'excrétion Fractionnelle de l'acide urique (EFAU) a été calculée à partir des mesures de créatinine plasmatique, d'uricémie, de créatinine urinaire et d'uricurie :

$$\text{EFAU} = (\text{uricurie} * \text{créatinine plasmatique}) / (\text{uricémie} * \text{créatininurie})$$

Les dosages de la béta 2 microglobulinurie et de la cystatinurie ont été réalisés sur biothèque urinaire à distance du prélèvement quand l'ensemble de la population naïve a été inclus, pour minimiser les coûts.

4) Analyse statistique des données

Ce travail est basé sur des données saisies sur une base de données indépendante (Excel) de celle de l'étude multicentrique HBV secure et comprend les patients naïfs mono-infectés par le VHB inclus à Limoges.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité fonctionnelle de recherche clinique et de biostatistique (UFRCB) du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V 9.2 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 0,05. Les analyses ont été conduites et présentées selon les recommandations STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Les variables quantitatives sont au nombre de 12, les données qualitatives sont au nombre de 8. Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyenne, écart-type, minimum et maximum. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en valeurs absolues et pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests de Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées. Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de student.

C) RESULTATS

1) Caractéristiques de la population

Quatre vingt un patients atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités ont été inclus prospectivement entre le 15/12/11 et le 31/06/12. Les patients sont âgés en moyenne de 37,8 ans. Les caractéristiques cliniques et paracliniques de base de cette population sont détaillées dans le tableau 5.

Trois patients ont des antécédents susceptibles d'entraîner une atteinte rénale, à savoir un patient diabétique, une femme ayant un antécédent de diabète gestationnel et un patient souffrant d'une maladie de Cushing.

Aucun malade n'a le jour de la visite d'inclusion de glycosurie à la bandelette et seuls 10 patients inclus ont des traces de protéinurie.

Naïfs	moyenne	écart-type	min-max
Âge	37,8	11,46	18-73
DFG MDRD (ml/min/1,73m ²)	93,97	16,2	45,6-120
25-OH-vitD3 (ng/mL)	16,59	10,6	3,41-83
PTH > 60 pg/mL	2 (2,4%)		
BMI (kg/m ²)	25,37	4,6	17-37
Fdr Néphrologiques	3 (3,7%)		
PAS	117,07	15,05	89-160
PAD	70,22	9,28	40-90
HTA connu	9 (11,1%)		
PCR VHB	2,94	1,55	0-9
Glycosurie à BU	0		
Protéinurie > + à BU	0		
ALAT (UI/mL)	29,85	39,79	7-352
Bili total (µmo/L)	8	4,5	2-23
TP	100,1%	10,9%	81-134%
Fibroscan (kPa)	5,24	1,21	2,3-9,4

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population

La population répond dans 73% des cas à la définition d'un portage chronique inactif du VHB et 35% des patients sont atteints par un virus mutant précocore. Les caractéristiques virologiques de la population sont détaillées dans la figure 23. Il est à noter que la recherche de mutation précocore par biologie moléculaire n'a pas été réalisée chez les patients Ag HBe+.

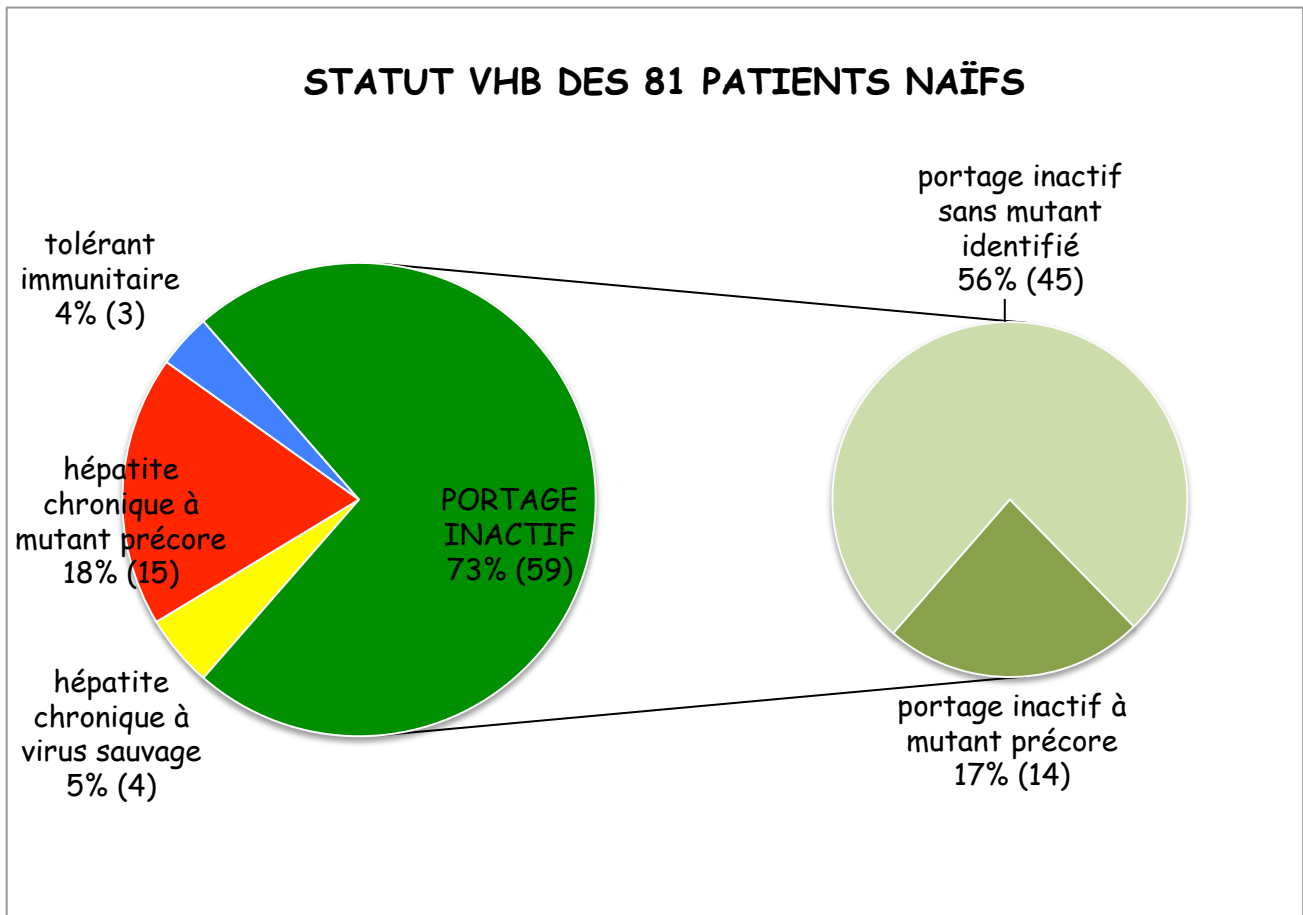


Figure 23: Caractéristiques virologiques de la population

95% des patients ont à l'inclusion un déficit de la (25)-OH-Vitamine D₃ circulante (figure 24).

25-OH-Vitamine D3 circulante

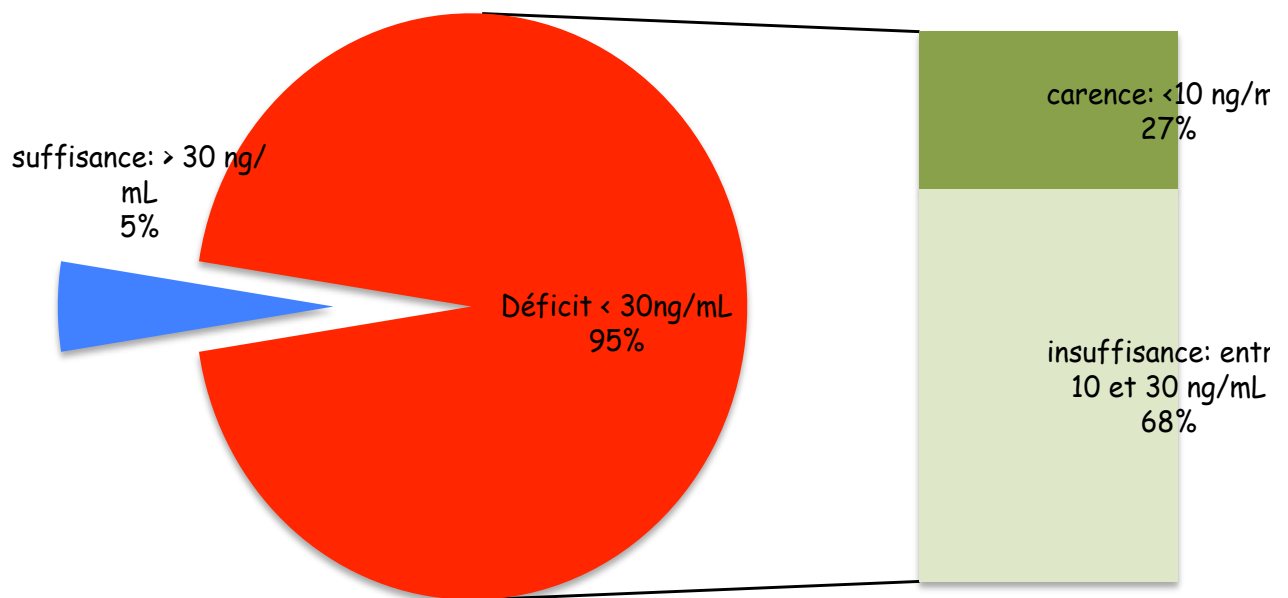


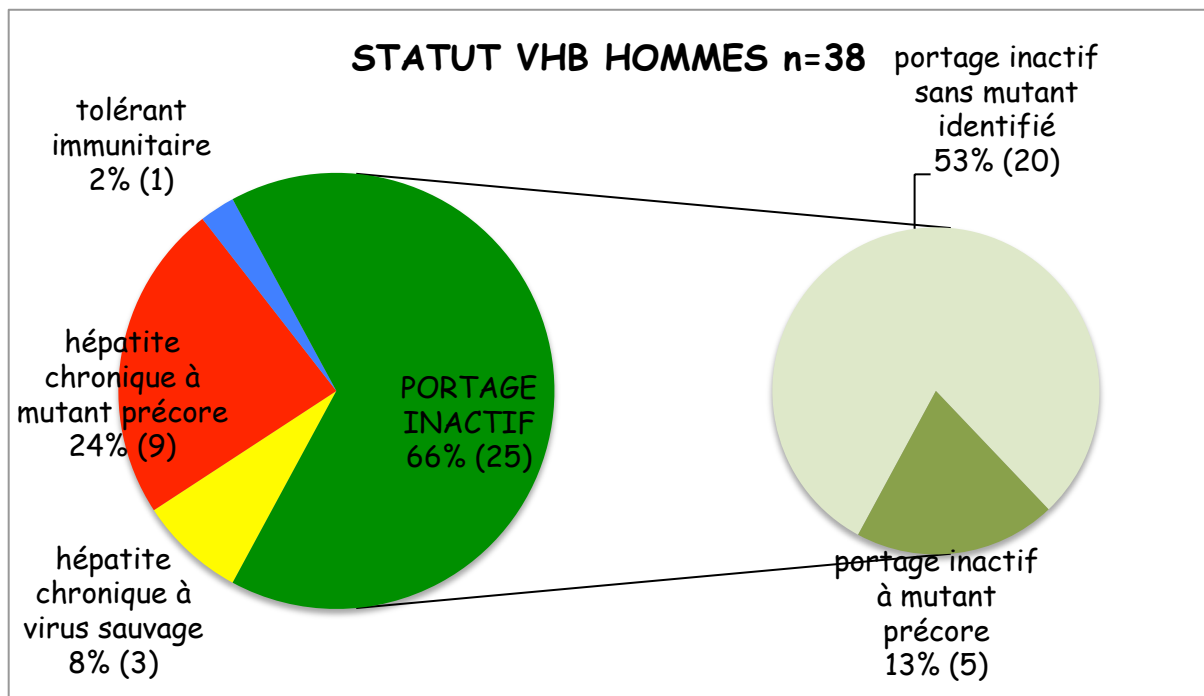
Figure 24: Répartition des valeurs de vitamine D dans la population selon les recommandations du groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose

La population étudiée contient 38 hommes pour 44 femmes. Les hommes sont plus jeunes que les femmes ($p=0,025$), les autres données cliniques et paracliniques sont comparables entre les hommes et les femmes de la population étudiée (tableau 6).

	Hommes	Femmes	p	TOTAL
Nombre	38	43		81
Âge	34,9	40,4	$p=0,025$	37,8
Africains	25 (68%)	14 (33%)		39 (48%)
DFG MDRD (ml/min/1,73m ²)	91,3	96,3	$p=0,16$	93,97
25-OH-vitD3 (ng/mL)	14,36	18,56	$p=0,067$	16,59
PTH > 60 pg/mL	1	1	$p=1$	2
BMI (kg/m ²)	24,6	26,1	$p=0,131$	25,37
Fdr Néphrologiques	2	1	$p=0,59$	3
PAS	114,2	119,5	$p=0,117$	117,07
PAD	69	71,2	$p=0,30$	70,22
HTA connu	5	4	$p=0,72$	9
PCR VHB	3,02	2,87	$p=0,65$	2,94
ALAT (UI/mL)	38	22,8	$p=0,111$	29,85
Bili totale (µmo/L)	8,6	7,6	$p=0,346$	8
TP	100,8	99,5	$p=0,781$	100,1%
Fibroscan (kPa)	5,57	4,94	$p=0,035$	5,24

Tableau 6: Caractéristiques cliniques et paracliniques des hommes et femmes de la population étudiée

Au niveau virologique les hommes et les femmes de la population étudiée ont un profil virologique comparable (figure 25). 36% des hommes et 34% des femmes sont atteints par un virus mutant précore.



p=0,542

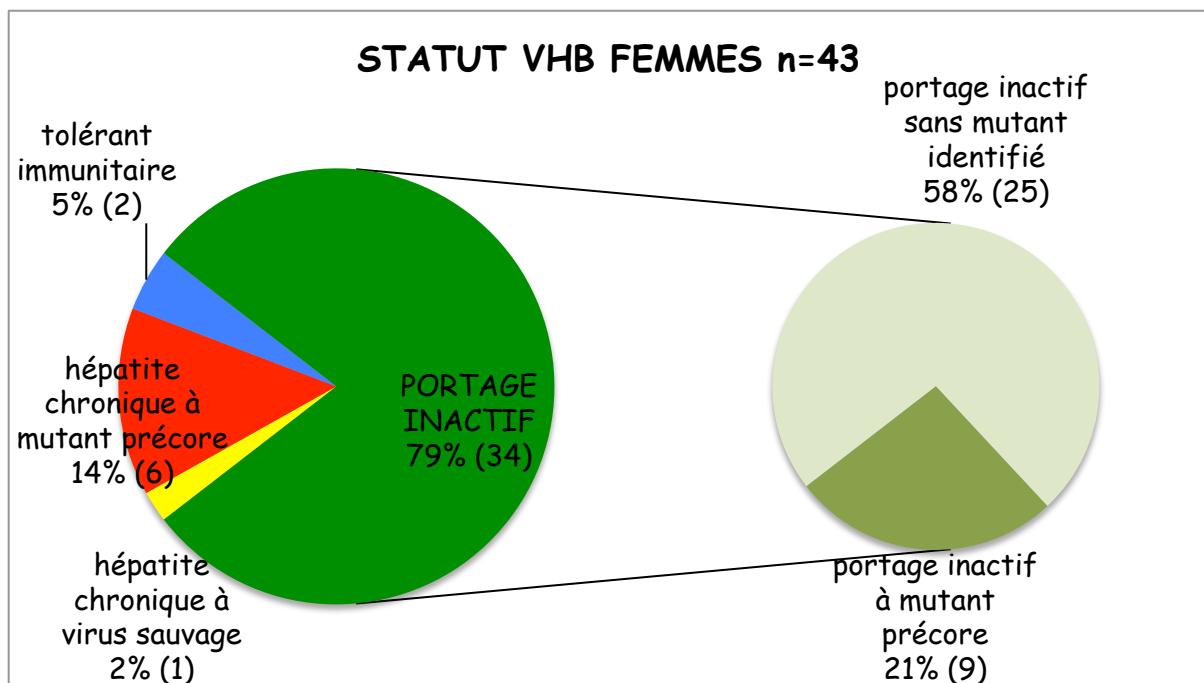


Figure 25: Caractéristiques virologiques des hommes et des femmes de la population étudiée

Dans la population étudiée 39 patients sont africains et 42 ne le sont pas. Les patients africains sont plus jeunes ($p=0,025$), ont un DFG significativement plus bas ($p=0,021$) et une pression artérielle diastolique plus haute à l'inclusion ($p=0,021$) que les patients non africains de la même population (tableau 7). Le reste des données cliniques ou paracliniques est comparable entre les 2 groupes (tableau 7).

	Africains	Non africains	p	TOTAL
Nombre	39	42		81
Âge	34,9	40,5	$p=0,025$	37,8
Hommes	25 (64%)	13 (31%)		38 (47%)
DFG MDRD (ml/min/1,73m ²)	90,2	97,37	$p=0,021$	93,97
25-OH-vitD3 (ng/mL)	15,4	17,69	$p=0,4$	16,59
PTH > 60 pg/mL	1	1	$p=1$	2
BMI	25,38	25,35	$p=0,97$	25,37
Fdr Néphrologiques	2	1	$p=0,60$	3
PAS	119,2	115,2	$p=0,25$	117,07
PAD	72,5	68,1	$p=0,021$	70,22
HTA connu	4	5	$p=0,85$	9
PCR VHB	2,89	2,99	$p=0,95$	2,94
ALAT (UI/mL)	25,38	33,2	$p=0,401$	29,85
Bili total (µmol/L)	8,5	7	$p=0,062$	8
TP	97,8	102,3	$p=0,294$	100,1%
Fibroscan (kPa)	5,52	4,98	$p=0,07$	5,24

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients africains et non africains de la population étudiée

Au niveau virologique les statuts virologiques des patients africains et non-africains de la population étudiée sont comparables (figure 26). 35% des patients africains ou non sont atteints par un virus mutant précore.

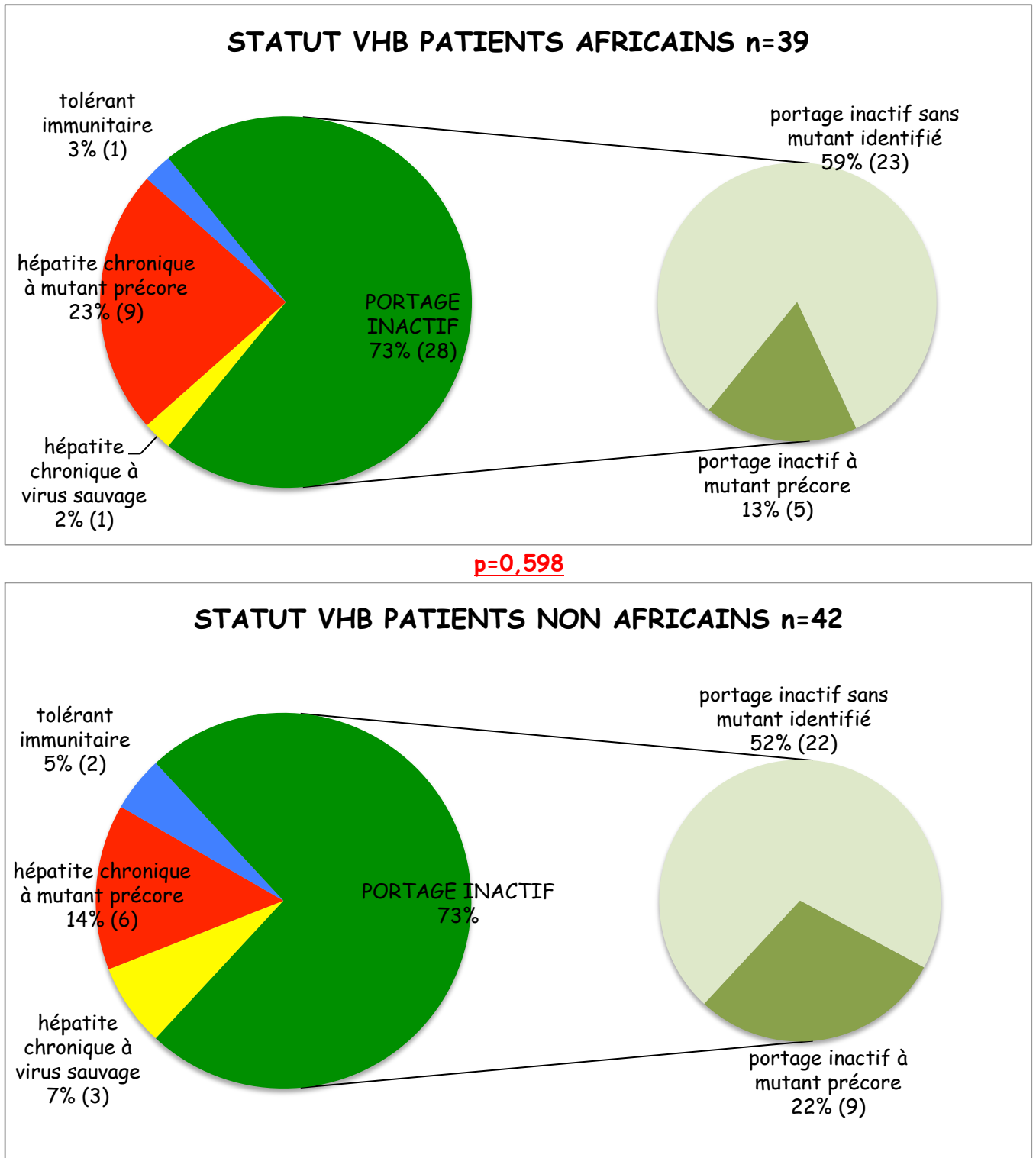


Figure 26 : Caractéristiques virologiques des patients africains et non africains de la population étudiée

2) Marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale

Aucun malade de la population étudiée VHB chronique naïve de tout traitement ne souffre d'une tubulopathie proximale infraclinique comme définie précédemment.

Par contre 17 patients possèdent une anomalie individuelle d'un marqueur précoce de dysfonction tubulaire proximale (figure 27) :

-4 ont une EFAU > 10%

-12 ont un TmPi/DFG < 0,8

-1 patient a une Béta-2 U > 500 µg g/L (1,79 mg/L) avec un rapport beta-2 U/créat-U > 200 µg/g (989,6 µg/g) (figure 27)

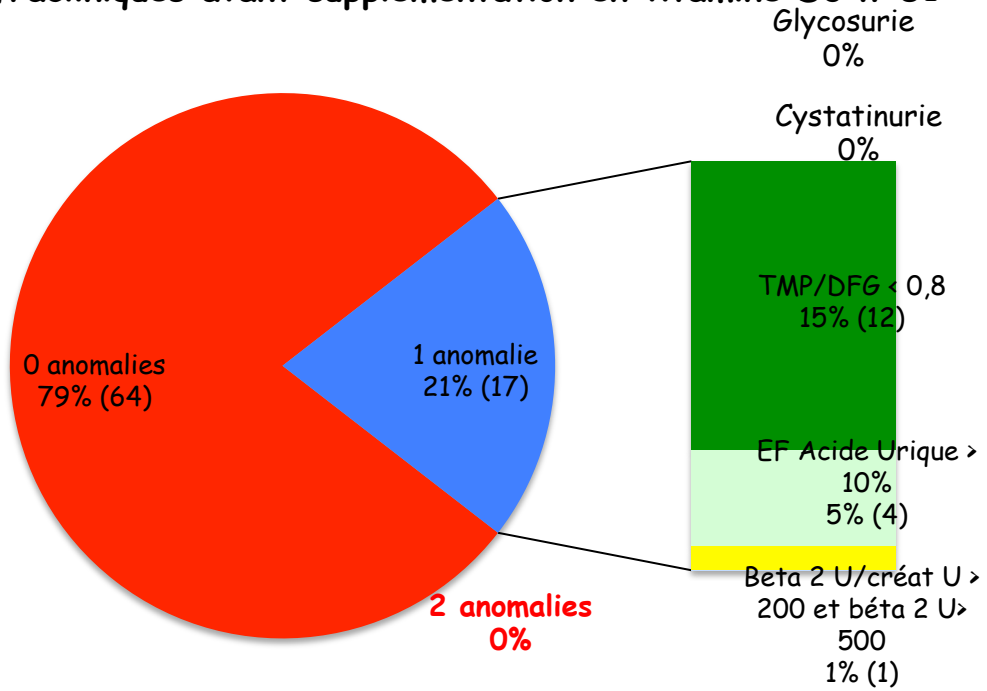
Les données biologiques rénales des 4 malades avec une EFAU > 10 % sont résumées dans le tableau 8

	Âge	Race	Sexe	DFG MDRD ml/min/1,73m ²	Uricémie (µmol/l)	EF acide Urique
patient 1	32	Non africain	F	102,6	150	12,52
patient 2	54	Africain	F	114,3	195	10,29
patient 3	51	Non africain	F	90,2	249	10,10
patient 4	23	Non africain	H	120	250	11,49

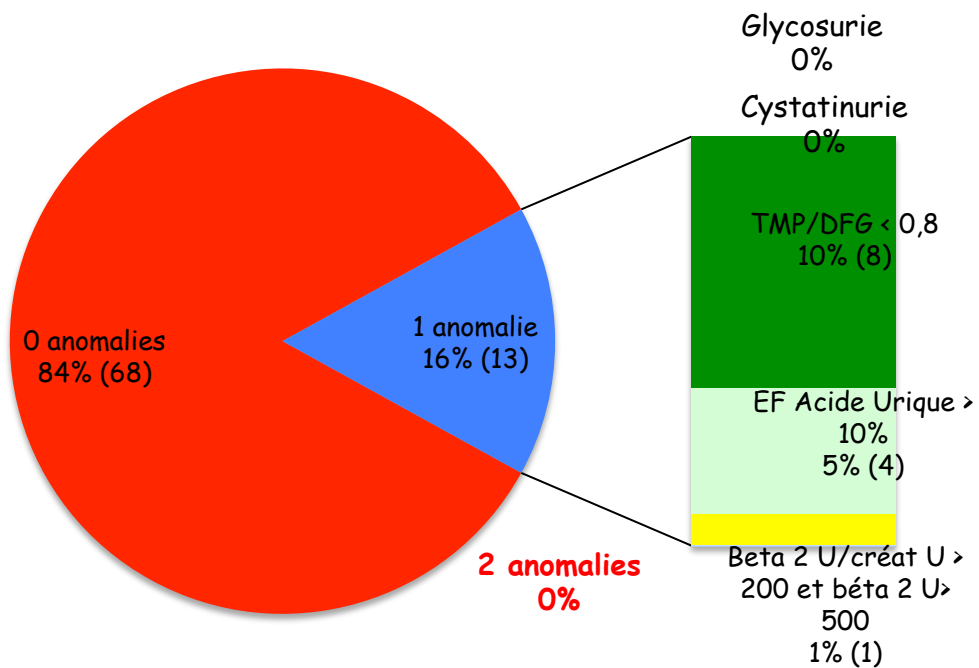
Tableau 8: Caractéristiques des patients avec Excrétion Fractionnelle de l'acide Urique supérieure à 10%

L'analyse des 12 patients avec un TmPi/DFG < 0,8 objective que 9/12 patients souffrent d'un déficit en 25-OH-vitamine-D3 entre 5 et 20 ng/mL pouvant modifier la réabsorption tubulaire du phosphate. Ces dosages ont été reproduits après supplémentation en vitamine D3 (Uvedose 100000 Unités par semaine pendant 3 semaines en moyenne) et un nouveau TmPi/DFG a été calculé après supplémentation. Quatre patients sur les neufs avaient alors, avec la normalisation de leur valeur de vitamine D3 circulante vérifiée (> 30 ng/ml), normalisé leur TmPi/DFG. L'ensemble de ces résultats est présenté figure 27.

**Répartition des anomalies tubulaires proximales
infracliniques avant supplémentation en vitamine D3 n=81**



**Répartition des anomalies tubulaires proximales
infracliniques après supplémentation en vitamine D3 n=81**



**Figure 27: répartition des marqueurs de dysfonction tubulaire proximale
infraclinique avant et après supplémentation en vitamine D3**

Les caractéristiques biologiques intéressant le métabolisme phospho-calcique des 8 malades ayant une anomalie du transport maximal du phosphate persistante après supplémentation en vitamine D adaptée sont détaillées dans le tableau 9.

	Age	Race	Sexe	Phosphatémie (mmol/L)	25 OH vit D (ng/mL)	PTH (pg/mL)	TmPi/DFG	DFG MDRD	Glycosurie BU	Protéinurie (BU)
patient 1	39	Africains	H	0,8	31,8	22,3	0,72	96,2	neg	neg
patient 2	42	Africains	H	0,81	34,6	47,3	0,72	69,9	neg	neg
patient 3	59	Non Africains	H	0,96	22,8	51,9	0,79	78	neg	neg
patient 4	43	Africains	H	0,61	30,6	46,5	0,48	81	neg	neg
patient 5	41	Africains	H	0,83	32,9	27,3	0,69	62,7	neg	neg
patient 6	36	Non Africains	F	0,8	83	36,2	0,80	115,9	neg	neg
patient 7	37	Africains	F	0,81	42,1	30,6	0,73	75,5	neg	neg
patient 8	58	Non Africains	F	0,9	13	35,6	0,68	77,5	neg	neg

Tableau 9 : Caractéristiques des 8 malades avec un trouble de la réabsorption maximale du phosphore

L'analyse des résultats de l'ensemble des TmPi/DFG en fonction de la phosphatémie peut être représentée en schéma (figure 29).

Quatre zones distinctes apparaissent délimitées en fonction des résultats des TmPi/DFG et phosphatémie et de leurs seuils de normalité respectifs à 80 % (0,8) et 0,8 mmol/L

-la zone en haut à droite correspond à une phosphatémie normale et un TmPi/DFG normal

-la zone en haut à gauche correspond à une phosphatémie basse avec un TmPi/DFG normal

-la zone en bas à droite correspond à une phosphatémie normale avec un TmPi/DFG abaissé

-la zone en bas à gauche correspond à une phosphatémie abaissée avec un TmPi/DFG abaissé.

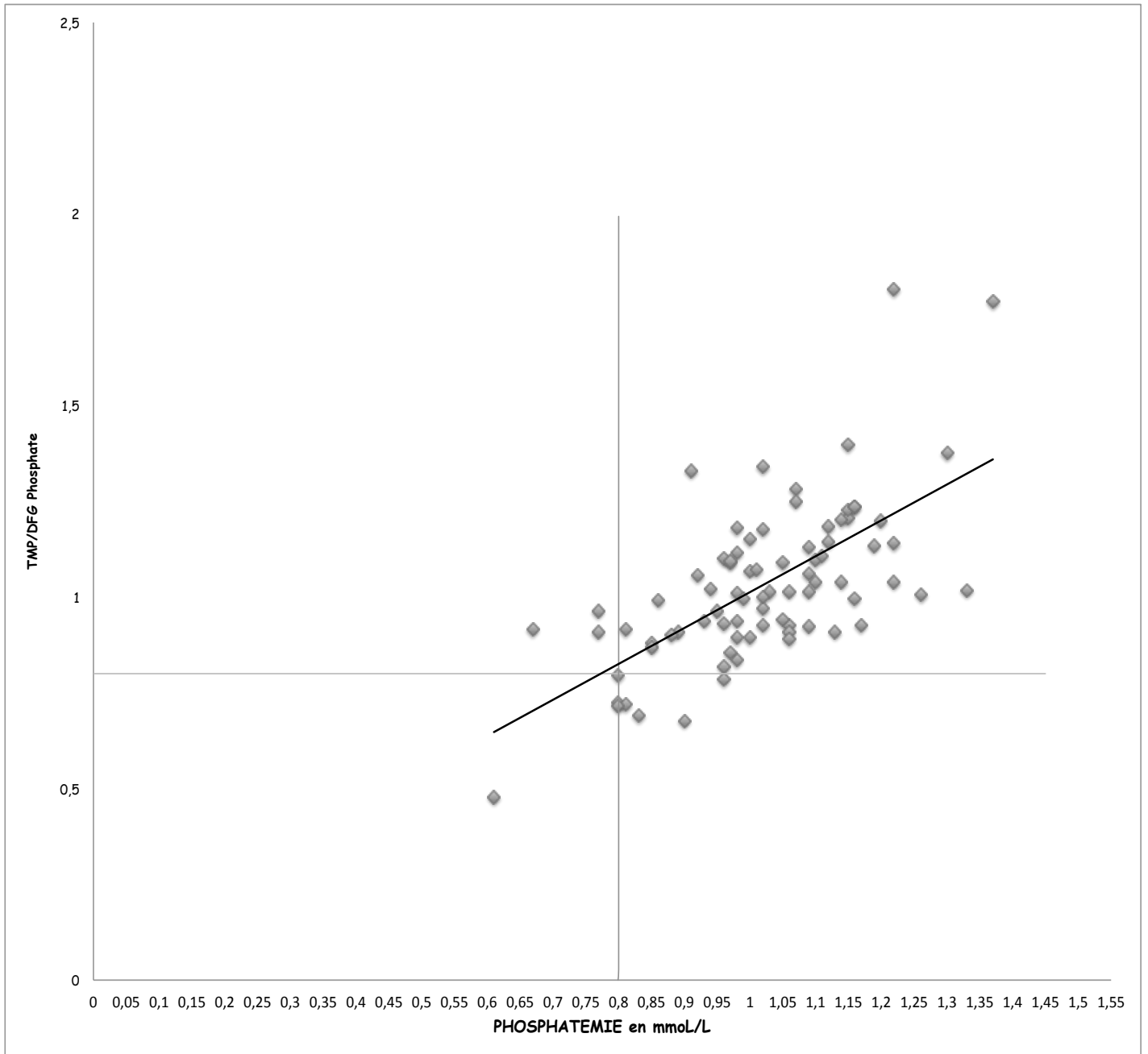


Figure 28: Représentation graphique des TmPi/DFG en fonction de la phosphatémie avec courbe de tendance linéaire ($r=0,6$, $p<0,001$)

L'analyse comparative des données cliniques et biologiques d'intérêt des patients avec ou sans anomalie des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale est notifiée dans le tableau 10.

Les patients avec une anomalie ont une pression artérielle systolique et diastolique légèrement supérieure aux patients sans anomalie ($p=0,03$ et $p=0,036$).

Les sept patients africains avec une anomalie sont plus vieux de 8 ans en moyenne ($p=0,018$) que les six patients africains sans anomalie.

Le reste des données cliniques et paracliniques d'intérêt est comparable.

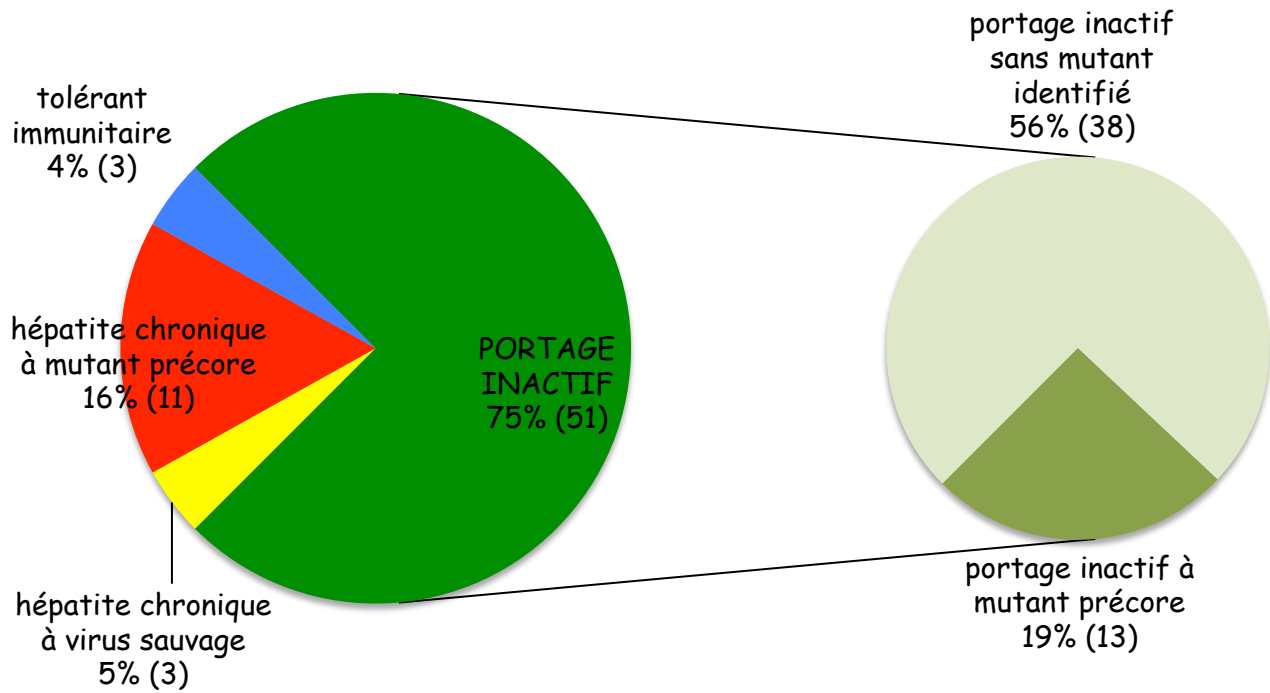
Il existe une tendance à la moindre proportion de porteurs chroniques inactifs du VHB dans le groupe de patients avec au moins une anomalie (54% vs 73% $p=0,177$) (figure 30).

DONNÉES	Sans anomalie	1 anomalie	p	TOTAL
Nombre	68	13		81
Africains	32 (47%)	7 (58%)		39
Non Africains	36 (53%)	6 (42%)	$p=0,653$	42
Hommes	31 (45%)	7 (58%)		38
Femmes	37 (55%)	6 (42%)	$p=0,584$	43
Âge (années)	36,9	42,1	0,126	37,8
Africains	33,5	41,4	$p=0,018$	
Non Africains	40	43,2	$p=0,64$	
Hommes	33,9	40,1	$p=0,192$	
Femmes	39,6	44,7	$p=0,334$	
DFG MDRD (mL/min/&73m2)	94,75	89,9	0,48	93,97
Africains	91,7	83,5	$p=0,28$	
Non Africains	97,5	97,4	$p=0,99$	
Hommes	92,7	84,7	$p=0,321$	
Femmes	96,5	96	$p=0,952$	
25-OH-vitD3 (ng/mL)	15,11	24,31	0,127	16,59
Africains	14,7	18,7	$P=0,45$	
Non Africains	15,5	30,9	$p=0,207$	
Hommes	13,7	17,2	$p=0,335$	
Femmes	16,3	32,7	$p=0,199$	
PTH > 60 ng/mL	2	0	p=1	2
Africains	1	0	$p=1$	
Non Africains	1	0	$p=1$	
Hommes	1	0	$p=1$	
Femmes	1	0	$p=1$	

BMI (kg/m²)	25,3	25,92	0,612	25,37
Africains	25	27	0,111	
Non Africains	25,5	24,7	p=0,75	
Hommes	24,4	26	p=0,329	
Femmes	26	25,8	p=0,931	
Fdr Néphrologiques	2	1	p=0,412	3
PAS	115	127	p=0,03	117,07
Africains	117	130	p=0,084	
Non Africains	114	123	p=0,252	
Hommes	111	127	p=0,097	
Femmes	118	128	p=0,165	
PAD	69	75	p=0,036	70,22
Africains	71	80	p=0,005	
Non Africains	68	71	p=0,418	
Hommes	67	78	P=0,011	
Femmes	71	73	p=0,675	
HTA connu	8 (11%)	1 (7,6%)	p=1	9
PCR VHB	2,91	3,13	p=0,589	2,94
Africains	2,81	3,26	p:=0,437	
Non Africains	2,99	2,99	p=0,995	
Hommes	2,91	3,7	p=0,270	
Femmes	2,19	2,5	p=0,359	
ALAT	29,9	29,5	p=0,997	29,85
Africains	24,3	33,8	p=0,264	
Non Africains	34,8	24,3	p=0,06	
Hommes	39,4	32,7	p=0,619	
Femmes	22,2	25,7	p=0,49	
Bili totale	7,9	8,5	p=0,658	8
Africains	8,93	9	p=0,982	
Non Africains	7,04	6,6	p=0,776	
Hommes	8,4	8	p=0,802	
Femmes	7,5	8	p=0,727	
TP	102,9	97,8	p=0,522	100,1%
Africains	97,25	100,4	p=0,419	
Non Africains	108	99,7	p=0,177	
Hommes	101,6	98,2	p=0,388	
Femmes	104	105	p=0,943	
Fibroscan (kPa)	5,18	5,58	p=0,476	5,24
Africains	5,47	5,82	p=0,727	
Non Africains	4,92	5,34	p=0,459	
Hommes	5,60	5,66	p=0,943	
Femmes	4,82	5,5	p=0,123	

Tableau 10 : Données cliniques et paracliniques comparées des patients avec et sans anomalies des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale

STATUT VHB PATIENTS SANS ANOMALIE n=68



p=0,305

STATUT VHB PATIENTS AVEC 1 ANOMALIE n=13

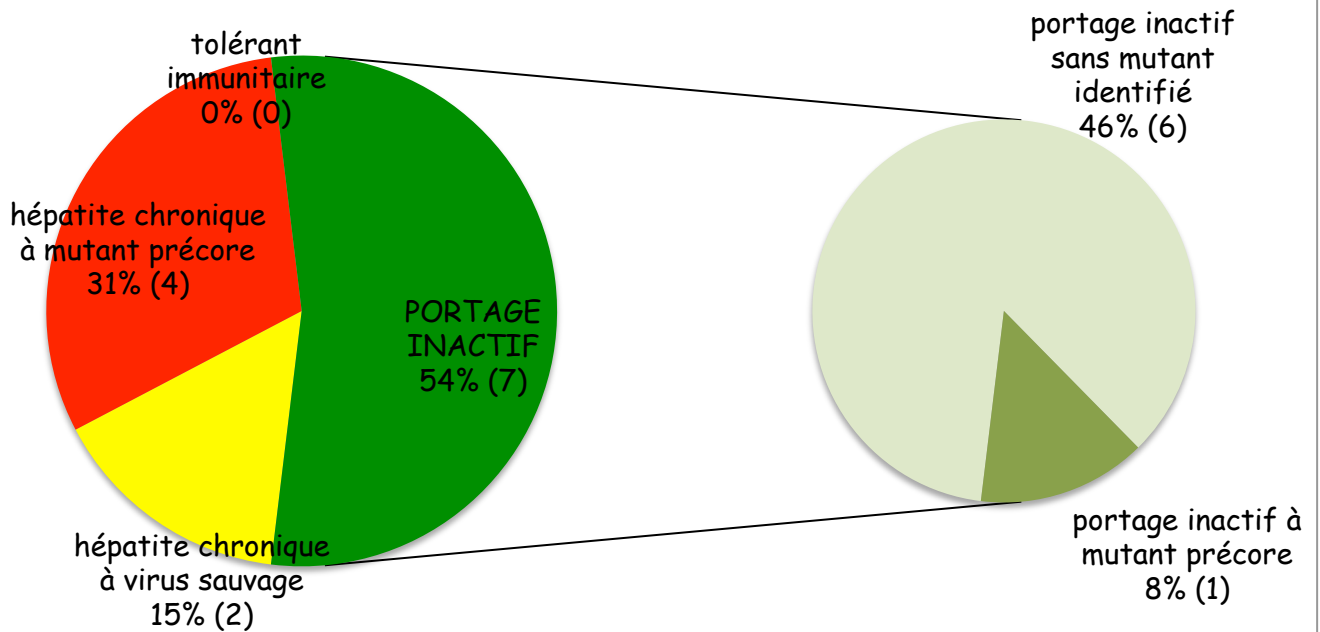


Figure 29 : Caractéristiques virologiques des patients avec et sans anomalies des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale de la population étudiée

D) DISCUSSION

1) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de cette population de patients VHB chronique naïve de tout traitement révèlent un profil « pur » pour l'analyse rénale souhaitée. Effectivement cette population est jeune, sans antécédent médical surajouté en particulier sans facteur d'interférence potentielle avec l'analyse de la fonction rénale : ainsi, seuls 9 patients (11%) présentent un antécédent connu d'HTA et 3 (3,7%) présentent des antécédents classés comme à risque de néphropathie (1 diabétique de type II, 1 diabète gestationnel et une maladie de Cushing). Il est très important de noter l'absence, dans notre recueil de données, de prise répétée de médicaments néphrotoxiques notamment d'AINS au long cours, de cotrimoxazole, ou d'antécédents de chimiothérapies néphrotoxiques.

Aucune différence n'est retrouvée entre les patients africains et non africains que ce soit en termes de DFG, de charge virale, de concentration en vitamine D ou de toute donnée clinique relevée. Seule la pression artérielle diastolique au premier examen est statistiquement plus élevée sans explication évidente chez les patients africains tout en restant dans les deux groupes dans les limites de la normale. Par contre les patients africains sont plus jeunes que les patients non africains, ce qui est classique lors d'études portant sur le VHB, en lien avec le mode de contamination différent essentiellement de façon verticale dans la période périnatale.

Enfin, certaines équipes suggèrent dans leurs travaux une prévalence plus élevée du déficit en vitamine D dans les populations africaines (femmes et hommes) expliquée par une aptitude moindre des cellules cutanées à synthétiser la vitamine D₃, par action inhibitrice locale de la mélanine (295). Ces résultats ne sont pas confirmés dans ce travail.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des hommes et des femmes de notre population sont également similaires en dehors de l'âge. Effectivement les hommes

de notre population sont significativement plus jeunes que les femmes en raison d'une prépondérance dans ce groupe de patients africains (25/38 soit 68%).

La prévalence supérieure de femmes dans le groupe de patients non africains pourrait quant à elle trouver son explication dans l'efficacité du dépistage systématique de l'Ag HBs au 6^{ème} mois de grossesse en France.

Le statut virologique des patients a été défini suivant les recommandations de l'EASL (73). Le portage inactif, statut largement prédominant dans cette population naïve est défini par une charge virale inférieure à 20000 UI/mL avec une valeur d'ALAT normal et un Ag HBe négatif pendant un suivi d'au moins un an. Le score de fibrose chez ces patients était en moyenne de 5,24 kPa (2,3-9,4) évalué par fibroscan. Les quelques patients non au stade portage inactif, subissaient une PBH pour décider ou non de l'indication thérapeutique. Le stade de portage inactif était, comme classiquement, parfois difficile à distinguer d'une hépatite chronique à mutant précore avec une charge virale faible mais fluctuante, parfois inférieure à 2000 UI/ml et un taux d'ALAT fluctuant de façon minime. Il a été suggéré récemment que cette différenciation était peut-être illusoire, 30% des patients à ALAT normale et un score de Fibroscan inférieure à 5 kPa pouvant avoir à la biopsie des lésions inflammatoires ou de fibrose significatives (296), renforçant le rôle de la biopsie hépatique.

La recherche par biologie moléculaire de mutation du core ou précore ne permet pas non plus de classer parfaitement les patients. Cette recherche a été systématiquement réalisée chez nos patients anti-HBe+, retrouvant une proportion de « porteurs inactifs » avec mutation précore de 17%. Cette recherche n'a pas été faite chez les patients Ag Hbe+ mais un travail récent montre bien que chez ces patients aussi, une proportion variable en fonction des génotypes est porteuse d'une mutation du core ou précore (86).

La population étudiée est également homogène au niveau virologique quelque soit la race et le sexe.

2) Prévalence de la tubulopathie proximale infraclinique

Aucun patient de la population étudiée ne présente de tubulopathie proximale infraclinique définie par l'association de deux marqueurs de dysfonction tubulaire proximale selon les critères proposés par la majorité des études (276,280,297,298) publiées sur le dépistage de cette pathologie.

3) Marqueurs de dysfonction tubulaire proximale

Treize patients (16%) présentent au moins un marqueur de dysfonction tubulaire proximale.

La comparaison des données clinico-biologiques étudiées chez les patients ayant un marqueur d'atteinte tubulaire proximale avec ceux n'en présentant aucun, n'objective aucune différence significative si ce n'est une pression artérielle, au premier examen, significativement supérieure mais tout en restant dans les deux groupes dans les limites de la normale. L'analyse des statuts VHB de ces malades n'amène également aucune différence significative même si il semble exister une tendance à une moindre proportion de porteurs chroniques inactifs dans le groupe de patients avec une anomalie par rapport à ceux sans anomalie (54% vs 75% p=0,177)

a) Limites statistiques

La population a été divisée en deux groupes (avec ou sans anomalie) et de nombreuses comparaisons ont été effectuées selon des critères successifs sans correction du risque statistique. La multiplication des comparaisons augmente le risque d'erreurs. Les résultats non significatifs majoritaires ne sont pas contestables, cependant pour les résultats significatifs, peu nombreux dans notre étude, la valeur calculée du p est sans doute optimiste.

De plus l'échantillon reste de petite taille puisque seulement 81 patients ont été inclus à ce jour, amenant la comparaison d'un groupe de 13 patients avec 1 anomalie avec un groupe de 68 patients sans anomalie, diminuant ainsi la puissance de l'étude.

Ce projet s'intégrant dans le projet multicentrique HBV secure examinant de façon prospective la prévalence et l'incidence de la tubulopathie proximale infraclinique chez des patients VHB chroniques traités par ténofovir ou entécavir en comparaison

avec une population contrôle naïve non traitée, ces limites seront levées avec les résultats de ce projet.

b) Anomalie de l'Excrétion Fractionnelle de l'Acide Urique (EFAU)

Quatre patients souffrent d'une fuite minime d'acide urique urinaire avec une excrétion fractionnelle de l'acide urique juste au dessus de la limite supérieure de la normale (cf tableau 8). Les concentrations sanguines d'acide-urique sont également à la limite inférieure de la normale sans prise de médicament hypouricémiant. Il est difficile de conclure sur de telles données à un réel trouble de la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique débutant. Un manque de spécificité du test utilisé potentialisé par une variabilité inhérente à la qualité du prélèvement urinaire semble plus vraisemblable. Ainsi, dans l'étude pilote que nous avons menée sur les dysfonctions tubulaires proximales chez les patients HBV traités par différents analogues (299), 5 malades qui souffraient d'une tubulopathie proximale infraclinique secondaire à l'adéfovir avaient des taux d'excrétion fractionnelle de l'acide urique nettement pathologiques oscillant entre 20% et 80%. Seul le suivi répété de ces anomalies prévu dans l'étude HBV secure pourra nous orienter vers la réalité d'un trouble de la réabsorption tubulaire de l'acide urique chez ces 4 patients.

c) Anomalie de la beta-2-microglobuline urinaire

Il a été identifié chez un malade un niveau très élevé de bêta-2-microglobuline urinaire supérieur aux deux seuils décrits dans la littérature pour l'exploration d'anomalies de la fonction tubulaire proximale (300,301). Il s'agit d'un homme africain de 34 ans souffrant d'une hépatite B chronique active à mutant précore ayant débuté un traitement par ténofovir le jour de l'inclusion après réalisation du bilan biologique sanguin et urinaire complet. Sa beta-2-microglobulinurie est à plus de trois fois la normale à 1,79mg/L avec un rapport beta-2 U/créat-U =989 µg/g.

Sa charge virale est de 5,87 log, son EFAU n'a pas été calculée en raison de l'absence de dosage de l'uricémie, son TmPi/DFG est normal à 1,13 et sa cystatinurie est normale à 110 µg avec un rapport Cystatine U/créat U à 6 µg/mmol/L.

La bandelette urinaire n'objectivait pas de glycosurie mais juste quelques traces de protéines et un pH urinaire à 6.

La beta-2-microglobuline tout comme la cystatine C sont considérées comme des protéines de bas poids moléculaire utilisées comme outils d'évaluation de la fonction tubulaire proximale. En effet ces protéines de moins de 40 kDa (béta-2-microglobuline= 11,8 kDa et cystatine C= 13,3 kDa) sont filtrées librement par le glomérule avant d'être réabsorbées à plus de 95% au niveau du tubule proximal. Cette réabsorption est réalisée par le biais d'une endocytose non spécifique de la protéine permettant une internalisation avant une protéolyse lysosomale. La présence d'une concentration urinaire anormale de ces protéines de bas poids moléculaire peut être secondaire soit à une fuite rénale en lien avec une atteinte du tubule proximal, soit à un niveau excessif circulant sanguin. Au vu de la normalité de la concentration urinaire de cystatine C et de la normalité de tous les autres marqueurs de la fonction tubulaire proximale utilisés, il est probable qu'il s'agisse chez ce patient d'une augmentation de la beta-2-microglobuline circulante qui explique les valeurs retrouvées ; des explorations complémentaires sont en cours pour confirmer cette hypothèse.

d) Anomalie de la réabsorption maximale du phosphate

Après supplémentation en vitamine D adaptée, 8 malades ont été identifiés comme souffrant d'un trouble de la réabsorption tubulaire proximale de phosphore par le calcul de la réabsorption maximale du phosphore en fonction du débit de filtration glomérulaire selon le diagramme de Bijvoet (302) (cf tableau 9).

1 seul malade souffre à la fois d'une hypophosphatémie à moins de 0,8 mmol/L et d'un trouble de la réabsorption du phosphore pouvant suggérer un retentissement systémique de cette fuite rénale.

Il est important de noter la normalité des dosages de PTH chez l'ensemble de ces malades, éliminant un biais d'interprétation de la réabsorption du phosphore.

Cet outil d'évaluation est-il adapté ?

Depuis les années 1970, la réabsorption proximale maximale du phosphore ou TmPi/DFG a été utilisée pour étudier le métabolisme phosphaté et en particulier l'excrétion tubulaire de phosphate que ce soit dans le cas de pathologies rénales tubulaires ou de pathologies osseuses. De nombreuses études ont confirmé la précision de cet outil simple par rapport aux techniques lourdes de référence réalisées en laboratoire de physiologie rénale. Il n'existe pas à notre connaissance de véritable étude de sensibilité et/ou de spécificité de cet outil pour la détection de fuite rénale de phosphore car il a jusqu'à présent été essentiellement utilisé comme outil de dépistage, et seuls les patients qui présentaient une anomalie subissaient les lourdes explorations physiologiques rénales de confirmation.

Dans notre étude la normalisation du TmPi/DFG chez 4 malades sur les 12 initiaux qui présentaient un taux inférieur à 0,8 avant supplémentation adéquate en vitamine D est en faveur de la pertinence de ce test de dépistage. En effet la supplémentation vitaminique augmente l'absorption intestinale de phosphore et diminue la concentration de PTH circulante, libérant le rétrocontrôle négatif de la PTH sur le récepteur NaPi-IIa au niveau des cellules tubulaires proximales, et augmente donc la réabsorption tubulaire proximale de phosphate.

Quelles peuvent être les causes de ces anomalies du TmPi/DFG?

Les facteurs qui influencent la réabsorption rénale de phosphore sont résumées dans le tableau ci dessous (tableau 11) .

Facteurs qui diminuent la réabsorption rénale du phosphate	Facteurs qui augmentent la réabsorption rénale du phosphore
Régime riche en phosphore	Régime pauvre en phosphore
Acidose respiratoire, alcalose métabolique	Alcalose respiratoire, acidose métabolique
PTH, PTHrp, EGF, 1,25-OHD3, glucocorticoïdes	GH, IGF1, T3, Insuline
Diurétiques	
Phosphatonines	
Tubulopathies proximale innées ou acquises	

Tableau 11 : Facteurs influençant la réabsorption rénale de phosphate (303)

La normalité des concentrations de vitamine D et de PTH élimine une cause hormonale à ces anomalies. Aucun patient ne recevait de traitement diurétique, et même

si le métabolisme acido-basique n'a pas été directement étudié dans cette population, le profil clinique de ces patients jeunes sans antécédent ni traitement suggère qu'ils ne souffraient pas lors des prélèvements sanguins et urinaires d'acidose respiratoire ou d'alcalose métabolique.

Par contre un ensemble de données préanalytiques peuvent limiter nos résultats et gêner l'interprétation des valeurs des $TmPi/DFG$.

Tout d'abord la qualité du prélèvement sanguin est importante ; les globules rouges étant très riches en anions phosphates, la moindre hémolyse peut interférer dans l'analyse de la phosphatémie et par conséquent dans l'analyse du $TmPi/DFG$. De plus, la phosphaturie reflète directement les variations des apports alimentaires en phosphore ce qui est très difficile à évaluer en consultation de routine. Enfin il a été mis en évidence depuis longtemps qu'à la fois la phosphatémie et la réabsorption rénale de phosphore suivaient un rythme circadien avec une phosphatémie et un $TmPi/DFG$ minimaux à 11h (304) (figure 30). Malheureusement, pour des raisons organisationnelles, tous les prélèvements sanguins et urinaires de nos patients n'ont pas pu être réalisés à 8h du matin et un grand nombre d'entre eux a justement eu lieu en fin de matinée entraînant peut être une surestimation du nombre de patients avec une anomalie du $TmPi/DFG$.

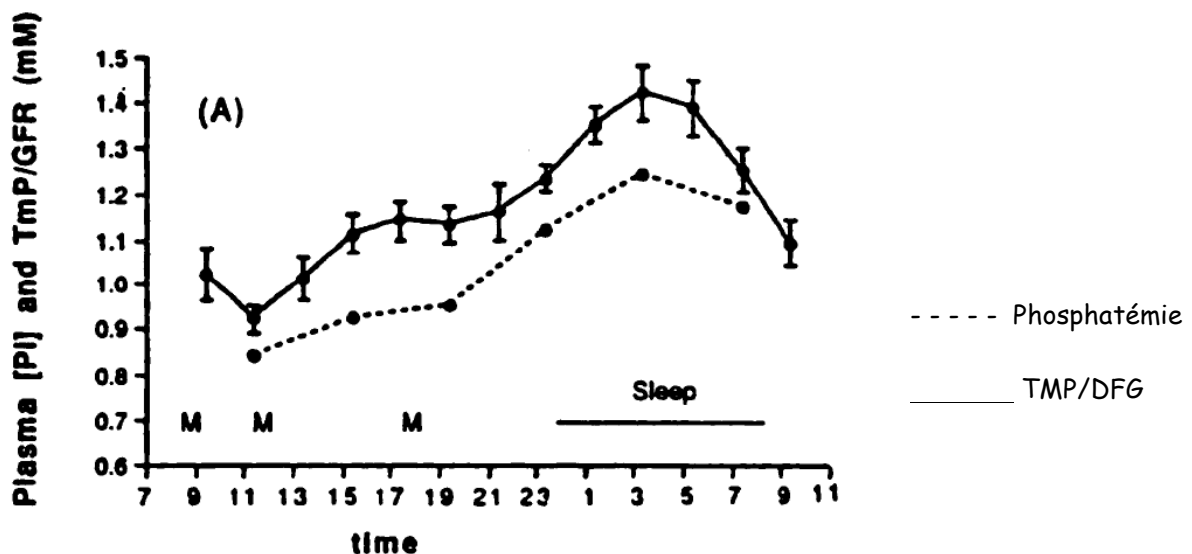


Figure 30: Rythme nyctéméral de la phosphatémie et du $TmPi/DFG$ (304)

Ces anomalies du TmPi/DFG sont-elles en lien avec l'infection par le VHB ?

La prévalence d'anomalies du TmPi/DFG (9,8%) dans notre population de patients VHB naïfs de tout traitement est non négligeable. Il n'existe pas d'étude de prévalence du TmPi/DFG en population générale et l'absence de population témoin appariée ne nous permet pas d'établir un lien direct de ces anomalies avec l'infection par le VHB.

4) Atteinte tubulaire proximale liée au VHB dans la littérature

L'hypothèse d'une atteinte rénale liée directement au VHB a été soulevée dans des travaux in vitro qui montrait à la fois la présence de VHB avec une activité de réplication et de transcription au niveau des cellules tubulaires proximales de patients infectés par le VHB mais aussi un potentiel apoptotique du sérum de patients infectés sur des cultures de cellules tubulaires (292).

Nos résultats ne confortent pas ceux de l'analyse rétrospective de l'atteinte rénale dans les bras placebo provenant de deux essais cliniques pivots sur l'adéfovir (305). La population contrôle de cette étude qui recevait le placebo présentait dans 30% des cas une hématurie microscopique, dans 8% des cas une glycosurie à la bandelette et dans 28% des cas une protéinurie à plus d'une croix suggérant une potentielle atteinte rénale tubulaire propre au VHB. Cependant les marqueurs utilisés (hématurie microscopique, glycosurie et protéinurie à la BU) sont bien peu spécifiques. De plus, et contrairement au profil de notre population constituée à 75% de porteurs inactifs, celui des patients de cette étude comprenait majoritairement des patients avec indication thérapeutique, soit avec un âge plus élevé et donc plus à risque de pathologie rénale, 45 ans en moyenne, une charge virale moyenne élevée à 7,02 log et une activité biochimique importante avec des ALAT à plus de deux fois la normale. Enfin, 2% seulement de leurs patients étaient d'origine africaine. L'étude de Mauss et al. (291) a pu retrouver une amélioration du DFG chez les patients traités y compris par adéfovir, résultats non

confirmés par Van Boemmel et al dans les études pivots sur le ténofovir (306). Quant à l'étude de Gane (73,307) qui concluait à une amélioration de la fonction rénale des patients traités par Telbivudine, il s'agissait essentiellement de patients cirrhotiques dont la prévention des décompensations hépatico-rénales était obtenue à l'aide du traitement par inhibiteurs nucléosidiques.

5) Atteinte tubulaire proximale chez les patients traités : données de la littérature

Récemment une équipe américaine a démontré une incidence de tubulopathie proximale de 15% chez des patients HBV chroniques traités par de l'adéfovir ou du ténofovir. La tubulopathie était définie par au moins 3 critères parmi lesquels une hypophosphatémie, une hypouricémie, une augmentation de la créatinine, une protéinurie ou une glycosurie. Il s'agissait de critères de détection plus tardive que ceux utilisés dans notre étude. Il n'était pas étonnant ainsi que tous les malades identifiés atteints de tubulopathie avaient une anomalie de la réabsorption tubulaire du phosphate; 6 sur 7 (85%) d'entre eux avaient une bêta-2-microglobuline urinaire augmentée et une valeur de phosphatonine FGF23 diminuée en réponse adéquate à la perte rénale de phosphore. Les valeurs de phosphatase alcaline augmentaient parallèlement à l'importance de l'hypophosphatémie suggérant un remodelage osseux infraclinique.

Lampertico et al publiait en 2010 (308) les résultats du suivi de 737 patients mono-infectés par le VHB et traités par ténofovir. 8% d'entre eux souffraient à la fin du suivi d'une hypophosphorémie, 37% d'entre eux avaient un trouble de la réabsorption tubulaire proximale du phosphore marqué par un TmPi/DFG inférieur à 0,7 alors que seulement 3% d'entre eux avaient une augmentation significative de la créatinine de plus de 4 micromol/L. Malheureusement le statut vitaminique D de ces patients n'était pas connu, et aucun marqueur direct ou indirect de renouvellement osseux n'était détaillé.

Notre étude pilote (299) retrouvait une tubulopathie proximale infraclinique définie par une EFAU supérieure à 10% et un TmPi/DFG inférieur à 0,8 chez 25% des malades monoinfectés VHB et ce quelque soit la nature de l'analogue utilisé.

6) Déficit en Vitamine D et conséquences osseuses

Si l'on prend les valeurs recommandées récemment par le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (309), 28% des patients de la population étudiée souffre d'une carence en 25-OH-vitamine D₃ (<10ng/ml) et 66% d'entre eux souffrent d'une insuffisance (entre 10 et 30 ng/mL). Ainsi 94% de nos patients VHB présentent au moins une insuffisance vitaminique et 27% ont un taux inférieur à 10 ng/mL. Même si nous ne pouvons pas conclure à un déficit plus sévère chez les patients VHB en dehors de la cirrhose que dans la population générale, il est intéressant de noter que les chiffres observés en population générale affleurent plutôt les 75% pour l'insuffisance et 14% pour la carence (<12 ng/mL) qui représente la valeur la plus basse (< 2 SD) d'une population adulte normale mesurée en hiver avec la même méthode (RIA Incstar) (310).

Les taux de PTH sont parfaitement corrélés au déficit vitaminique. Un seul patient a un taux à la limite supérieure des normes du laboratoire et est discuté ultérieurement. Schématiquement et comme dans la littérature, la PTH est en plateau stable (environ 35 pg/ml) tant que la 25 OHD3 est supérieure à 30 ng/mL puis augmente progressivement pour atteindre la limite supérieure du laboratoire quand la vitamine D est effondrée (310).

La production de vitamine D est en lien direct avec la fonction hépatique et des déficits en vitamine D circulante ont été associés à diverses pathologies hépatiques, principalement les maladies auto-immunes et l'hépatite C. De plus il a déjà été montré une augmentation des taux de réponse virologique soutenue des malades hépatite C génotype 1, 2 et 3 traités par une bithérapie peg-interferon-ribavirine et vitamine D (311,312) même si ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres populations.

La littérature sur les liens entre hépatite B chronique et vitamine D est peu florissante. Dans cette étude 94% de nos patients ont au moins une insuffisance et 27%, ce qui paraît supérieure à l'étude de Chapuy et al (310) dans la population générale. Cependant, des abstracts récents, incluant des populations contrôles appariées n'ont pas identifié de lien direct entre l'hépatite B chronique (quelque soit son statut virologique) et un déficit en vitamine D. L'équipe du King's College de Londres, dans une cohorte

prospective de 300 malades traités par Ténofovir ou Entécavir non cirrhotiques (313), avait une prévalence de 81% de déficit en vitamine D avec un seuil à 21,2 ng/mL comparable à une population contrôle non infectée. L'efficacité du traitement antiviral n'était pas suivie à un an d'une amélioration spontanée des valeurs circulantes de 25-OH-vitamine D, suggérant fortement une absence de lien direct entre l'hépatite B elle-même et cette prévalence importante de déficit.

Une population contrôle appariée non infectée serait utile dans cette étude pour identifier un lien possible entre le virus de l'hépatite B et une carence en vitamine D profonde dans cette population jeune. Nos chiffres semblent clairement plus élevés que ceux des cohortes américaines (314,315) et françaises (310) objectivent une prévalence du déficit en vitamine D variable dans la population générale entre 45 et 80% avec une prévalence majorée chez les personnes âgées, les obèses, diabétiques ainsi que les défaillants d'organes. Des données dans une population jeune non infectée par le VHB nous manque clairement.

Le lien théorique entre une atteinte hépatique et un défaut de synthèse de la vitamine D est probable au vu du cycle de synthèse hépatique de la vitamine D, cependant la population VHB de notre étude est une population naïve de tout traitement où seuls 7 patients sur les 81 inclus présentent une activité biochimique ou histologique débutante nécessitant l'introduction d'un traitement par inhibiteur nucléot(s)idique ; il est donc peu probable que le degré d'atteinte hépatique soit responsable ici directement de ce déficit en vitamine D présent chez 95% de nos patients. Ainsi, plusieurs études récentes prônent plus un lien physiopathologique du déficit en vitamine D circulante avec la gravité de la fonction hépatique, qu'avec l'étiologie de l'atteinte hépatique (317,318).

Les conséquences de ce déficit en vitamine D circulante dans une population jeune souffrant d'hépatite B chronique restent inconnues.

Au niveau hépatique, des modèles in vitro sur cultures cellulaires d'hépatocytes et des modèles in-vivo murins montrent un effet anti-fibrotique hépatique en inhibant notamment certains types de métalloprotéases dont la surexpression relative en cas de déficit en vitamine D pourrait accélérer la progression de la maladie hépatique vers la

cirrhose et ses complications. Le blocage des récepteurs à la vitamine D par des sh-RNA dans un modèle de rats cirrhotiques induit par la thiocetamide entraîne une diminution de l'activité de la cyclin D1 et de la production de collagène $\alpha 1$ spécifique. Un traitement par de la 1,25(OH)₂-vitamine-D3 réduit l'ensemble des scores de fibrose (319).

Au niveau du métabolisme osseux, la vitamine D par son métabolite actif la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit a pour conséquence une pathologie osseuse caractérisée par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte (320). Il est admis qu'il existe des déficits en vitamine D non accompagnés de rachitisme ou d'ostéomalacie. La diminution de l'absorption intestinale du calcium induit une élévation de la concentration de l'hormone parathyroïdienne qui stimule le remodelage osseux et à long terme contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux, en particulier chez la femme ménopausée ou le sujet âgé. L'hypothèse d'une atteinte osseuse plus précoce et supérieure chez les patients atteints d'hépatite B chronique commence à être soulevée en particulier dans le cadre d'une éventuelle atteinte tubulaire proximale avec perte de phosphore notamment chez les patients traités par ténofovir. Une étude récente présentée à l'AASLD identifie une baisse de la densité minérale osseuse dans des zones pathologiques selon le standard OMS après un an de suivi chez des patients VHB chroniques qu'ils soient ou non traités par du Ténofovir. En analyse uni ou multi variée, le traitement n'apparaît d'ailleurs pas comme un facteur de risque d'ostéopénie, contrairement au déficit en vitamine D circulante dont la prévalence était majeure dans cette population et ce quelle que soit l'ethnie ou le sexe d'appartenance. Il faut nuancer les résultats de cette étude par le fait qu' aussi bien dans le bras traité ténofovir que dans le bras contrôle non traité au moment de l'investigation, certains patients avaient déjà reçu des analogues de première génération. Il faut attendre la publication intégrale de ces résultats pour conclure. Dans notre travail, nous n'avons malheureusement pas pu réaliser systématiquement une ostéodensitométrie osseuse pour des problèmes de coût (mesures non prévues en longitudinal dans l'étude HBV secure du fait de la nécessité d'un contrôle strict avec

standardisation et contrôle de qualité externe régulier des appareils par fantôme pour assurer la fiabilité des mesures sur 30 centres).

Cependant les marqueurs indirects de résorption osseuse sont rassurants : seuls 2 patients ont une valeur de PTH 1-84 supérieure à la norme supérieure de notre laboratoire (60ng/mL). Il s'agit d'un homme de 45 ans et d'une femme de 39 ans avec des concentrations en vitamine D circulante respectivement à 13,8 et 19,3 ng/mL. Ces 2 patients ont un rapport calciurie/créatininurie < 0,51 mmol/mmol ainsi qu'une valeur de phosphatase alcaline sanguine normale peu en faveur d'un hyper-remodelage osseux. Parallèlement une seule patiente de notre population présente une hypercalciurie avec un rapport calciurie/créatininurie à 0,59 mmol/mmol. Cette patiente de 69 ans souffre d'une hépatite B chronique naïve de tout traitement avec un profil de tolérance immunitaire et son bilan biologique orienté vers un tableau typique d'ostéoporose liée à l'âge puisque sa concentration en vitamine D circulante (6,65 ng/mL) ainsi que sa valeur de PTH (4,8 pg/mL) sont effondrées.

E) CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'originalité de cette étude est de montrer pour la première fois de façon prospective et consécutive dans une population VHB naïve de tout traitement la faible probabilité d'atteinte rénale tubulaire proximale infraclinique, préexistante à tout traitement antiviral et donc potentiellement liée au VHB, cette atteinte étant définie par la présence d'au moins deux marqueurs pertinents positifs sur les cinq étudiés. Ces résultats obtenus dans une population, de 81 patients, considérée comme « pure » d'un point de vue rénal avec en particulier peu de facteurs confondants d'atteinte rénale sont contributifs. Nous avons volontairement utilisé pour conforter nos résultats deux types de marqueurs :

- soit des marqueurs de dépistage simples reproductifs peu coûteux mais nécessitant un respect soigneux de la phase préanalytique (TmPi/DFG et EFAU, jeûne, recueil du deuxième jet urinaire, et pour le TmPi/DFG correction de l'hypovitaminose D). Ces marqueurs pourraient servir au dépistage de masse mais sont peu spécifiques.
- soit des marqueurs sophistiqués, coûteux, dont le dosage n'est pas standardisé (cystatine) et qui nécessitent également des précautions préanalytiques. Ils sont plus sensibles et plus spécifiques.

La probabilité d'atteinte rénale tubulaire infraclinique dans cette population naïve VHB semble faible mais il n'est pas possible d'affirmer à 100% son absence, Treize de nos patients (16%) possédant une anomalie isolée d'un seul marqueur précoce de dysfonction tubulaire proximale. Après discussion de chaque anomalie, nous avons conclu : à une fuite mineure de l'acide urique urinaire (EFAU entre 10 et 12%), à un TmPi/DFG très modestement altéré en moyenne à 0,7 sauf pour un patient. Le caractère non significatif doit être validé par le suivi prévu ; l'absence d'anomalie de la cystatinurie et de la bêta 2 microglobulinurie très spécifiques sont en faveur de faux

positifs principalement liés aux difficultés de dosage préanalytique de l'EFAU et du TmPi/DFG.

Enfin, nos résultats observés dans une population n'ayant majoritairement pas d'indication thérapeutique et constituée à 75% de porteurs inactifs n'excluent pas l'absence d'atteinte rénale tubulaire infraclinique chez les patients naïfs ayant une indication de traitement, souvent plus âgés et plus virémiques. Ces données seront alimentées par l'analyse des patients naïfs au moment de leur inclusion dans les bras entécavir et ténofovir de l'étude HBVsecure,

L'étude présentée ici s'intègre en effet dans le projet multicentrique HBV secure examinant de façon prospective la prévalence et l'incidence de la tubulopathie proximale infraclinique chez des patients VHB chroniques traités par ténofovir ou entécavir en comparaison avec une population contrôle naïve non traitée. Si la toxicité rénale du ténofovir chez le patient VIH n'est plus à démontrer la toxicité tubulaire des analogues chez le patient mono-infecté VHB souffrant généralement de moins de comorbidités rénales reste à approfondir. Toutes les études déjà réalisées sont des études transversales rétrospectives basées sur le DFG et la phosphatémie et pour la plupart n'utilisant pas ou un seul marqueur précoce de dépistage de la fonction tubulaire.

Cette insuffisance de la littérature réaffirme la pertinence scientifique du projet HBV secure (design en annexe) qui peut répondre aux interrogations de la communauté scientifique quant à la prévalence et l'incidence (observées sur 3 ans) de l'atteinte rénale tubulaire proximale éventuelle des traitements de l'hépatite B en mono-infection et de leurs conséquences osseuses éventuelles (par estimation prévue de la calciurie/créatininurie et par dosage des marqueurs de résorption et de construction osseuse). L'originalité de cette étude, rappelons-le, est son caractère prospectif, l'existence d'une population contrôle naïve de tout traitement et la prescription des deux analogues les plus utilisés en France.

La maîtrise du dépistage précoce de l'atteinte tubulaire proximale chez les patients traités, et si possible à l'aide d'outils simples et peu coûteux (EFAU et TmPi/DFG) pourrait autoriser la prescription d'analogues potentiellement toxiques sur le

plan rénal dans les populations à haut risque (greffés, insuffisants rénaux) ou à moyen risque (diabétiques, hypertendus, sujets âgés) en toute sécurité.

Enfin, l'intérêt d'une population contrôle appariée sans hépatite B bénéficiant de marqueurs précoces d'atteinte tubulaire proximale et d'un dosage de vitamine D pourrait être suggéré afin d'approfondir la réponse à deux questions :

- d'une part sur la prévalence de la carence en vitamine D dans une population générale témoin appariée et ses éventuelles conséquences,
- d'autre part un calcul de sensibilité et de spécificité des outils de dépistage précoce de tubulopathie proximale infraclinique utilisés chez les naïfs mais aussi chez l'ensemble des patients traités du projet HBV secure.

ANNEXE

HBV SECURE CONCEPT SHEET	
Protocol Title: ASSESSMENT AND MONITORING OF RENAL PROXIMAL TUBULAR TOLERANCE OF NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE ANALOGUES USING EARLY SCREENING TOOLS IN PATIENTS CHRONICALLY MONO-INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS HBVSECURE	
Country: FRANCE	
Sponsor-Investigator(s): Dr V Loustaud-Ratti, Federation of Hepatology Pr M Essig, Nephrology department CHRU Limoges FRANCE	
Study type: <input checked="" type="checkbox"/> Interventional .. Within-Label .. Off-Label .. Non-Interventional .. Single Investigator <input checked="" type="checkbox"/> Network of InvestigatorS	
Study Phase: .. Phase I .. Phase II .. Phase III Phase IV <input checked="" type="checkbox"/>	
Study Design <input checked="" type="checkbox"/> Open-Label .. Randomized .. Double-Blind .. Single-Blind .. Crossover .. Parallel .. <i>Other (specify):</i> Phase IV biomedical research: multicenter prospective descriptive study	

Study Rationale

Research hypothesis

Nucleotide analogues are associated in the long term with the risk of proximal tubular nephropathy (PT) with loss of phosphate, and, when compensatory mechanisms are overwhelmed, with osteopenia or osteoporosis. This toxicity has been particularly documented for tenofovir (TDF) in HIV disease, but its prevalence varies widely in the literature and is mainly associated with comorbidities [age, weight, diabetes, other nephrotoxic drugs (DDI, protease inhibitors), impaired renal function prior]: on average this prevalence is 0.39% after 48 weeks (Moreno S, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 42 :385-6) with exceptional cases of Fanconi syndrome described (Karras A, *Clin Inf Dis* 2003, 36:1070-4). In HBV mono-infection after 60 months of treatment with TDF, a 11% decrease of creatinine clearance (CreatCl) is observed (Van Boemmel, *Abstract 221*, AASLD 2009). A single study showed a significant increase in creatinine level with entecavir (ETV) therapy (0,2mg/L in 11% of the patients), a second-generation nucleoside, hitherto not described as nephrotoxic (EASL 2010, Abstr 1007). Furthermore, if the direct renal toxic effect characteristic of HIV in the kidney is well known, the role of HBV is less clear. During the proliferative glomerulonephritis membranoproliferative associated with HBV, genome sequences of HBV were detected in the nucleus and cytoplasm of tubular cells (Kar Neng L, *Kidney International*,1996,50:1 965-1977; Wang NS, *World J Gastroenterol*. 2005;11:712-6). The prevalence of renal abnormalities in untreated patients infected with HBV was: 30% of hematuria, glycosuria 8%, 10% of hypophosphatemia (Izzedine H, *Kidney Intern* 2004, 66:1153-58). Lastly, Mauss et al (EASL 2010, Abstr 727) observed in untreated patients a decrease of -2.25 ml / min GFR significantly higher than in patients matched for renal risk factors and treated with lamivudine or adefovir dipivoxil. Thus, HBV treatment appears to have a renal protective effect.

The monitoring tools recommended by the RCP, CreatCl and plasma phosphorus level are late markers of tubular damage. Cystatinuria signs an impaired metabolism of this protein physiologically completely degraded in the proximal tubule. However, the assay is not standardized, is done in selected centers and is costly (Dieterle F, *Nat Biotechnol*. 2010;28:463-9). The threshold of phosphate tubular reabsorption (TmPi / GFR) and the fractional excretion of uric acid (EFAU) are inexpensive and standardized early screening tools.

In our experience (Essig et al. J Acquire Immune Deficiency Syndr. 2007;46:256-8) in HIV patients under TDF, 32% of patients had a $TmPi / GFR$ (estimated by the Bijvoet normogram) lower than 0.8 mmol / L whereas phosphate was still normal. Of the 11 patients suspected of true renal toxicity of TDF, 6 had osteopenia, suggesting a mechanism of compensation of the renal phosphate loss by the bone. A prospective study using this approach complemented by a measure of the fractional excretion of uric acid (FEUA), is currently underway in HIV-infected patients at Bichat hospital (unpublished data so far). Among 120 patients treated by TDF, changes in the transport of phosphate and uric acid were 30 and 37%, respectively, whereas among naïve patients, only 10% had an abnormal transport of phosphate and none had an abnormal transport of uric acid. However, the long-term evolution of this subclinical tubular involvement in HBV mono-infection is not known. Monitoring will identify whether these alterations remain stable over time or worsen, possibly leading to a more advanced stage of toxicity according to conventional criteria (decreased of GFR, hypophosphatemia, bone impact estimated by urinary calcium). This study of a patient population less subject to confounding factors of renal toxicity than HIV patients will gain a better understanding of the real potential renal toxicity of TDF and ETV.

Aim of the study

To prospectively study over a period of two years, in a cohort of HBV-mono-infected patients treated with TDF or ETV in first or second line, the prevalence and the evolution of two early markers of proximal tubular damage - $TmPi / GFR$ and FEUA - and their link with changes in GFR, serum phosphate and urinary calcium (as a marker of bone repercussion of renal phosphate loss).

Primary Objective

- To compare at 2 years the prevalence of "subclinical" proximal tubular function abnormalities (defined by a $Tm_{Pi} / GFR < 0,8 \text{mmol/L}$ according to the normogram of Bijvoet and/or a $FEAU > 10\%$) in three groups of patients chronically mono-infected with hepatitis B virus:

* TDF Group: patients starting being treated with TDF at the inclusion in the study, (patients either naive of any anti-HBV treatment or previously treated with anti-HBV drugs excluding TDF).

* ETV Group: patients starting being treated with ETV at the inclusion in the study, (patients naive of any anti-HBV treatment or previously treated with anti-HBV drugs excluding ETV)

* NAIVE Group: treatment-naïve patients who will not a priori receive antiviral drugs during the study period.

Two comparisons will be performed within this primary aim:

2 years prevalence of "subclinical" proximal tubular function abnormalities

- TDF Group versus NAIVE Group

- ETV Group vs NAIVE Group

(patients with proximal tubular function abnormalities at baseline will not be included in this analysis)

Secondary objectives :

1 - To describe at the inclusion in the study, the prevalence of a $Tm_{Pi} / GFR < 0,8 \text{mmol/L}$ and/or a $FEAU > 10\%$ in the three groups of patients.

2 - To describe during the monitoring period of two years the incidence of a $Tm_{Pi} / GFR < 0,8 \text{mmol/L}$ and/or a $FEAU > 10\%$ in the three groups of patients, after exclusion of patients presenting with abnormal tubular function at baseline.

3 - To assess among patients who develop a "subclinical" abnormal proximal tubular function, the proportion of patients who will present impaired GFR and/or hypophosphatemia, increased urinary calcium (suggesting a bone impact) during the study period.

Ancillary studies provided a posteriori

*Study of the association between the main polymorphisms of ABCC2 (c.-24C> T: rs717620; c.1249G> A: rs2273697) and ABCC4 (c.186T> C: rs11568568) genes, with the presence or absence of "subclinical" proximal tubular alterations detected by analysis of TMPI / GFR and EFAU (TDF and ETV groups).

*On urinary biobank, assay of beta 2 microglobulinuria and cystatinuria in patients with impaired TMP / GFR and / or EFAU

*On an annual serum bank: evaluation of bone turnover markers: bone alkaline phosphatase, PINP and CTX

Sample Size Justification

The sample size calculation is based on a power of 80%. The alpha risk used for the calculation has been set at 0.025 for both comparisons are made under the primary objective (or 0.05 for all analysis).

The assumptions of difference in the prevalence of proximal tubular damage are:

- 5% for naïve patients versus 15% in the TDF Group
- 5% for naïve patients versus 15% in the ETV Group

It is therefore necessary to obtain a number of 200 evaluable patients at 2 years per group (naïve Untreated / treated by ETV / treated by TDF).

Based on 30% of non evaluable patients in the non-treated population, escaping the tests provided in the study or having to be treated before the end of the study, and 10% in the treated groups, the number of patients to include is: **260** in the NAÏVE group, **220** in the TENO and **220** in the ENTE groups, .i.e. **700** patients for the overall study.

Study Design

Phase IV biomedical research: multicenter prospective descriptive study

The choice of therapeutic drugs and therapeutic changes will be as recommended by the EASL consensus conference 2009.

A "subclinical" abnormal proximal tubular function (defined by a TmPi / GFR <0.8 mmol / L and / or FEAU > 10%) will not result in change of patients' management during the duration of the study unless they result in hypophosphatemia <0.48 mmol / L or a creatinine clearance <50 ml / min (thus following the recommendations for TDV).

Recruitment of patients in each center will be performed consecutively and will be exhaustive to avoid selection bias.

When the sample size in a group is reached, it will not be possible to recruit other patients in this group

Main Inclusion/Exclusion Criteria

INCLUSION CRITERIA:

Age \geq 18 years

Patients chronically mono-infected with hepatitis B virus

Patients with an indication of TDF or ETV

These patients (treated with TDF or ETV) may be naive or may have been previously treated with:

- * lamivudine, adefovir, interferon, or different combination of these drugs,
- * TDF if treated with ETV from inclusion in the study
- * ETV if treated with TDF from inclusion in the study.

Naive patients who do not indicate a treatment (or do not want) a priori for the duration of the study

Patients with $GFR >= 50$ ml / min / $1,73m^2$ and with no known cause of active renal disease

Patients who have been informed and have given their consent.

EXCLUSION CRITERIA:

-Patients co-infected with HIV, hepatitis C or hepatitis delta viruses

-TDF and ETV-experienced patients if they are treated with TDF and ETV respectively

-Patients with a $GFR < 50$ ml / min / $1,73m^2$ before treatment or with a known cause of active renal disease

-Patients with hepatocellular carcinoma (suspected or diagnosed)

-Participation in another interventional ongoing clinical trial

Secondary exclusion criteria: hypophosphatemia $< 0,48$ mmol/L at baseline

Procedures

At baseline

After 12 hours of overnight fasting

- ♣ Blood sample: phosphate, plasma creatinine (Cpl), uric acid, calcium, 25 OHD3, 1,25 OHD3, PTH,

- ♣ morning urine sample (after having emptied the urine of the night) : urinary creatinine, phosphaturia, urinary uric acid and calcium

- ♣ Urine Test Strip

- ♣ For all patients receiving TDF or ETV: saliva autocollection kit for the study of genetic polymorphisms of renal transporters of TDF and ETV (MRP2 and MRP4. These kits will be stored in an already declared collection (ARS-2008 DC-604)

2) Follow-up

Every 3 months during the 2 years of the study period, according to the rythm of routine monitoring of the patient:

After 12 hours of overnight fasting

- ♣ Blood sample: phosphate, plasma creatinine (Cpl), uric acid,

- ♣ morning urine sample (after having emptied the urine of the night) : urinary creatinine, phosphaturia, urinary uric acid and calcium

- ♣ Urine Test Strip

During the follow-up once a year for the 2 years of the study duration: 25OHD3, PTH

3) At the end of the study: 1.25 OHD3.

4) For centers with a possibility of freezing urine samples at - 80 ° C, we propose to store a urine sample every six months for the retrospective determination of beta 2 microglobulinuria and cystatinuria (the second determination will be conducted only if standardized techniques have been defined) in patients with abnormal TMP /GFR and / or EFAU.

For centers with a possibility of freezing serum samples at - 80 ° C, we propose to store a serum sample for the evaluation of bone turnover markers: bone alkaline phosphatase, PINP and CTX

The TMPI / GFR will be estimated by the Bijvoet diagram from determination of plasma creatinine and phosphate, urinary creatinine and phosphaturia.

The glomerular filtration rate is estimated by the simplified MDRD formula, based on age and plasma creatinine.

The fractional excretion of uric acid (EFAU) will be calculated from determination of plasma creatinine, uric acid, urinary creatinine and urinary uric acid secretion:

$EFAU = (\text{urinary uric acid} * \text{plasma créatinine}) / (\text{plasma uric acid} * \text{urinary creatinine})$

Planned Timeline

Start of the inclusions: from obtaining permits (October 2011)

Duration of the inclusion period: 12 months

Duration of participation of each patient: 2 years

Interim analysis of baseline results: October 2012,

Interim analysis of prevalence of subclinical tubular abnormalities without statistical comparisons: october 2013

Final statistical comparisons: October 2014

Statistics

Statistical analysis will be performed using SAS software V9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Descriptive analysis

Quantitative variables will be described using mean and standard deviation, median and interquartile range.

Qualitative variables will be described using frequencies, percentages and 95% confidence interval.

The prevalence of abnormal proximal tubular function will be calculated at baseline, 12 months and 2 years.

The cumulative incidence of abnormal proximal tubular function during follow up will be calculated using Kaplan Meier method (baseline time will be the delay between date of inclusion into the cohort and occurrence of event or censoring date).

Comparisons

Comparisons of prevalence of abnormal proximal tubular function will be performed using the Chi square or Fisher exact test. Adjusted analysis will be performed using the logistic model allowing taking into account potential confounding factors.

Comparisons of occurrence of abnormal proximal tubular function during follow up between groups will be performed using Log Rank test and Cox model.

Analyses in subgroups on the prevalence of proximal tubular function impairment can be expected in patients treated with ETV or TDF (with previous treatment or no previous treatment). However at this time the power of these subgroups analyses is impossible to estimate due to the impossibility of predicting the distribution of these abnormalities.

Analysis planification :

- 1 - A descriptive analysis at baseline will be performed at the end of inclusion period.
- 2 - An intermediate descriptive analysis will be performed at 12 months of follow-up
- 3 - Final analysis of the main objective will be performed at 2 years.

A p value less than 0,025 will be considered as statistically significant for intermediate and final analyses (ie 0,05 for the overall study)

Further analysis

In this study, it is not expected to observe a difference between the prevalence of "subclinical" proximal tubular function abnormalities in ENTE and TENO groups (15% expected in each group). However, after the description of "subclinical" proximal tubular function abnormalities in each group, a comparison of the prevalence between ENTE and TENO groups could be achieved through a further analysis.

Sample size estimation.

700 patients

INVESTIGATION CENTERS

Limoges, Angers, Amiens, Orléans, Tours, Poitiers, Dijon, Rennes, Brest, Clermont-Ferrand, Bordeaux, Pessac, Hyères, Dijon, Toulouse, Lyon, Montpellier, Nice, Bichat, Beaujon, Bicêtre, Cochin, St Laurent du Var, La Roche sur Yon, Rouen, Nancy, Caen, Besançon, Lille, Metz, Grenoble, Lyon, Pointe à Pitre, Bayonne, Strasbourg, Saint-Louis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International journal of epidemiology*. 2005;34:1329-1339.
2. Rantala M, van de Laar MJW. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13.
3. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson J-M, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J. Med. Virol.* 2010;82:546-555.
4. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, {Centers for Disease Control, CDC P. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*. 2008;57:1-24.
5. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J. Infect. Dis.* 1994;170:1418-1423.
6. Li X-M, Shi M-F, Yang Y-B, Shi Z-J, Hou H-Y, Shen H-M, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol*. 2004;10:3215-3217.
7. Xu W-M, Cui Y-T, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li X-M, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009;16:94-103.
8. Dodd RY. Current viral risks of blood and blood products. *Annals of medicine*. 2000;32:469-474.
9. Polizzotto MN, Wood EM, Ingham H, Keller AJ, Australian Red Cross Blood Service Donor, Team PS. Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection: the Australian experience 2000 through 2006. *Transfusion*. 2008;48:55-63.
10. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008;48:1001-1026.

11. Reesink HW, Engelfriet CP, Henn G, Mayr WR, Delage G, Bernier F, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors. *Vox sanguinis*. 2008;94:153-166.
12. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*. 1997;113:1668-1674.
13. Bailly F, Zoulim F. [Chronic hepatitis B: natural history and treatments]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:492-500.
14. Bernuau J. Fulminant and subfulminant liver failure. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, eds. 1991.
15. Lok AS, McMahon BJ, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. 2001.
16. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828-1853.
17. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-1500.
18. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92:1839-1843.
19. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986;6:167-172.
20. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35:1522-1527.
21. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13:627-631.
22. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-352.
23. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.

24. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2248-2253.
25. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski J-P, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48:200-207.
26. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology*. 2001;34:404-410.
27. Liaw Y-F, Chen Y-C, Sheen I-S, Chien R-N, Yeh C-T, Chu C-M. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *YGA*. 2004;126:1024-1029.
28. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology*. 2000;32:824-827.
29. Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, Zampini L, Re T, Meroni B, et al. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J. Infect. Dis*. 1985;151:925-928.
30. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46:420-426.
31. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J. Infect. Dis*. 1987;155:931-935.
32. Han S-HB. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clinics in liver disease*. 2004;8:403-418.
33. Wartelle-Bladou C, Lafon J, Trepo C, Pichoud C, Picon M, Pellissier JF, et al. Successful combination therapy of polyarteritis nodosa associated with a pre-core promoter mutant hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2001;34:774-779.
34. BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S. A "NEW" ANTIGEN IN LEUKEMIA SERA. *JAMA*. 1965;191:541-546.

35. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1967;66:924-931.
36. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bulletin of the New York Academy of Medicine.* 1968;44:1566-1586.
37. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1:695-698.
38. Verschoor EJ, Warren KS, Langenhuijzen S, Heriyanto, Swan RA, Heeney JL. Analysis of two genomic variants of orang-utan hepadnavirus and their relationship to other primate hepatitis B-like viruses. *The Journal of general virology.* 2001;82:893-897.
39. Thornton SM, Walker S, Zuckerman JN. Management of hepatitis B virus infections in two gibbons and a western lowland gorilla in a zoological collection. *The Veterinary record.* 2001;149:113-115.
40. Zuckerman AJ, Thornton A, Howard CR, Tsiquaye KN, Jones DM, Brambell MR. Hepatitis B outbreak among chimpanzees at the London Zoo. *Lancet.* 1978;2:652-654.
41. Starkman SE, MacDonald DM, Lewis JCM, Holmes EC, Simmonds P. Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates. *Virology.* 2003;314:381-393.
42. Seeger C, Ganem D, Varmus HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science.* 1986;232:477-484.
43. Lien JM, Petcu DJ, Aldrich CE, Mason WS. Initiation and termination of duck hepatitis B virus DNA synthesis during virus maturation. *Journal of virology.* 1987;61:3832-3840.
44. Doria M, Klein N, Lucito R, Schneider RJ. The hepatitis B virus HBx protein is a dual specificity cytoplasmic activator of Ras and nuclear activator of transcription factors. *The EMBO journal.* 1995;14:4747-4757.
45. Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, et al. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. *The Journal of general virology.* 2001;82:871-882.
46. Lara-Pezzi E, Serrador JM, Montoya MC, Zamora D, Yáñez-Mó M, Carretero M, et al. The hepatitis B virus X protein (HBx) induces a migratory phenotype in a CD44-dependent manner: possible role of HBx in invasion and metastasis. *Hepatology.* 2001;33:1270-1281.

47. Zhang Z, Torii N, Hu Z, Jacob J, Liang TJ. X-deficient woodchuck hepatitis virus mutants behave like attenuated viruses and induce protective immunity in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108:1523-1531.
48. Zoulim F, Saputelli J, Seeger C. Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *Journal of virology*. 1994;68:2026-2030.
49. Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW. In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *Journal of virology*. 1986;58:17-25.
50. Gripon P, Diot C, Guguen-Guillouzo C. Reproducible high level infection of cultured adult human hepatocytes by hepatitis B virus: effect of polyethylene glycol on adsorption and penetration. *Virology*. 1993;192:534-540.
51. Ishikawa T, Ganem D. The pre-S domain of the large viral envelope protein determines host range in avian hepatitis B viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:6259-6263.
52. Gripon P, Cannie I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *Journal of virology*. 2005;79:1613-1622.
53. Pugh JC, Summers JW. Infection and uptake of duck hepatitis B virus by duck hepatocytes maintained in the presence of dimethyl sulfoxide. *Virology*. 1989;172:564-572.
54. Hagelstein J, Fathinejad F, Stremmel W, Galle PR. pH-independent uptake of hepatitis B virus in primary human hepatocytes. *Virology*. 1997;229:292-294.
55. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S, Fyfe J, Manns MP, Trautwein C, et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *Journal of molecular biology*. 2001;307:183-196.
56. Watts NR, Conway JF, Cheng N, Stahl SJ, Belnap DM, Steven AC, et al. The morphogenic linker peptide of HBV capsid protein forms a mobile array on the interior surface. *The EMBO journal*. 2002;21:876-884.
57. Schildgen O, Roggendorf M, Lu M. Identification of a glycosylation site in the woodchuck hepatitis virus preS2 protein and its role in protein trafficking. *The Journal of general virology*. 2004;85:787-793.
58. Kekulé AS, Lauer U, Meyer M, Caselmann WH, Hofschneider PH, Koshy R. The preS2/S region of integrated hepatitis B virus DNA encodes a transcriptional transactivator. *Nature*. 1990;343:457-461.

59. Bartenschlager R, Schaller H. Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. *The EMBO journal*. 1992;11:3413-3420.
60. Loeb DD, Hirsch RC, Ganem D. Sequence-independent RNA cleavages generate the primers for plus strand DNA synthesis in hepatitis B viruses: implications for other reverse transcribing elements. *The EMBO journal*. 1991;10:3533-3540.
61. Block TM, Lu X, Mehta AS, BLUMBERG BS, Tennant B, Ebling M, et al. Treatment of chronic hepadnavirus infection in a woodchuck animal model with an inhibitor of protein folding and trafficking. *Nature Medicine*. 1998;4:610-614.
62. Schildgen O, Fiedler M, Dahmen U, Li J, Lohrengel B, Lu M, et al. Fluctuation of the cytokine expression in the liver during the chronic woodchuck hepatitis virus (WHV) infection is not related to viral load. *Immunology letters*. 2006;102:31-37.
63. Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. *Pharmacology & therapeutics*. 1995;66:387-412.
64. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2005;42:173-179.
65. Jilbert AR, Wu TT, England JM, Hall PM, Carp NZ, O'Connell AP, et al. Rapid resolution of duck hepatitis B virus infections occurs after massive hepatocellular involvement. *Journal of virology*. 1992;66:1377-1388.
66. Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:6669-6674.
67. Ando K, Guidotti LG, Wirth S, Ishikawa T, Missale G, Moriyama T, et al. Class I-restricted cytotoxic T lymphocytes are directly cytopathic for their target cells in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 1994;152:3245-3253.
68. Guidotti LG, McClary H, Loudis JM, Chisari FV. Nitric oxide inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *The Journal of experimental medicine*. 2000;191:1247-1252.
69. Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, Ishikawa T, Runkel L, Schreiber RD, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:3764-3768.

70. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-1129.
71. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication in *Fields virology* (eds. Fields, BN et al.) 2703-2737. 1996.
72. Moolla N, Kew M. Regulatory elements of hepatitis B virus transcription. *Journal of Viral Hepatitis*. 2002;
73. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-185.
74. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-662.
75. Abbas Z, Jafri W, Hamid S, Pakistan Society for the Study of Liver Diseases. Management of hepatitis B: Pakistan Society for the Study of Liver Diseases (PSSLD) practice guidelines. 2010.
76. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases CMA. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi=chinese journal of hepatology*. 2011;19:13-24
77. Conjeevaram HS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology*. 2001;
78. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology*. 2004;39:51-57.
79. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2:263-283.
80. Baylis SA, Heath AB, Chudy M, Pisani G, Klotz A, Kerby S, et al. An international collaborative study to establish the 2nd World Health Organization International Standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification technology-based assays. *Vox sanguinis*. 2008;94:358-362.
81. Chen J-D, Liu C-J, Lee P-H, Chen P-J, Lai M-Y, Kao J-H, et al. Hepatitis B genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *YJCGH*. 2004;2:64-71.
82. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clinical laboratory*. 2006;52:43-47.

83. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005;54:1009-1013.
84. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HLA, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:297-303.
85. Guettouche T, Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis B and viral genotype: the clinical significance of determining HBV genotypes. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2005;10:593-604.
86. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, et al. 54 PRESENCE OF ONLY WILDTYPE VIRUS IS THE STRONGEST DETERMINANT OF HBVDNA UNDETECTABILITY AND HBSAG CLEARANCE IN HBEAG-POSITIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TREATED WITH PEGINTERFERON. *J Hepatol*. 2012;56:S24.
87. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61:1942-1956.
88. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001;34:194-203.
89. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *YGAST*. 2004;127:S56-61.
90. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis*. 2011;32:1122-1132.
91. Lok AS-F. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2743-2746.
92. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2007;12:73-82.
93. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M-P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151-1157.

94. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky J-M. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46:1716-1723.
95. Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J. Clin. Microbiol.* 2007;45:3948-3953.
96. Pawlotsky J-M, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology.* 2008;134:405-415.
97. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-242.
98. Marcellin P, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology.* 2009;136:2169-2179.e1-4.
99. HADZIYANNIS SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006;131:1743-1751.
100. Marcellin P, Chang T-T, Lim SGL, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;48:750-758.
101. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann. Intern. Med.* 1993;118:191-194.
102. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:483-490.
103. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis.* 2011;18:449-457.

104. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-2695.
105. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-129.
106. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell H-P, Rothe V, Lu Z-M. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int*. 2011;
107. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-1257.
108. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47:428-434.
109. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-1075.
110. Buster EHCJ, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007;46:388-394.
111. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-1531.
112. Perrillo R, Hann H-W, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81-90.
113. Liaw Y-F, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011;54:91-100.

114. Liaw Y-F, Sheen I-S, Lee C-M, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011;53:62-72.
115. Tseng P-L, Lu S-N, Tung H-D, Wang J-H, Changchien C-S, Lee C-M. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2005;12:386-392.
116. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet*. 1996;348:1212-1215.
117. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:55-62.
118. Schiff E, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13:349-360.
119. Fung J, Cheung C, Chan S-C, Yuen M-F, Chok KSH, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;141:1212-1219.
120. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010;17:749-756.
121. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378:73-85.
122. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44:713-720.
123. Castelnau C, Le Gal F, Ripault M-P, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*. 2006;44:728-735.
124. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007;14 Suppl 1:58-63.

125. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol.* 2010;52:658-664.
126. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1998;75:347-354.
127. Chu C-J, Lee S-D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:512-520.
128. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *Journal of Viral Hepatitis.* 2008;15:20-27.
129. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47:1863-1871.
130. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. 2008. p. 1401-1415.
131. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *Journal of Viral Hepatitis.* 2006;13:256-263.
132. Bzowej NH. Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep.* 2010;9:197-204.
133. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, Jiang H-X, Wang C-M, Bai S-F, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:1215-1221.
134. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-159.
135. Borg ter MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *Journal of Viral Hepatitis.* 2008;15:37-41.

136. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:1315-1317.
137. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int.* 2004;24:540-546.
138. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2007;136:699-712.
139. Liu C-J, Kao J-H, Chen D-S. Kinetics of hepatitis B virus reactivation after chemotherapy: more questions than answers. *Gastroenterology.* 2006;131:1656-author reply 1656-7.
140. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int.* 2008;2:152-162.
141. Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol.* 2005;43:764-770.
142. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006;52:53-66.
143. Mason A, Theal J, Bain V, Adams E, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:972-976.
144. Trepo C, Thivolet J. [Australia antigen, virus hepatitis and periarteritis nodosa]. *Presse Med.* 1970;78:1575.
145. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, Bombardieri S, Lockshin M, Christian CL. Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet.* 1970;2:1149-1153.
146. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:313-322.
147. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51:92-99.

148. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology*. 1989;9:97-101.
149. Prince AM, Trepo C. Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. *Lancet*. 1971;1:1309-1312.
150. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:238-253.
151. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2100-2105.
152. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44:666-675.
153. Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J. Rheumatol*. 1993;20:289-298.
154. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004;51:482-487.
155. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, Deblois P, Rossi F, Levallois D, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann. Rheum. Dis*. 1994;53:334-337.
156. Combes B, Shorey J, Barrera A, Stastny P, Eigenbrodt EH, Hull AR, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet*. 1971;2:234-237.
157. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M. Free "small" and IgG-associated "large" hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 1979;300:814-819.
158. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*. 1990;37:663-676.

159. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, Thung SN, Dikman S, D'Agati V, et al. Hepatitis-B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:200-216.
160. Lin CY. Hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: clinical features, immunological profiles and outcome. *Nephron*. 1990;55:37-44.
161. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2004;24:198-211.
162. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*. 1994;198:489-503.
163. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1994;8:11-14.
164. Knecht GL, Chisari FV. Reversibility of hepatitis B virus-induced glomerulonephritis and chronic active hepatitis after spontaneous clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Gastroenterology*. 1978;75:1152-1156.
165. Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int. Suppl*. 1991;35:S34-9.
166. Lai KN, Lai FM, Lo S, Ho CP, Chan KW. IgA nephropathy associated with hepatitis B virus antigenemia. *Nephron*. 1987;47:141-143.
167. Lai KN, Lai FM, Tam JS. IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: the pathogenetic role of HBsAg. *J. Pathol*. 1989;157:321-327.
168. Germuth FG, Rodriguez E, Lorelle CA, Trump EI, Milano LL, Wise O. Passive immune complex glomerulonephritis in mice: models for various lesions found in human disease. II. Low avidity complexes and diffuse proliferative glomerulonephritis with subepithelial deposits. *Lab Invest*. 1979;41:366-371.
169. Lin CY, Lin CC, Chang GJ, King CC. Defect of cell-mediated immune response against hepatitis B virus: an indication for pathogenesis of hepatitis-B-virus-associated membranous nephropathy. *Nephron*. 1997;76:176-185.
170. Zhang L, Jin XM, He Y, Chi JM, Ban X, Huang Q. [Detection and analysis of HBV antigen protein in kidney tissue and HBV DNA in serum and kidney tissue of patients with HBsAg+ IgA nephropathy.]. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Zhonghua shiyan he linchuan bingduxue zazhi = Chinese journal of experimental and clinical virology*. 2006;20:247-249.

171. He XY, Fang LJ, Zhang YE, Sheng FY, Zhang XR, Guo MY. In situ hybridization of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1998;12:117-120.
172. Yu YP, Wang HY, Chen ML. [An in situ hybridization and immunofluorescent double staining study on the pathogenesis of HBV in kidney disease]. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]*. 1990;29:538-40- 575.
173. Wang N-S, Wu Z-L, Zhang Y-E, Liao L-T. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:712-716.
174. Nolasco FE, Cameron JS, Hartley B, Coelho A, Hildreth G, Reuben R. Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int*. 1987;31:1160-1166.
175. Zhu H, Lu H-Z, Zhou J-H, Wu H-S, Fang F. [Mutation of hepatitis B virus S gene in children with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis]. *Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics*. 2008;46:378-381.
176. Kim SE, Park YH, Chung WY. Study on hepatitis B virus pre-S/S gene mutations of renal tissues in children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21:1097-1103.
177. Bhimma R, Hammond MG, Coovadia HM, Adhikari M, Connolly CA. HLA class I and II in black children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2002;61:1510-1515.
178. Park MH, Song EY, Ahn C, Oh K-H, Yang J, Kang SJ, et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. *Tissue antigens*. 2003;62:505-511.
179. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinicopathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q. J. Med*. 1987;63:323-333.
180. Lai KN, Lai FM, Tam JS, Chow CB, Au TC. High prevalence of hepatitis B surface antigenaemia in nephrotic syndrome in Hong Kong. *Annals of tropical paediatrics*. 1989;9:45-48.
181. Kleinknecht C, Levy M, Peix A, Broyer M, Courtecuisse V. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children. *The Journal of pediatrics*. 1979;95:946-952.

182. Kohler PF, Cronin RE, Hammond WS, Olin D, Carr RI. Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes. *Ann. Intern. Med.* 1974;81:448-451.
183. Wong SN, Yu EC, Lok AS, Chan KW, Lau YL. Interferon treatment for hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis in two Chinese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1992;6:417-420.
184. Chung DR, Yang WS, Kim SB, Yu E, Chung YH, Lee Y, et al. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *Am J Nephrol*. 1997;17:112-117.
185. Tang S, Lai FM-M, Lui YH, Tang CSO, Kung NNS, Ho YW, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:1750-1758.
186. Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron*. 1990;54:12-17.
187. DIRKS JH, CIRKSENA WJ, BERLINER RW. THE EFFECTS OF SALINE INFUSION ON SODIUM REABSORPTION BY THE PROXIMAL TUBULE OF THE DOG. *The Journal of clinical investigation*. 1965;44:1160-1170.
188. Purkerson ML, Lubowitz H, White RW, Bricker NS. On the influence of extracellular fluid volume expansion on bicarbonate reabsorption in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48:1754-1760.
189. Burnham CE, Amlal H, Wang Z, Shull GE, Soleimani M. Cloning and functional expression of a human kidney Na⁺:HCO₃⁻ cotransporter. *J. Biol. Chem.* 1997;272:19111-19114.
190. Sacktor B. Sodium-coupled hexose transport. *Kidney Int.* 1989;36:342-350.
191. Dominguez JH, Camp K, Maianu L, Garvey WT. Glucose transporters of rat proximal tubule: differential expression and subcellular distribution. *Am J Physiol*. 1992;262:F807-812.
192. Ruegg CE, Mandel LJ. Bulk isolation of renal PCT and PST. I. Glucose-dependent metabolic differences. *Am J Physiol*. 1990;259:F164-175.
193. Wells RG, Pajor AM, Kanai Y, Turk E, Wright EM, Hediger MA. Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol*. 1992;263:F459-465.

194. OLIVER J, MACDOWELL M. The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their correlation by means of structural-functional equivalents. *The Journal of clinical investigation*. 1961;40:1093-1112.
195. Elsas LJ, Rosenberg LE. Familial renal glycosuria: a genetic reappraisal of hexose transport by kidney and intestine. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48:1845-1854.
196. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:551-559.
197. Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system. *Ann. Rheum. Dis*. 1980;39:173-179.
198. Abramson RG, Levitt MF. Use of pyrazinamide to assess renal uric acid transport in the rat: a micropuncture study. *Am J Physiol*. 1976;230:1276-1283.
199. Podevin R, Ardaillou R, Paillard F, Fontanelle J, Richet G. [Study in man of the kinetics of the appearance of uric acid 2-14C in the urine]. *Nephron*. 1968;5:134-140.
200. GUTMAN AB, YU TF. Renal function in gout; with a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of the kidney in the pathogenesis of gout. *Am. J. Med*. 1957;23:600-622.
201. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol*. 1992;34:78-84.
202. Lipkowitz MS. Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:179-188.
203. Jang WC, Nam YH, Ahn YC, Park SM, Yoon IK, Choe J-Y, et al. G109T polymorphism of SLC22A12 gene is associated with serum uric acid level, but not with metabolic syndrome. *Rheumatol. Int*. 2012;32:2257-2263.
204. Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, Steer S, Manolescu A, Cheeseman CI, et al. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol. Endocrinol*. 2006;20:686-697.
205. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *J. Biol. Chem*. 2004;279:16229-16236.

206. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J. Biol. Chem.* 2008;283:26834-26838.
207. Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen M-H, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:523-530.
208. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:10338-10342.
209. Iharada M, Miyaji T, Fujimoto T, Hiasa M, Anzai N, Omote H, et al. Type 1 sodium-dependent phosphate transporter (SLC17A1 Protein) is a Cl(-)-dependent urate exporter. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285:26107-26113.
210. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-452.
211. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008;5:e197.
212. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, Horne A, Mason B, Pool B, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:1677-1682.
213. Palacín M, Estévez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. *Physiol. Rev.* 1998;78:969-1054.
214. Chillarón J, Roca R, Valencia A, Zorzano A, Palacín M. Heteromeric amino acid transporters: biochemistry, genetics, and physiology. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001;281:F995-1018.
215. Daniel H, Herget M. Cellular and molecular mechanisms of renal peptide transport. *Am J Physiol.* 1997;273:F1-8.
216. Olbricht CJ, Gutjahr E, Cannon JK, Irmler H, Tisher CC. Effect of low molecular weight proteins and dextran on renal cathepsin B and L activity. *Kidney Int.* 1990;37:918-926.
217. Weyer K, Storm T, Shan J, Vainio S, Kozyraki R, Verroust PJ, et al. Mouse model of proximal tubule endocytic dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26:3446-3451.

218. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, Nielsen R, Willnow TE, Devuyst O, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21:1859-1867.
219. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2004;447:763-767.
220. Barac-Nieto M, Alfred M, Spitzer A. Basolateral phosphate transport in renal proximal-tubule-like OK cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2002;227:626-631.
221. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster IC. Renouncing electroneutrality is not free of charge: switching on electrogenicity in a Na⁺-coupled phosphate cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:12606-12611.
222. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int*. 2006;70:1548-1559.
223. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The Regulation of Renal Phosphate Transport. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:77-84.
224. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J. Biol. Chem*. 2002;277:19665-19672.
225. Weinman EJ, Boddeti A, Cunningham R, Akom M, Wang F, Wang Y, et al. NHERF-1 is required for renal adaptation to a low-phosphate diet. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2003;285:F1225-1232.
226. Déliot N, Hernando N, Horst-Liu Z, Gisler SM, Capuano P, Wagner CA, et al. Parathyroid hormone treatment induces dissociation of type IIa Na⁺-P(i) cotransporter-Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-1 complexes. *Am. J. Physiol., Cell Physiol*. 2005;289:C159-167.
227. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, et al. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007;292:F395-403.
228. Weinman EJ, Biswas RS, Peng G, Peng Q, Shen L, Turner CL, et al. Parathyroid hormone inhibits renal phosphate transport by phosphorylation of serine 77 of sodium-hydrogen exchanger regulatory factor-1. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117:3412-3420.
229. Georgaki H, Puschett JB. Influence of vitamin D status and chronic administration on the renal tubular effects of 1,25-dihydroxy vitamin D₃. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1983;174:86-92.

230. Suzuki M, Kawaguchi Y, Momose M, Morita T, Yokoyama K, Miyahara T. 1,25-Dihydroxyvitamin D stimulates sodium-dependent phosphate transport by renal outer cortical brush-border membrane vesicles by directly affecting membrane fluidity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;150:1193-1198.
231. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2007;69:341-359.
232. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in *Phex*-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004;23:421-432.
233. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003;64:2272-2279.
234. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584-592.
235. Eiam-ong S, Spohn M, Kurtzman NA, Sabatini S. Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. *Kidney Int.* 1995;48:1542-1548.
236. Goodyer P, Kashtan C. The genetic basis of pediatric renal disease. *Semin. Nephrol.* 1998;18:244-255.
237. Brewer ED, Senekjian HO, Ince A, Weinman EJ. Maleic acid-induced reabsorptive dysfunction in the proximal and distal nephron. *Am J Physiol.* 1983;245:F339-344.
238. Reynolds R, McNamara PD, Segal S. On the maleic acid induced Fanconi syndrome: effects on transport by isolated rat kidney brushborder membrane vesicles. *Life Sci.* 1978;22:39-43
239. Le Grimellec C, Carrière S, Cardinal J, Giocondi MC. Effect of maleate on membrane physical state of brush border and basolateral membranes of the dog kidney. *Life Sci.* 1982;30:1107-1111.
240. Lindquist RR, Fellers FX. Degraded tetracycline nephropathy. Functional, morphologic, and histochemical observations. *Lab Invest.* 1966;15:864-876.
241. Foreman JW, Benson LL. Effect of cystine loading on substrate oxidation by rat renal tubules. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 1990;4:236-239.

242. Bökenkamp A, Ludwig M. Disorders of the Renal Proximal Tubule. *Nephron Physiol.* 2011;118:p1-p6.
243. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010;5:28.
244. Bovee KC, Joyce T, Reynolds R, Segal S. The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science.* 1978;201:1129-1131.
245. Baum M. The Fanconi syndrome of cystinosis: insights into the pathophysiology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 1998;12:492-497.
246. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987;316:971-977.
247. Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81:179-189.
248. Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas LJ, Strobl W, et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Hum. Mutat.* 1999;13:417-430.
249. Gupta SK, Joshi S, Tandon R, Mathur P. Topical aspirin provides protection against galactosemic cataract. *Indian J Ophthalmol.* 1997;45:221-225.
250. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J. Med. Genet.* 1998;35:353-365.
251. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2001;4:212-221.
252. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000;223:39-46.
253. Schaefer M, Roelofsen H, Wolters H, Hofmann WJ, Müller M, Kuipers F, et al. Localization of the Wilson's disease protein in human liver. *Gastroenterology.* 1999;117:1380-1385.
254. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;19:157-165.
255. Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med.* 1991;324:1318-1325.

256. Niaudet P. Mitochondrial disorders and the kidney. *Arch. Dis. Child.* 1998;78:387-390.
257. Eshel G, Lahat E, Fried K, Barr J, Barash V, Gutman A, et al. Autosomal recessive lethal infantile cytochrome C oxidase deficiency. *Am. J. Dis. Child.* 1991;145:661-664.
258. Loghman-Adham M. Aminoaciduria and glycosuria following severe childhood lead poisoning. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 1998;12:218-221.
259. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;41:292-309.
260. Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int.* 2010;78:1060-1063.
261. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:135-154.
262. Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:905-909.
263. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191-201.
264. Van Rompay KKA, Durand-Gasselín L, Brignolo LL, Ray AS, Abel K, Cihlar T, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52:3144-3160.
265. Biesecker G, Karimi S, Desjardins J, Meyer D, Abbott B, Bendele R, et al. Evaluation of mitochondrial DNA content and enzyme levels in tenofovir DF-treated rats, rhesus monkeys and woodchucks. *Antiviral Res.* 2003;58:217-225.
266. Buchacz K, Brooks JT, Tong T, Moorman AC, Baker RK, Holmberg SD, et al. Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7:451-456.

267. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1194-1198.
268. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *2008;197:102-108.*
269. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010;9:545-559.
270. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir. Ther. (Lond.).* 2007;12:1165-1173.
271. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read.* 2007;17:90-2, 99-104, C3.
272. Créput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS.* 2003;17:935.
273. Rollet F, Nazal E-M, Chauvelot-Moachon L, Kélaïdi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e174-6.
274. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51:496-505.
275. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson DM, Russ R, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest.* 2009;89:513-519.
276. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS.* 2009;23:689-696.
277. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2009;25:387-394.

278. Hall AM, Edwards SG, Lapsley M, Connolly JO, Chetty K, O'Farrell S, et al. Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;54:1034-1042.
279. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:3297-3304.
280. 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.* 2011;57:773-780.
281. Bagnasco S, Good D, Balaban R, Burg M. Lactate production in isolated segments of the rat nephron. *Am J Physiol.* 1985;248:F522-6.
282. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009;51:258-263.
283. Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009;10:482-487.
284. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int.* 2010;78:1171-1177.
285. 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.* 2007;35:340-344.
286. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 Gene Haplotypes and Tenofovir-Induced Proximal Tubulopathy. *J. Infect. Dis.* 2006;194:1481-1491.
287. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics.* 2009;10:1675-1685.
288. Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir. Ther. (Lond.).* 2008;13:1077-1082.
289. Powderly WG. Osteoporosis and bone health in HIV. *Current HIV/AIDS reports.* 2012;9:218-222.

290. Gane E, Deray G, Piratvisuth T, Chan L-Y, Zeuzem S, Uddin A, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology*. 2011;:1044A.
291. Mauss S, Berger F, Filmann N, Athmann C, Hegener P, Henke J, et al. 727 EFFECT OF HBV THERAPY ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B. *J Hepatol*. 2010;52:S283.
292. Deng C-L, Song X-W, Liang H-J, Feng C, Sheng Y-J, Wang M-Y. Chronic hepatitis B serum promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1752-1756.
293. Ahn SY, Ko SY, Jang YM, Choi YH, Kim BK, Choe WH, et al. A Case of Osteomalacia Related to Adefovir in a Patient with Chronic Hepatitis B. *Korean J Gastroenterol*. 2010;56:117.
294. Wong T, Girgis CM, Ngu MC, Chen RCY, Emmett L, Archer KA, et al. Hypophosphatemic Osteomalacia after Low-Dose Adefovir Dipivoxil Therapy for Hepatitis B. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:479-480.
295. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J. Bone Miner. Res*. 2007;22 Suppl 2:V28-33.
296. Leroy V, Adler M, Marcellin P, Sturm N, Moreno C, Bedossa P, et al. 128 DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY (FIBROSCAN) TO IDENTIFY PATIENTS ELIGIBLE FOR ANTIVIRAL TREATMENT IN CHRONIC HEPATITIS B. *J Hepatol*. 2011;54:S56-S57.
297. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35:1317-1325.
298. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21:1273-1281.
299. Loustaud-Ratti V, Jacques J, Carrier P, Debette-gratien M, Lefebvre A, Sautereau D, et al. CO-21 Les anomalies de la fonction tubulaire chez les patients mono-infectés VHB traités par analogues sont fréquentes quel que soit le produit utilisé. *AFEF* 2010;:1-65. Available from: http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/Resumes/co_2010.pdf

300. Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, et al. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2006;22:744-748.
301. Häring N, Mähr HS, Mündle M, Strohal R, Lhotta K. Early detection of renal damage caused by fumaric acid ester therapy by determination of urinary β 2-microglobulin. *Br. J. Dermatol*. 2011;164:648-651.
302. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975;2:309-310.
303. Laroche M, Boyer J-F. Phosphate diabetes, tubular phosphate reabsorption and phosphatonins. *Joint Bone Spine*. 2005;72:376-381.
304. Kemp GJ, Blumsohn A, Morris BW. Circadian changes in plasma phosphate concentration, urinary phosphate excretion, and cellular phosphate shifts. *Clin. Chem*. 1992;38:400-402.
305. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: Two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int*. 2004;66:1153-1158.
306. van Boemmel F, De Man RA, Ferenci P, Reijnders JG, Bronowicki J-P, Fulop B, et al. 221 LONG-TERM FOLLOW-UP EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) IN A EUROPEAN MULTICENTER (NUCLEOS(T)IDE EXPERIENCED) HEPATITIS B VIRUS HBV-INFECTED COHORT. *Hepatology*. 2009;50:402A-501A.
307. Gane E, Deray G, Piratvisuth T, Chan L-Y, Zeuzem S, Uddin A, et al. 1439 RENAL FUNCTION IS IMPROVED FOR CHRONIC HEPATITIS B (CHB) PATIENTS TREATED WITH TELBIVUDINE. *Hepatology*. 2011;S1:1044A.
308. Lampertico P, Vigano M, Yurdaydin C, Idilman R, Buti M, Esteban R, et al. 369 EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE IN FIELD PRACTICE: A MULTICENTER EUROPEAN COHORT STUDY OF 737 PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B. *Hepatology*. 2010;52:503A.
309. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *La Presse médicale*. 2011;40:673-682.
310. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7:439-443.

311. Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18:800-805.
312. Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina A-R, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol.* 2011;17:5184-5190.
313. Nguyen H-L, Al-Freah MA, Sherwood RA, Carey I, Joe D, Suddle A, et al. 509 NO EFFECT OF TENOFOVIR OR ENTECAVIR IN VITAMIN D LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B MONOINFECTED PATIENTS. SINGLE CENTRE "REAL LIFE" COHORT EXPERIENCE. *Hepatology.* 2011;54:610A.
314. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:187-192.
315. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am. J. Med.* 2002;112:659-662.
317. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2009;55:2624-2628.
318. Nusbaum JD, Wright HC, Smirniotopoulos J, Dash C, Satoskar R, Laurin J, et al. 1895 VITAMIN D DEFICIENCY IN CIRRHOSIS RELATES TO SEVERITY AND NOT ETIOLOGY OF LIVER DISEASE. *Hepatology.* 2011;54:1253A.
319. Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut.* 2011;60:1728-1737.
320. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2001;22:477-501.

TABLE DES MATIERES

TABLEAU FACULTE LIMOGES	4
REMERCIEMENTS	10
SOMMAIRE	26
PREMIERE PARTIE : HEPATITE B	29
A : Epidémiologie, transmission, histoire naturelle	30
1) Epidémiologie	30
2) Transmission	32
a) Transmission sexuelle	32
b) Transmission percutanée	32
c) Transmission périnatale et verticale	33
d) Transmission horizontale	33
e) Transfusion	34
f) Infection nosocomiale	34
g) Transplantation d'organes	34
h) Prophylaxie post exposition	35
3) Histoire naturelle	35
a) Hépatite aiguë	35
b) Hépatite chronique	36
4) Pronostic	39
5) Manifestations extrahépatiques	41
B- Hepatite B : Virologie	42
1) Historique	42
2) Classification taxonomique des hepadnaviridae	42
3) Structure des particules virales et organisation du génome viral	45

4) Le cycle de réplication virale	48
5) Pathogénie de l'infection virale	50
C) Hépatite B aiguë et chronique : tests diagnostiques	52
1) Diagnostic sérologique	52
a) le système HBs.....	52
b) le système HBc	52
c) le système HBe.....	53
d) l'interprétation des sérologies	53
e) le cas des anti-Hbc isolés.....	54
2) Cinétique d'apparition des différents marqueurs	55
a) hépatite aiguë.....	55
b) hépatite fulminante	56
c) hépatite chronique (cf figure 6).....	56
2) Outils moléculaires dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite B ..	57
a) utilité de la mesure de la charge virale.....	57
b) utilité du génotypage du virus	58
c) utilité des tests de résistance aux antiviraux	58
d) utilité de la détection des mutations core et précore.....	59
D) Traitement	60
1) Introduction	60
2) Buts et objectifs des traitements anti-viraux	62
a) But du traitement.....	62
b) Objectifs du traitement-Points finaux thérapeutiques (figure 8).....	62
c) Les différentes réponses	64
3) Evaluation pré-thérapeutique de la maladie hépatique	65
4) Les indications thérapeutiques	66
5) Les résultats des traitements actuels.....	68
6) Comment traiter ?	70
7) Cas particuliers	73
a) cirrhose compensée.....	73

b) cirrhose décompensée.....	73
c) prévention de la récurrence après transplantation hépatique.....	74
d) Co-infectés hépatite B-delta	75
e) Co-infectés HIV-HBV.....	75
f) Co-infectés HCV-HBV.....	76
g) Enfants.....	76
h) Hépatite aiguë.....	77
i) Grossesse	77
j) traitement préemptif avant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur.....	79
k) dialysés et transplantés rénaux.....	81
l) manifestations extra-hépatiques	81
DEUXIEME PARTIE : VHB ET REIN	82
A) Rein et Hépatite B	83
2) Péri-artérite noueuse	84
3) Glomérulonéphrites	86
a) types de glomérulonéphrites associées au VHB.....	86
b) Pathogénie des néphropathies liées au VHB (figure 13).....	88
c) Présentation clinique et pronostic.....	91
d) Traitement des glomérulonéphrites associées au VHB.....	91
B) PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DU TUBULE PROXIMAL	92
1) Introduction à la physiologie rénale	92
a) Anatomie fonctionnelle : le néphron (figure 14).....	92
b) la filtration glomérulaire	95
c) la fonction tubulaire.....	96
2) Physiologie moléculaire de la réabsorption tubulaire proximale	97
a) Bicarbonate.....	97
b) Glucose.....	98
c) Acide urique.....	100
d) Protéines de bas poids moléculaires et acides aminés	105

e) Phosphate	106
3) Tubulopathie proximale : syndrome de Fanconi	111
a) mécanismes physiopathologiques	112
b) modèles expérimentaux	113
c) signes et symptômes	115
TROISIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	120
A) RATIONNEL SCIENTIFIQUE	121
1) Toxicité rénale du ténofovir	121
a) l'expérience du VIH	121
b) Mécanismes de la toxicité rénale du ténofovir.....	125
c) Conséquences osseuses de la tubulopathie proximale au ténofovir	130
2) Et dans le VHB ?	131
a) Toxicité propre du virus	131
b) Toxicité des inhibiteurs nucléos(t)idiques.....	132
3) Intérêt des marqueurs précoces de tubulopathie proximale	132
B) MATERIEL ET METHODES	134
1) Type d'étude	134
2) Objectifs de l'étude.....	134
a) Objectif principal.....	134
b) Objectifs secondaires	134
3) Population étudiée	135
a) schéma de la recherche	135
b) Critères d'inclusion	135
c) Critères de non inclusion.....	135
d) Procédure de la recherche.....	135
4) Analyse statistique des données.....	137
C) RESULTATS	138
1) Caractéristiques de la population.....	138
2) Marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale	145

D) DISCUSSION	152
1) Caractéristiques de la population.....	152
2) Prévalence de la tubulopathie proximale infraclinique	154
3) Marqueurs de dysfonction tubulaire proximale	154
a) Limites statistiques	154
b) Anomalie de l'Excrétion Fractionnelle de l'Acide Urique (EFAU).....	155
c) Anomalie de la beta-2-microglobuline urinaire.....	155
d) Anomalie de la réabsorption maximale du phosphate.....	156
4) Atteinte tubulaire proximale liée au VHB dans la littérature.....	159
5) Atteinte tubulaire proximale chez les patients traités : données de la littérature	160
6) Déficit en Vitamine D et conséquences osseuses.....	161
E) CONCLUSION ET PERSPECTIVES	165
ANNEXE.....	168
BIBLIOGRAPHIE.....	177
TABLE DES MATIERES	205
TABLE DES FIGURES	210
TABLE DES TABLEAUX	212
SERMENT D'HIPPOCRATE	213
4^{eme} DE COUVERTURE.....	215

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition mondiale du virus de l'hépatite B.....	31
Figure 2 : Epidémiologie comparée VHB/VHC en France, étude chez les assurés sociaux 2003-2004, 14416 personnes de 18 à 80 ans.....	31
Figure 3 : Arbre phylogénétique des Avihepadnavirus et Orthohepadnavirus	44
Figure 4 : Organisation génomique et transcrits du virus de l'hépatite B humain	47
Figure 5 : Cinétique des marqueurs sérologiques dans l'hépatite B aiguë	55
Figure 6 : cinétique des marqueurs sérologiques d'une hépatite B aiguë évoluant vers la chronicité	56
Figure 7 : Incidence cumulée de cirrhose chez les patients infectés par le VHB et non traités sur une moyenne de suivi de 11,4 ans (étude REVEAL)	61
Figure 8 : Points finaux thérapeutiques possibles lors du traitement des hépatites B chroniques, d'après Wedemeyer et al, Hepatology clinical textbook. Hepatology. 2009	64
Figure 9 : Résultats à 5 ans des différents traitements antiviraux disponibles en terme de séroconversion HBe, d'indélectabilité de la charge virale et de normalisation des ALAT chez des patients Ag Hbe positif	69
Figure 10 : Résultats à 5 ans des différents traitements antiviraux disponibles en terme d'indélectabilité de la charge virale et de normalisation des ALAT chez des patients Ag Hbe négatif	69
Figure 11 : Incidence cumulée de résistance aux différents inhibiteurs nucléos(t)idiques dans les études pivots chez des malades naïfs atteints d'hépatite B chronique	72
Figure 12 : taux d'anomalies congénitales par trimestre en fonction de la date d'exposition au ténofovir et à d'autres traitements anti-rétroviraux, d'après Brown R et al EASL 2009	78
Figure 13 : Physiopathologie des néphropathies liées au VHB.....	90
Figure 14 : Le néphron.....	93

Figure 15 : Réabsorption tubulaire proximale du glucose	100
Figure 16 : Modèle des mécanismes moléculaires du transport de l'acide urique au niveau du tubule proximal, d'après Lipkowitz et al.....	102
Figure 17 : Energie de la réabsorption tubulaire du phosphate d'après Forster et al .	107
Figure 18 : facteurs influençant la réabsorption rénale du phosphore d'après Blaine et al	108
Figure 19 : régulation négative de NaPi-IIa par la PTH d'après forster et al	110
Figure 20 : Changement de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockroft chez des patients VIH traités avec ou sans ténofovir, d'après Cooper et al.....	123
Figure 21 : Voies de transport du ténofovir à travers la cellule tubulaire proximale (258) (Pgp = P-glycoprotein, OCT= organic cation transporter, NaDC= sodium-dicarboxylase symporter)	125
Figure 22 : Voies de sécrétion tubulaire du ténofovir.....	129
Figure 23 : Caractéristiques virologiques de la population	139
Figure 24 : Répartition des valeurs de vitamine D dans la population selon les recommandations du Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose	140
Figure 25 : Caractéristiques virologiques des hommes et des femmes de la population étudiée	142
Figure 26 : Caractéristiques virologiques des patients africains et non africains de la population étudiée	144
Figure 27 : Répartition des marqueurs de dysfonction tubulaire proximale infraclinique avant et après supplémentation en vitamine D3	146
Figure 28 : Représentation graphique des TmPi/DFG en fonction de la phosphatémie avec courbe de tendance linéaire	148
Figure 29 : Caractéristiques virologiques des patients avec et sans anomalies des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale de la population étudiée	151
Figure 30 : Rythme nyctéméral de la phosphatémie et du TmPi/DFG (301)	158

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Profils sérologiques de l'infection à VHB	54
Tableau 2 : Manifestations cliniques et biologiques extra-hépatiques associées à une infection chronique par le virus de l'hépatite B d'après Cacoub et al	83
Tableau 3 : Manifestations rénales du VHB	87
Tableau 4 : Différences entre les 3 co-transporteurs rénaux phosphate-sodium, d'après Blaine et al	108
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population	138
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des hommes et femmes de la population étudiée	141
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients africains et non africains de la population étudiée	143
Tableau 8 : Caractéristiques des patients avec Excrétion Fractionnelle de l'acide Urique supérieure à 10%.....	145
Tableau 9 : Caractéristiques des 8 malades avec un trouble de la réabsorption maximale du phosphore.....	147
Tableau 10 : Données cliniques et paracliniques comparées des patients avec et sans anomalies des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale.....	150

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

Titre : Prévalence de la tubulopathie proximale infraclinique chez le patient VHB chronique naïf de tout traitement

Résumé :

Introduction : Le lien entre rein et VHB se fait essentiellement par l'intermédiaire de pathologies dysimmunitaires associées (PAN, Glomérulonéphrites). L'existence d'une répllication virale intra-tubulaire potentiellement apoptotique et quelques études cliniques suggèrent une atteinte rénale tubulaire proximale en lien direct avec le virus. La créatinine est un marqueur d'atteinte glomérulaire peu sensible pour le diagnostic d'atteinte tubulaire et l'utilisation de marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale est nécessaire.

Matériel et méthodes : 81 patients souffrant d'hépatite B chronique et naïfs de tout traitement ont été inclus prospectivement et consécutivement au CHU de Limoges entre décembre 2011 et juin 2012. La tubulopathie proximale infraclinique était définie en accord avec la littérature par l'association de deux marqueurs parmi une glycosurie non diabétique, une anomalie de la réabsorption du phosphore ou de l'acide urique, une béta-2-microglobulinurie ou une cystatinurie significative.

Résultats : Aucun patient ne souffre de tubulopathie proximale infraclinique. Une seule anomalie de la fonction tubulaire proximale a été isolée chez 13 patients. Aucune différence clinique, biologique ou virologique n'a été mise en évidence entre les patients avec ou sans anomalie de la fonction tubulaire proximale. 95% des patients souffrent d'un déficit en 25-OH₂-Vitamine-D3.

Conclusion : Cette étude, intégrée dans le projet HBV secure d'évaluation de la toxicité tubulaire proximale du ténofovir et de l'entécavir, est la première étude prospective montrant la faible probabilité d'atteinte rénale tubulaire proximale infraclinique, préexistante à tout traitement antiviral et donc potentiellement liée au VHB utilisant de plus des marqueurs précoces de dysfonction tubulaire proximale.

Titre en anglais : Prevalence of subclinical proximal tubulopathy in treatment naive patients with chronic hepatitis B

Mots clefs : tubulopathie proximale, hépatite B, syndrome de Fanconi, déficit en vitamine D,

Keywords : proximal tubulopathy, hepatitis B, Fanconi syndrome, vitamin D deficiency

Discipline-Spécialité doctorale : Médecine

Intitulé et adresse de l'UFR : Service d'Hépto-gastro-entérologie, CHU Dupuytren ; 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges