

**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2018

Par Anaïs BRAYETTE

Née le 11 novembre 1990 à Sainte Clotilde

**Prévalence et incidence à deux ans de la tubulopathie proximale  
infraclinique chez des patients mono-infectés par le virus de  
l'hépatite B chronique traités par entécavir ou ténofovir disoproxil.**

Thèse dirigée par M<sup>me</sup> le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Examineurs :

M. le Professeur Denis SAUTEREAU	Président
M <sup>me</sup> le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI	Juge
M <sup>me</sup> le Professeur Marie ESSIG	Juge
M. le Docteur Jérémie JACQUES	Juge
M. le Docteur Paul CARRIER	Membre invité
M <sup>me</sup> le Docteur Marilynne DEBETTE GRATIEN	Membre invité





**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2018

Par Anaïs BRAYETTE

Née le 11 novembre 1990 à Sainte Clotilde

**Prévalence et incidence à deux ans de la tubulopathie proximale  
infraclinique chez des patients mono-infectés par le virus de  
l'hépatite B chronique traités par entécavir ou ténofovir disoproxil.**

Thèse dirigée par M<sup>me</sup> le Professeur Véronique Loustaud-Ratti

Examineurs :

M. le Professeur Denis SAUTEREAU	Président
M <sup>me</sup> le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI	Juge
M <sup>me</sup> le Professeur Marie ESSIG	Juge
M. le Docteur Jérémie JACQUES	Juge
M. le Docteur Paul CARRIER	Membre invité
M <sup>me</sup> le Docteur Marilynne DEBETTE GRATIEN	Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

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

**BRIE Joël** CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

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

**AJZENBERG Daniel** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE  
**BARRAUD Olivier** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
**BOURTHOUMIEU Sylvie** CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
**BOUTEILLE Bernard** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE  
**CHABLE Hélène** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)  
**DURAND Karine** BIOLOGIE CELLULAIRE  
**ESCLAIRE Françoise** BIOLOGIE CELLULAIRE  
**HANTZ Sébastien** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
**JACQUES Jérémie** GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE  
**JESUS Pierre** NUTRITION  
**LE GUYADER Alexandre** CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE  
**LIA Anne-Sophie** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
**MURAT Jean-Benjamin** PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
**QUELVEN-BERTIN Isabelle** BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE  
**RIZZO David** HEMATOLOGIE  
**TCHALLA Achille** GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT  
**TERRO Faraj** BIOLOGIE CELLULAIRE  
**WOILLARD Jean-Baptiste** PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER Sylvie** ANGLAIS

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON Daniel** (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**MENARD** Dominique (du 1<sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)

**PREVOST** Martine (du 1<sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan (du 1<sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)

**LAUCHET** Nadège (du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule (du 1<sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

**PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

**BONNAUD** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DE LUMLEY WOODYEAR** Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DENIS** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**GAINANT** Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MERLE** Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MOULIES** Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

**VIROT** Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2017

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BASTIEN</b> Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER</b> Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAUTHIER</b> François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET</b> Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier2018)
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER</b> Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA</b> Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>CROSSE</b> Julien	PEDIATRIE
<b>DANTHU</b> Clément	NEPHROLOGIE
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>DUSSAULT-JARLAN</b> Lucile	CARDIOLOGIE
<b>EVARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GORDIENCO</b> Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACHATRE</b> Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE
<b>LATHIERE</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE
<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE

<b>LEPETIT</b> Hugo	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>RAMIN</b> Lionel	ORL
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>ROUSSELLET</b> Olivier	NEUROLOGIE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	ANATOMIE
<b>USSEGLIO-GROSSO</b> Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>VAYSSE</b> VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>VITAL</b> Pauline	MEDECINE INTERNE B
<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**DOIN** Corinne

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin  
CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS** Jérôme  
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT** Justine  
O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU** Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

## Remerciements

---

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU,**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier.

Chef de service d'Hépatogastroentérologie.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre enseignement et vos conseils durant ces quatre années d'internat. Je retiendrai pour mon assistantat : « la confiance n'exclut pas le contrôle » ! Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Madame Le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI,**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier en Hépatogastroentérologie.

Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir proposé ce travail et surtout de m'avoir aidé à le mener à terme. Merci pour votre disponibilité (y compris pendant vos vacances) et vos conseils précieux. Je vous remercie également de nous avoir transmis avec passion vos connaissances en Hépatologie et en Médecine interne. Vous nous avez soutenus et défendus tout au long de notre internat y compris dans ces durs moments de cours de DES. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde estime et de ma reconnaissance.

**Madame le Professeur Marie ESSIG,**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier en Néphrologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail mêlant deux organes complexes mais passionnants que sont le rein et le foie. Un grand merci pour votre relecture, vos conseils et votre présence dans ce jury.

**Monsieur le Docteur Jérémie JACQUES,**

Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier en Hépatogastroentérologie.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail dont le sujet ne t'est pas inconnu. Je n'ai toujours pas résolu le mystère de cette énergie débordante qui t'anime ! Tu es sur tous les fronts (thèse, workshop, biblio, recherche et j'en passe), tu ne t'arrêtes jamais et malgré tout, tu restes disponible et soucieux de la qualité de la formation et du bien-être de tes internes ! Tu es un réel moteur pour notre service. Je te remercie pour ton soutien, ta gentillesse et ton

enseignement pendant ces quatre années d'internat. J'espère de tout cœur que nous continuerons à travailler ensemble pendant mon assistanat.

**Monsieur le Docteur Paul CARRIER,**

Docteur en Hépatogastroentérologie.

Paul, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, merci pour votre relecture et vos corrections. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon internat et en particulier ces dernières semaines ! Vous êtes une figure emblématique de ce service ! Merci pour votre disponibilité (24H/24H), votre humour et bonne humeur (pas celle du lundi !), votre passion de l'enseignement qu'il s'agisse de médecine, d'Histoire ou de culture générale ! Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous. Soyez assuré de ma profonde estime.

**Madame le Docteur Marilynne DEBETTE-GRATIEN,**

Docteur en Hépatogastroentérologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vos connaissances et votre expérience dans le domaine de l'Hépatologie et en particulier la transplantation hépatique, sont reconnues de tous. Merci pour votre sympathie et votre disponibilité.

***A ceux qui ont contribué à ce travail,***

A Anaïs LABRUNIE sans qui ce travail n'aurait pu aboutir. Je te remercie pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta patience ! A Sandrine NLEND et à Céline RIGAUD qui m'ont également accompagnée dans la réalisation de ce travail.

***Au service d'Hépatogastroentérologie,***

Au Docteur Romain LEGROS, pour qui j'éprouve un profond respect. Tu es un modèle pour nous en matière d'endoscopie. Ton expérience et tes compétences sont reconnues de tous. Tu nous as transmis le souci de la rigueur et de la précision. Merci pour ton enseignement et tes précieux conseils durant ces quatre années d'internat.

Au Docteur Virginie Valgueblasse, merci pour ce super stage à St Junien ! Je n'oublierai jamais ce premier Noël dans le Limousin dans ta petite famille !

Au Docteur Tessa TABOURET, qui m'a accueillie le premier jour dans le service d'Hépatogastroentérologie et qui m'a accompagnée lors de ma première visite et première astreinte !

Au Docteur Anne LE SIDANER, merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre patience.

Au Docteur Roger DALOKO, que j'admire pour son calme et sa sérénité.

Au Docteur Laurent BIANCHI, merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme.

A Hugo, que j'admire pour son professionnalisme, sa patience et sa rigueur. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, aussi bien en tant qu'interne que chef ! J'étais ravie de partager cette dernière astreinte avec toi. Bonne chance pour la suite !

A Pauline, Laurianne et Sophie, la Dream team du service. Merci pour ces bons moments passés ensemble : barbecue, piscine, marche pédagogique à la recherche de menhirs, mariage, grossesse... Bref, je vous souhaite à toutes les trois beaucoup de bonheur !

A mes deux incontournables co-internes, Martin et Jérémie, alias les « Thauvins » ou les « Ambassadeurs ». Ces quatre années d'internat auraient été moins drôles sans vous. Merci pour votre soutien, votre gentillesse et votre humour ravageur ! Ne changez rien ! Je vous adore !

A Rébecca (Tic), merci pour ton soutien, ta gentillesse, ta bonne humeur au quotidien et ces chouettes soirées sushis ou JB à l'appartement. A Baptiste, Olivier, Claire, Clémentine, Pierre, Amélie et Morgane, je vous souhaite plein de bonnes choses pour la suite ! A Marion, belle rencontre de ce dernier semestre ! J'espère que tu garderas un bon souvenir de ton séjour dans le Limousin !

A Anne-Hélène, qui m'a enseignée les fondamentaux en radiologie. Merci pour ta bonne humeur et ton extrême gentillesse.

Une pensée toute particulière à Zora, qui m'a soutenue lors de mes premiers pas en tant qu'interne. Je me rappellerai toujours de ces longues heures dans notre bureau à papoter tout en dictant nos courriers. Tu es quelqu'un de formidable et j'espère que nos chemins se recroiseront.

A toute l'équipe d'Hépatogastroentérologie, qui malgré les conditions parfois difficiles, parvient à maintenir une ambiance de travail agréable.

Au Docteur BOUBADDI, au Docteur BURGEVIN et à toute l'équipe d'Hépatogastroentérologie, merci pour ce stage à Brive où j'aurai plaisir à revenir travailler en tant qu'assistante.

Au Docteur GERARDIN et à toute l'équipe de St Junien pour leur accueil et leur gentillesse.

### ***A mes amis,***

A Angelo et Ophélie, mes amis de lycée qui ne me lâchent pas malgré le temps qui passe.

A Caroline, Ludivine, Capucine, Joséphine, Eugénie, Murielle et Reshad, merci de m'avoir accompagnée pendant l'externat ! Je sais que je ne donne pas assez de nouvelles mais je ne vous oublie pas !

A Laurie, Erwan, Vanessa, Sam, Ariane, Guillaume, Henri, Charles, Bertrand, grâce à qui l'intégration dans le Limousin s'est faite en douceur.

A Martine et Julie, toujours le peps et le sourire aux lèvres.

A mes chers copains limougeaux, Clarisse et Simon, Sarah et Martin, Mathilde, Claire, Xavier, Elie, Paul et Anna, Vincent, Alexandre et Anne... Merci pour ces bons moments passés ensemble : week-ends vins, concert, mariages, resto... Pourvu que ça dure et ce malgré la distance (Brive n'est pas le bout du monde !)

### ***A ma famille,***

A mes parents Thierry et Nicole. Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour votre présence aujourd'hui ! A mes deux sœurs chéries, Maëva et Léa, merci d'être là dans les bons et les mauvais moments et ce malgré la distance. A mes grands-parents, je pense très souvent à vous, gardez la forme !

A ma belle-famille, Marie Noëlle, Fañch, Marion et Maëlle, que j'apprécie énormément. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et générosité. Il me tarde les prochaines vacances en Bretagne.

Et enfin à toi, Sylvain, la plus belle de mes rencontres dans le Limousin. Je te dédie ce travail car je n'y serai jamais arrivée sans toi. Merci pour ta présence, ta patience et ta réassurance au quotidien. Trois ans que tu me supportes, quel courage ! Merci de rendre ma vie plus belle et bien plus drôle ! Je souhaite que ce bonheur ne cesse jamais. « Karout a ran ac'hanout ».

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Liste des abréviations.....	22
Introduction.....	24
I. Hépatite B.....	25
I.1. Généralités sur l'hépatite B.....	25
I.2. Le virus de l'hépatite B .....	27
I.3. Histoire naturelle de l'hépatite B.....	33
I.4. Les tests diagnostiques .....	38
I.5. Traitement antiviral .....	42
II. Hépatite B et Rein .....	53
II.1. Physiologie rénale .....	53
II.1.1. La filtration glomérulaire.....	53
II.1.2. Le tubule .....	54
II.1.3. Exploration de la fonction glomérulaire.....	58
II.1.4. Exploration de la fonction tubulaire proximale .....	58
II.2. Toxicité rénale propre du virus .....	60
II.2.1. La périartérite noueuse liée au VHB .....	60
II.2.2. Les glomérulonéphrites liées au VHB.....	61
II.2.3. Atteinte tubulaire liée au VHB .....	62
II.3. Toxicité rénale des analogues nucléo(s)tidiques.....	63
II.3.1. Les analogues nucléosidiques.....	63
II.3.2. Les analogues nucléotidiques.....	66
III. Notre étude.....	73
III.1. Rationnel scientifique.....	73
III.2. Matériels et méthodes .....	73
III.3. Résultats.....	80
III.4. Discussion .....	101
Conclusion.....	108
Références bibliographiques.....	109
Annexes .....	120
Serment d'Hippocrate.....	121

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Prévalence de l'hépatite B chronique dans le monde en 2015 (1).....	26
Figure 2 : Représentation schématique des aspects du VHB en microscopie électronique (7) .....	28
Figure 3 : Organisation simplifiée du génome du VHB .....	29
Figure 4 : Cycle de réplication intra-hépatocytaire du VHB (8).....	30
Figure 5 : Histoire naturelle de l'hépatite B (4).....	33
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB, nouvelle nomenclature selon l'EASL 2017 (4).....	34
Figure 7 : Cinétique des marqueurs virologiques et sérologiques dans l'hépatite B aiguë (28) .....	40
Figure 8 : Cinétique des marqueurs virologiques et sérologiques dans l'hépatite B chronique (28).....	40
Figure 9 : Algorithme de prise en charge de l'infection par le VHB, selon l'EASL 2017 (4)...	43
Figure 10 : Incidence cumulée de résistance aux différents NA dans les études pivots chez les patients naïfs (4).....	44
Figure 11 : Interprétation du FibroScan® chez les patients CHB naïfs de traitement avec ALAT normale (à gauche) et augmentée (à droite) (38).....	47
Figure 12 : Schéma d'un glomérule en coupe (52).....	53
Figure 13 : Schéma du tubule rénal (53).....	54
Figure 14 : Mécanisme de réabsorption du phosphate (54) .....	56
Figure 15 : Réabsorption et sécrétion tubulaire de l'acide urique. ....	57
Figure 16 : Physiopathologie de la GEM liée au VHB (70).....	61
Figure 17 : Comparaison du DFGe dans une population de patients mono-infectés par le VHB traités par LdT, TDF ou ETV (82).....	64
Figure 18 : Variation du DFGe à 1 an chez des patients mono-infectés par le VHB traités par ETV (86).....	65
Figure 19 : Variation du DFGe après 18 mois de traitement par LdT ou ETV chez des patients mono-infectés par le VHB présentant ou non des comorbidités (87).....	65
Figure 20 : Schéma de la néphrotoxicité tubulaire du ténofovir (115).....	70
Figure 21 : Flow chart de l'étude .....	80
Figure 22 : Courbe de survie sans survenue d'une TPI au cours des 24 mois.....	91
Figure 23 : Courbe de survie sans survenue d'une TPI au cours des 24 mois selon les groupes (ETV, Naïf et TDF) .....	92

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Manifestations clinico-biologiques extra-hépatiques associées à une infection chronique par le VHB (à gauche) et manifestations systémiques décrites au cours d'une infection par le VHB (à droite) (26).....	38
Tableau 2 : Interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite B .....	39
Tableau 3 : Résultats des principales études sur l'efficacité à 6 mois après 48 ou 52 semaines de traitement par PegIFN $\alpha$ et NA chez les CHB AgHBe positif (4) .....	45
Tableau 4 : Résultats des principales études sur l'efficacité à 6 mois après 48 semaines de traitement par PegIFN $\alpha$ et à 48 ou 52 semaines de NA, chez les CHB AgHBe négatif (4)...	45
Tableau 5 : Données descriptives de la population globale à l'inclusion .....	82
Tableau 6 : Données biologiques de la population globale à l'inclusion .....	83
Tableau 7 : Données descriptives de la population de l'analyse principale à l'inclusion .....	85
Tableau 8 : Données biologiques de la population de l'analyse principale à l'inclusion .....	86
Tableau 9 : Prévalence de la TPI à 24 mois dans les groupes ETV, Naïf et TDF .....	88
Tableau 10 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes ETV et Naïf, analyse univariée.....	89
Tableau 11 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes TDF et Naïf, analyse univariée.....	90
Tableau 12 : Survenue d'une TPI au cours des 24 mois dans les 3 groupes étudiés .....	90
Tableau 13 : Facteurs prédictifs de survenue d'une TPI au cours des 24 mois, analyse univariée.....	93
Tableau 14 : Prévalence de la TPI à 24 mois dans les groupes ETV, Naïf et TDF selon des bornes plus strictes .....	94
Tableau 15 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes ETV et Naïf, analyse univariée et multivariée .....	95
Tableau 16 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes TDF et Naïf, analyse univariée.....	96
Tableau 17 : Prévalence à 24 mois d'une TPI identifiée par un TmPi/DFGe < 0.8 mmol/L et une EFAU > 10% .....	97
Tableau 18 : Prévalence de la TPI à l'inclusion selon la prise antérieure de traitement anti-VHB.....	97
Tableau 19 : Traitement anti-VHB antérieur dans la population globale et chez les patients avec une TPI à J0 .....	98
Tableau 20 : Prévalence d'une altération de la fonction rénale, d'une hypophosphatémie et d'une hypercalciurie à M24 en fonction de la survenue d'une TPI au cours du suivi.....	99
Tableau 21 : Prévalence d'une altération de la fonction rénale, d'une hypophosphatémie et d'une hypercalciurie à 24 mois en fonction de la présence ou non d'une TPI à J0. ....	100

## Liste des abréviations

---

<b>AA</b> : Acide aminé	<b>DFG</b> : Débit de filtration glomérulaire
<b>ABC</b> : ATP binding cassette	<b>DFGe</b> : Débit de filtration glomérulaire estimé
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>DMO</b> : Densité minérale osseuse
<b>ADNccc</b> : ADN circulaire clos covalent	<b>EF</b> : Excrétion fractionnelle
<b>ADNrc</b> : ADN relaxé circulaire	<b>EFAU</b> : Excrétion fractionnelle de l'acide urique
<b>ADV</b> : Adéfovir dipivoxil	<b>ELISA</b> : Enzym-linked immunosorbent-assay
<b>AgHBc</b> : Antigène de capsid du VHB	<b>ETV</b> : Entécavir
<b>AgHBe</b> : Antigène e du VHB	<b>FGF23</b> : Fibroblast growth factor 23
<b>AgHBM</b> : Antigène de surface HBM du VHB (« middle surface »)	<b>GEM</b> : Glomérulonéphrite extra-membraneuse
<b>AgHBL</b> : Antigène de surface HBL du VHB (« large surface »)	<b>GN</b> : Glomérulonéphrite
<b>AgHBs</b> : Antigène de surface du VHB (« small surface »)	<b>GNMP</b> : Glomérulonéphrite membrano-proliférative
<b>ALAT</b> : Alanine aminotransférase	<b>GN-VHB</b> : Glomérulonéphrite liée au VHB
<b>Anti-HBc</b> : Anticorps dirigés contre l'AgHBc	<b>HBcrAg</b> : Hepatitis B core-related antigen
<b>Anti-HBe</b> : Anticorps dirigés contre l'AgHBe	<b>hCG</b> : Human chorionic gonadotropin
<b>Anti-HBs</b> : Anticorps dirigés contre l'AgHBs	<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> : Bicarbonate
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique	<b>H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> : Hydrogénocarbonate
<b>ARNm</b> : Acide ribonucléique messenger	<b>HTA</b> : Hypertension artérielle
<b>ARNpg</b> : Acide ribonucléique pré-génomique	<b>HR</b> : Hazard ratio
<b>ATP</b> : Adénosine triphosphate	<b>IFN</b> : Interféron
<b>BU</b> : Bandelette urinaire	<b>IL</b> : Interleukine
<b>CDC</b> : Center for Disease Control	<b>IMC</b> : Indice de masse corporelle
<b>CHB</b> : Hépatite B chronique	<b>IP</b> : Inhibiteur de protéase
<b>CHC</b> : Carcinome hépatocellulaire	<b>IRC</b> : Insuffisance rénale chronique
<b>CKD-EPI</b> : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration	<b>J0</b> : Jour de l'inclusion
<b>CMH</b> : Complexe majeur d'histocompatibilité	<b>LAM</b> : Lamivudine
<b>DAA</b> : Traitement antiviral d'action directe	<b>LdT</b> : Telbivudine
	<b>M3</b> : 3 <sup>ème</sup> mois
	<b>M21</b> : 21 <sup>ème</sup> mois
	<b>M24</b> : 24 <sup>ème</sup> mois
	<b>MBG</b> : Membrane basale glomérulaire

**MDRD** : Modification of Diet in Renal Disease  
**MRC** : Maladie rénale chronique  
**MRP** : Multidrug resistance-associated protein  
**N** : Normal  
**NA** : Analogue nucléo(s)tidique  
**NK** : Natural killer  
**OAT** : Organic anion transporter  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**OR** : Odds ratio  
**ORF** : Open frame reading  
**PAN** : Périartérite noueuse  
**PBH** : Ponction biopsie hépatique  
**PCR** : Polymerase chain reaction  
**PegIFN $\alpha$**  : Interféron  $\alpha$  pégylé  
**PTH** : Hormone parathyroïdienne  
**RBP** : Retinol binding protein  
**RNase H** : Ribonucléase H  
**SLC** : Solute carriers

**TAF** : Ténofovir alafénamide fumarate  
**TCP** : Tubule contourné proximal  
**TDF** : Ténofovir disoproxil fumarate  
**TFV** : Ténofovir  
**TLR** : Toll like récepteur  
**Tm** : Transport rénal maximal  
**TmPi/DFGe** : Transport maximal du phosphate rapporté au DFGe  
**TNF $\alpha$**  : Tumor necrosis factor  $\alpha$   
**TPI** : Tubulopathie proximale infraclinique  
**TRP** : Réabsorption fractionnelle du phosphate  
**TSH** : Thyroéostimuline  
**VHA** : Virus de l'hépatite A  
**VHB** : Virus de l'hépatite B  
**VHC** : Virus de l'hépatite C  
**VHD** : Virus de l'hépatite Delta  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

---

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé publique mondiale. Son évolution vers la chronicité confère au patient un risque de développer une hépatopathie chronique fibrosante, une cirrhose et à terme un carcinome hépatocellulaire (CHC). Le développement des traitements antiviraux, en particulier les analogues nucléo(s)tidiques (NA) de dernière génération ont révolutionné la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite B chronique (CHB). Ces traitements permettent une virosuppression efficace et réduisent le risque de progression de la maladie hépatique. Néanmoins, ces molécules nécessitent le plus souvent une prise au long cours car leur action sur la réplication virale reste suspensive. Deux problématiques se dégagent ainsi : d'une part le problème d'observance et d'autre part leur tolérance à long terme. Une attention particulière est donc portée sur les potentiels effets secondaires liés aux NA, notamment leur retentissement sur la fonction rénale.

# I. Hépatite B

---

## I.1. Généralités sur l'hépatite B

### I.1.1. Données épidémiologiques

L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) estime que 3.5% de la population mondiale, soit environ 257 millions d'individus, ont une infection chronique par le VHB en 2015 (1) (Figure1). L'infection par le VHB est à l'origine d'atteintes hépatiques aiguës et chroniques. La morbi-mortalité de cette infection est principalement liée à sa forme chronique qui expose à un risque de cirrhose et de CHC, responsables d'environ 880 000 décès dans le monde en 2015 (1). Bien qu'ubiquitaire, la prévalence de l'hépatite B varie fortement selon les Régions de l'OMS. Les plus touchées sont la Région du Pacifique occidental et la Région africaine. La prévalence est de 6.2% (115 millions) dans la Région du Pacifique occidental, 6.1% (60 millions) dans la Région africaine, 3.3% (21 millions) dans la Région de la Méditerranée orientale, 2% (39 millions) dans la Région de l'Asie du Sud-Est, 1.6% (15 millions) dans la Région européenne et 0.7% (7 millions) dans la Région des Amériques (1). Grâce au développement socio-économique, au programme de vaccination universelle et à l'accès au traitement, la prévalence de l'hépatite B diminue dans les pays de forte endémie. A l'inverse, dans les pays de faible endémie, du fait des flux migratoires, ces chiffres tendent à s'accroître, en lien avec une forte prévalence dans les populations migrantes et réfugiées.

En 2015, 2.7 millions d'individus dans le monde sont co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La co-infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) et de l'hépatite C (VHC) concerne respectivement 5% et 2 à 8% des patients porteurs chroniques du VHB (1).

En France, les dernières données de 2004 rapportent que 7.3% de la population a été en contact avec le virus et que 0.65%, soit environ 280 000 personnes, vivent avec une CHB (2). En 2013, l'enquête LaboHep recense 291 cas d'hépatites B aiguës avec une incidence estimé à 0.44 pour 100 000 habitants (3).

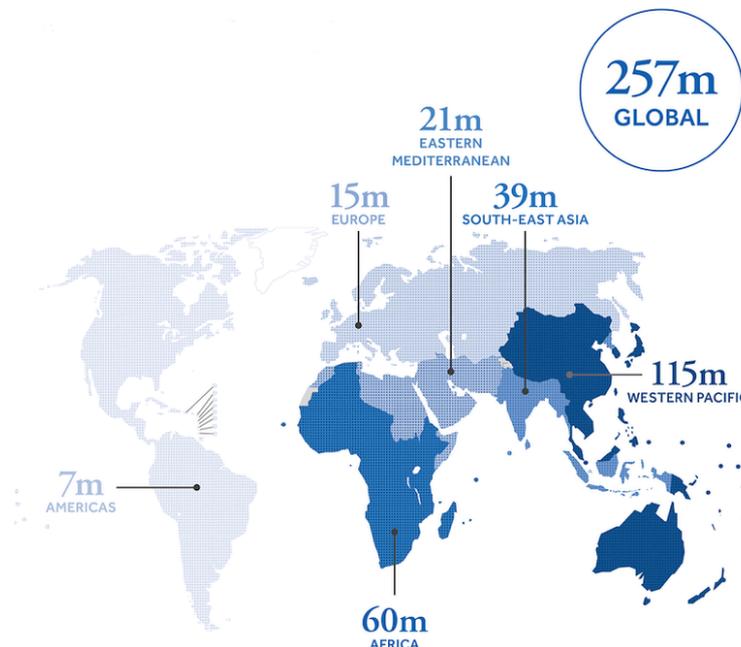


Figure 1 : Prévalence de l'hépatite B chronique dans le monde en 2015 (1).

### I.1.2. Modes de transmission

Le VHB se transmet lors d'un contact avec du sang ou d'autres fluides corporels contaminés (salive, menstruations, sécrétions vaginales ou séminales).

Dans les zones de faible endémie, la contamination par voie sexuelle constitue l'un des principaux modes de transmission du virus (qu'il s'agisse de rapports homosexuels ou hétérosexuels). La vaccination ainsi que l'utilisation de préservatifs sont des moyens simples et efficaces de prévention. Le partage de seringues, d'aiguilles, de préparation ou de matériels d'injection chez les usagers de drogues intraveineuses est le deuxième mode de transmission le plus fréquent. En 2015, 0,25% (11,8 millions) de la population mondiale est usagère de drogues intraveineuses et 1% des nouvelles infections par le VHB sont issues de ce groupe à risque. La prévention consiste en la distribution de seringues stériles (1). Parmi les voies de transmission percutanée, le partage de rasoirs ou brosses à dents peut également être incriminé ainsi que des pratiques telles que l'acupuncture, les tatouages ou piercings en cas de non-respect des normes de stérilisation en vigueur.

Dans les zones de forte endémie, les voies de transmission périnatale et horizontale sont prédominantes. La transmission de la mère à l'enfant peut survenir *in utero*, à la naissance ou après la naissance. Le taux de transmission peut atteindre jusqu'à 90% selon la charge virale de la mère. Les moyens de prévention comportent le dépistage obligatoire des femmes enceintes par le dosage de l'antigène HBs (AgHBs) au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (actuellement recommandé au 1<sup>er</sup> examen prénatal ou au 1<sup>er</sup> trimestre), un traitement antiviral chez la mère (indiqué en fonction de la charge virale et du degré de

fibrose), l'immunothérapie passive du nouveau-né dans les 24 heures suivant la naissance ainsi que la vaccination selon le schéma recommandé (4). La transmission horizontale survient surtout chez les enfants et adolescents, via des lésions cutané-muqueuses minimales et des contacts étroits interindividuels fréquents à cet âge.

Dans le milieu médical, la transmission du VHB via les transfusions sanguines est devenue rare depuis le dépistage systématique de l'AgHBs chez tous les donneurs. Dans les pays pauvres, malgré la mise en place de mesures sanitaires, 34% des dons du sang échappent à un dépistage efficace du VHB (1). De plus, 5% des injections faites dans le cadre de soins de santé sont réalisées avec du matériel non stérilisé et réutilisé, responsables de 315 000 nouveaux cas d'hépatite B dans le monde en 2010 (1). Grâce à la vaccination obligatoire des travailleurs de santé et la mise en place d'une prophylaxie post exposition, la transmission virale d'un patient à un soignant ou d'un soignant à un patient est devenue exceptionnelle.

## **I.2. Le virus de l'hépatite B**

### **I.2.1. Historique et classification taxonomique**

Le VHB a été découvert en 1964 par Baruch Samuel Blumberg et son équipe. En recherchant des polymorphismes génétiques entre les différentes populations humaines, ils isolent un nouvel antigène dans le sérum d'un aborigène australien, nommé antigène Australia (5). La poursuite de leurs investigations leur permettra d'établir un lien entre cet antigène et l'hépatite B. En 1970, Dane identifie en microscopie électronique, dans le sérum de malades porteurs de l'antigène Australia, des particules de 42 nm de diamètre en cocarde, auxquelles il donnera son nom. Ces particules de Dane comportent un génome viral et une enveloppe protéique, constituant le VHB (6).

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, en référence à son organe cible, le foie (« hepar » en grec ancien), et à son génome viral constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN) (7). Cette famille regroupe deux genres : les *Orthohepadnavirus* infectant les mammifères et les *Avihepadnavirus* infectant les oiseaux. Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le VHB, le Woodchuck Hepatitis B virus chez la marmotte, le Ground Squirrel Hepatitis B virus chez les écureuils et les virus des singes : ChHBV (chimpanzés), GoHBV (gorille), OuHBV (orang-outang), GiHBV (gibbon) et WMHBV (singe laineux). Le genre *Avihepadnavirus* comprend le virus du canard de Pékin (Duck Hepatitis B virus), du héron (Heron Hepatitis B virus) et de l'oie des neiges (Ross's Goose Hepatitis B virus). Ils diffèrent des *Orthohepadnavirus* par l'absence du gène X, détaillé ci-dessous, et par le fait de posséder seulement deux protéines d'enveloppe.

## I.2.2. Organisation virale

La particule de Dane, sphérique avec un diamètre d'environ 42 nm, correspond à la forme infectieuse circulante du VHB. Elle comprend une enveloppe entourant une nucléocapside, elle-même composée du génome viral et d'une polymérase virale (Figure 2).

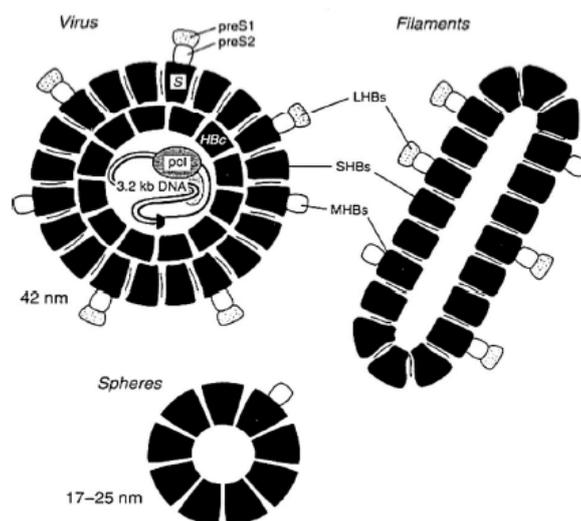


Figure 2 : Représentation schématique des aspects du VHB en microscopie électronique (7)

L'enveloppe virale, bicouche lipidique, se forme progressivement à travers les voies de sécrétion intracellulaires, comprenant le réticulum endoplasmique et le système de Golgi, et présente à sa surface trois protéines virales nommées en fonction de leur taille : AgHBs (small surface antigen), AgHBM (middle surface antigen) et AgHBL (large surface antigen). La nucléocapside, de forme icosaédrique, mesure environ 27 nm de diamètre. Elle est formée par les protéines « core » (AgHBc) et contient l'ADN viral lié à la polymérase virale. La protéine HBe (précure ou AgHBe) est une protéine circulante dérivée de la protéine core. L'ADN du VHB est le plus petit génome viral à ADN connu, avec une taille d'environ 3.2 kB. Il s'agit d'un ADN relaxé circulaire (ADNrc) partiellement double brin. Le brin complet négatif contient la totalité du patrimoine génétique du virus et son brin incomplet positif est non codant. La polymérase virale est une enzyme codée par le génome viral. Il s'agit d'une ADN polymérase acide ribonucléique (ARN) dépendante avec une activité ribonucléase (RNase-H). Elle est liée de façon covalente à l'extrémité 5' du brin négatif au niveau duquel débute la synthèse du brin positif de l'ADN viral.

L'ADNrc contient quatre cadres de lecture ouverts (ORF) (Figure 3) :

1. l'ORF S code pour 3 protéines de surface de l'enveloppe: les protéines preS1 (AgHBL), preS2 (AgHBM) et AgHBs codés respectivement par les gènes preS1/preS2/S, preS2/S et le gène S.
2. l'ORF C code pour les protéines de la capsid : core (AgHBc) et précore (AgHBe).
3. l'ORF P code pour la polymérase virale.
4. l'ORF X code pour la protéine X, uniquement présente chez les *Orthohepadnaviridae*. Elle joue un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de l'infection virale in vivo et in vitro en tant qu'activatrice transcriptionnelle de l'ADN circulaire clos covalent (ADNccc superenroulé, forme quiescente du VHB, décrite ci-dessous). Elle est aussi impliquée dans de nombreuses voies cellulaires comme l'apoptose ou la réparation de l'ADN, ce qui expliquerait son rôle dans la carcinogénèse.

Du fait de la taille réduite du génome, les ORF du VHB sont chevauchants. Ceci explique qu'une mutation dans un gène a souvent une répercussion dans un autre gène du génome.

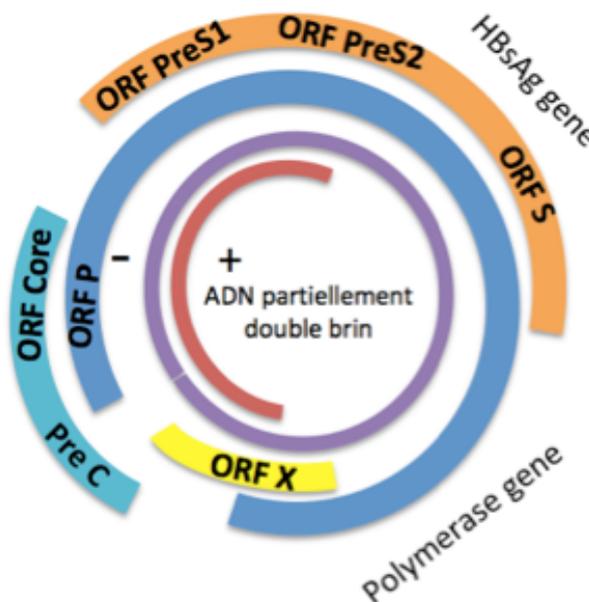


Figure 3 : Organisation simplifiée du génome du VHB

### I.2.3. Réplication virale

L'hépatocyte reste en l'état actuel des connaissances le principal site de répliation du VHB (Figure 4).

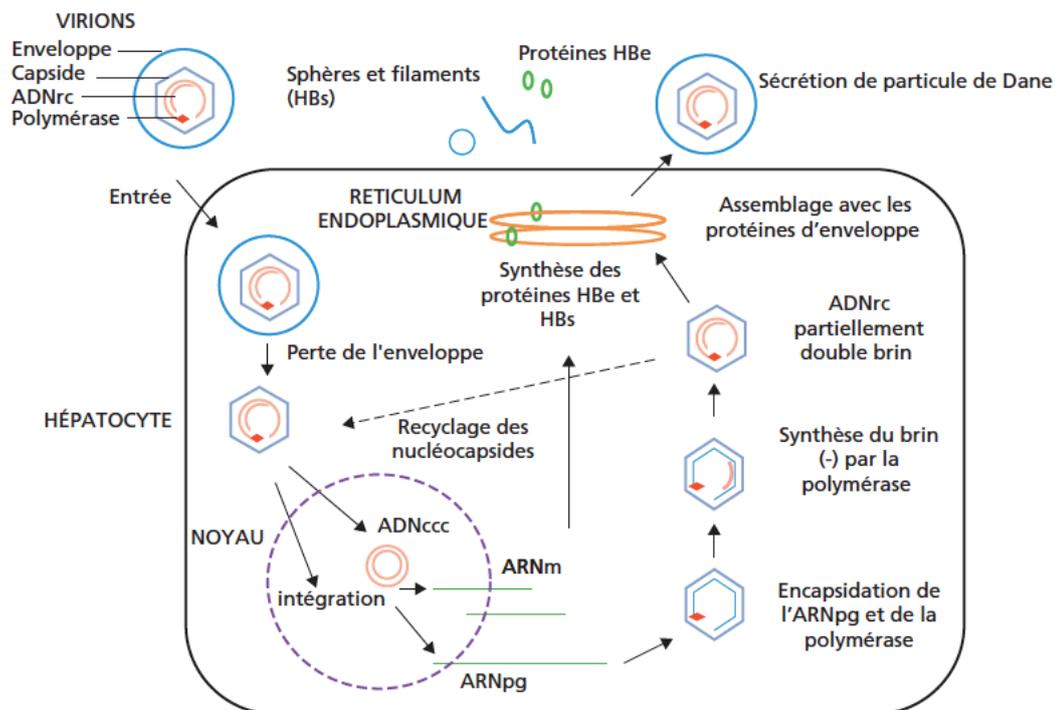


Figure 4 : Cycle de répliation intra-hépatocytaire du VHB (8)

Après liaison au récepteur NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide) situé au pôle basolatéral de l'hépatocyte, les virions entrent dans la cellule par un mécanisme d'endocytose (9). Les nucléocapsides libérées dans le cytoplasme, après la perte de l'enveloppe virale, sont transportées à la membrane nucléaire et libèrent leur génome dans le noyau à travers les pores nucléaires. L'ADNrc est alors transformé en ADNccc, superenroulé, comparable à un «minichromosome viral», ou peut être intégré au génome de la cellule hôte. L'ARN polymérase cellulaire II transcrit l'ADNccc en ARN pré-génomique viral (ARNpg) et en de nombreux ARN messagers (ARNm) dans le noyau cellulaire. L'ARNpg code pour la polymérase virale et les protéines core de la capsidie alors que les ARNm viraux codent pour les protéines virales (la protéine soluble HBe, les protéines de l'enveloppe et la protéine HBx). Ces dernières sont synthétisées dans le cytoplasme et les protéines de l'enveloppe subissent une maturation dans l'appareil de Golgi. Une fois la polymérase virale synthétisée, elle s'attache à l'extrémité 5' de sa propre matrice sur une structure nommée  $\epsilon$  permettant le recrutement des protéines core et la formation de la capsidie autour du complexe polymérase/ADN. Après son encapsidation

l'ARNpg est rétrotranscrit en ADNrc à l'intérieur de la capsidie grâce à l'activité transcriptase inverse de la polymérase virale. Le brin négatif est d'abord synthétisé puis le brin positif et l'ARN restant est dégradé par l'activité RNase-H de la polymérase. La protéine HBs s'associe au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique aux nucléocapsides, contenant ADN viral et polymérase virale. Ces nouvelles particules de Dane ainsi formées et matures sont sécrétées par la cellule. Les nucléocapsides peuvent aussi être redirigées vers le noyau pour amplifier et maintenir le pool d'ADNccc. Parallèlement, l'hépatocyte infecté sécrète des particules sans potentiel infectieux : des protéines HBs associées à des phospholipides, sous forme de sphères ou filaments ainsi que l'antigène HBe (Figure 2).

#### **1.2.4. Variabilité du VHB**

Les erreurs induites par la polymérase virale lors de la transcription aboutissent à l'apparition de nouveaux génotypes, mutants ou quasi-espèces (10). Actuellement, dix génotypes nommés de A à J ont été identifiés grâce au séquençage de l'intégralité du génome viral (11). La différence entre deux génotypes est définie par une variation d'au moins 8 % de la totalité de leur séquence nucléotidique et d'au moins 4% dans le gène de surface (preS1, preS2, S) (12). Le génotype A est majoritairement présent en Afrique subsaharienne, Afrique de l'Ouest et dans le Nord de l'Europe; les génotypes B et C en Asie de l'Est ; le génotype D en Afrique, en Europe, dans la région méditerranéenne et en Inde. Le génotype E prédomine dans l'Ouest de l'Afrique alors que les génotypes F et H circulent dans les peuples indigènes d'Amérique centrale et du Sud. Le génotype G se retrouve principalement chez les homosexuels de sexe masculin (en France, en Allemagne et aux Etats-Unis) ; le génotype H en Amérique centrale et du Sud ; le génotype I en Asie du Sud-Est. Le génotype J a été isolé au Japon (13). En France, les génotypes A et D sont les plus rencontrés (14).

De nombreux mutants sont sélectionnés en réponse à une pression sélective (réponse immunitaire, traitement, vaccin). Si la majorité des mutants formés ne peuvent se propager dans l'organisme car défectifs, certains peuvent persister et former une nouvelle population virale coexistant avec la population de virus sauvages. Il existe les mutants de résistance aux traitements anti-polymérase, les mutants précore et les mutants des protéines d'enveloppe (selon le siège de la mutation).

### **I.2.5. Immunopathogenèse du VHB**

Le VHB est considéré comme non cytopathique. Les lésions hépatiques résultent de l'activation du système immunitaire de l'hôte qui comprend une réponse immunitaire innée et une réponse dite adaptative.

La réponse immunitaire innée est la première mise en jeu lors de l'infection. Bien que primordiale dans le contrôle de la réplication du pathogène et dans l'activation de la réponse adaptative, elle semble faible au cours de l'hépatite B (15). Elle fait intervenir des récepteurs reconnaissant des motifs du virus, comme les Toll-like récepteurs (TLR). La détection d'un motif pathogène active des voies de signalisation aboutissant à la synthèse d'interférons (IFN) de type I (IFN $\alpha$  et IFN $\beta$ ) et de cytokines pro-inflammatoires (Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukines IL-1 et IL-6 entre autres). Ces cytokines servent à recruter les cellules inflammatoires comme les cellules NK (Natural killer) et les macrophages. Les IFN de type I possèdent une puissante activité protectrice contre les infections virales ainsi qu'une activité anti-proliférative et immunomodulatrice.

La réponse immunitaire adaptative comprend une réponse humorale et une réponse cellulaire (16). La réponse humorale, par la production d'anticorps, contribue à l'élimination des virions circulants et empêche l'infection de nouvelles cellules. La réponse cellulaire, par le biais des lymphocytes T cytotoxiques, contribue à l'élimination des cellules infectées. Les lymphocytes CD4+, activés après avoir reconnu un épitope du VHB présenté par un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigène, sécrètent des cytokines, activent les lymphocytes B producteurs d'anticorps et régulent l'activité des lymphocytes CD8+. Les lymphocytes CD8+, activés après avoir reconnu un épitope du VHB présenté par un CMH de classe I à la surface des hépatocytes infectés, détruisent la cellule infectée. La réponse cellulaire est également effectuée par des cytokines telles que l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ , agissant directement au niveau des intermédiaires de réplication.

La balance entre réplication virale et réponse immunitaire de l'hôte est déterminante dans la pathogénèse de l'hépatite B. Le passage à la chronicité semble contrôlé par le système immunitaire de l'hôte. En effet, contrairement aux patients ne développant qu'une hépatite aiguë, les patients développant une infection chronique présentent une faible réponse adaptative due à une réponse inefficace des lymphocytes T dont les causes précises restent à déterminer.

### I.3. Histoire naturelle de l'hépatite B

L'infection par le VHB se présente toujours sous la forme d'une hépatite B aiguë qui peut soit se résoudre spontanément soit évoluer vers la chronicité exposant le patient à un risque de fibrose hépatique, de cirrhose et de CHC (Figure 5).

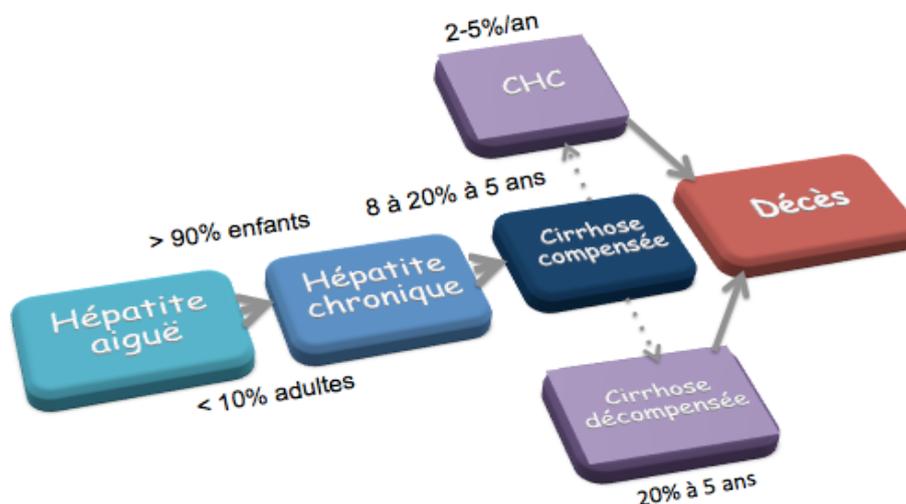


Figure 5 : Histoire naturelle de l'hépatite B (4)

#### I.3.1. Hépatite B aiguë

L'infection aiguë est asymptomatique dans environ 85% des cas. La fréquence des formes symptomatiques augmente avec l'âge au moment de la contamination (17).

Le tableau clinique classique comprend :

- *une phase d'incubation* de 75 jours en moyenne, variant de 4 à 12 semaines.
- *une phase pré-ictérique* durant quelques jours à une semaine, peu spécifique, pouvant se manifester par un syndrome pseudo-grippal, une asthénie, des troubles digestifs et rarement une éruption cutanée.
- *une phase ictérique* caractérisée par un ictère ainsi qu'une hépatomégalie et splénomégalie dans respectivement 30 à 50% des cas et 25% des cas (17). L'ictère peut persister 2 à 3 semaines. Les transaminases sont constamment élevées.

Un tableau d'hépatite fulminante peut survenir dans 0.1% à 1% des cas lorsque la réponse immunitaire est intense et conduit à une destruction massive des hépatocytes. Son pronostic reste sombre avec une mortalité de 80% en l'absence de transplantation hépatique en urgence. En France, le VHB représente 70% des causes d'hépatite fulminante d'origine virale (18). Chez 90% des patients, la réponse immune permet une résolution de l'infection avec disparition progressive de la symptomatologie et normalisation des transaminases.

### I.3.2. Hépatite B chronique

Elle est définie par la persistance de l'AgHBs dans le sang au-delà de 6 mois et survient quand la réponse immunitaire est insuffisante ou dépassée. L'âge au moment de la contamination, la maturité du système immunitaire et la charge de l'inoculum viral sont les principaux facteurs de risque de passage à la chronicité. Il est de l'ordre de 90% chez les nouveaux-nés lors d'une transmission verticale en l'absence de sérovaccination. Ce risque diminue à 30% avant l'âge de 5 ans et devient faible (< 5-10%) chez les adultes immunocompétents (19). Toutefois, le risque augmente à nouveau chez les sujets âgés (20). Au même titre que la forme aiguë, l'infection chronique par le VHB est le plus souvent asymptomatique ce qui retarde souvent son diagnostic.

L'évolution vers la chronicité est un processus dynamique composé de cinq phases non nécessairement successives, prenant en compte la présence de l'AgHBe, la charge virale et l'Alanine aminotransférase (ALAT). La nomenclature de l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique a été révisée dans les recommandations de l'EASL en 2017 (Figure 6). Aucune classification n'étant parfaite, des zones grises existent et malgré une évaluation complète et répétée des marqueurs virologiques certains patients restent inclassables et nécessitent donc une prise en charge spécialisée.

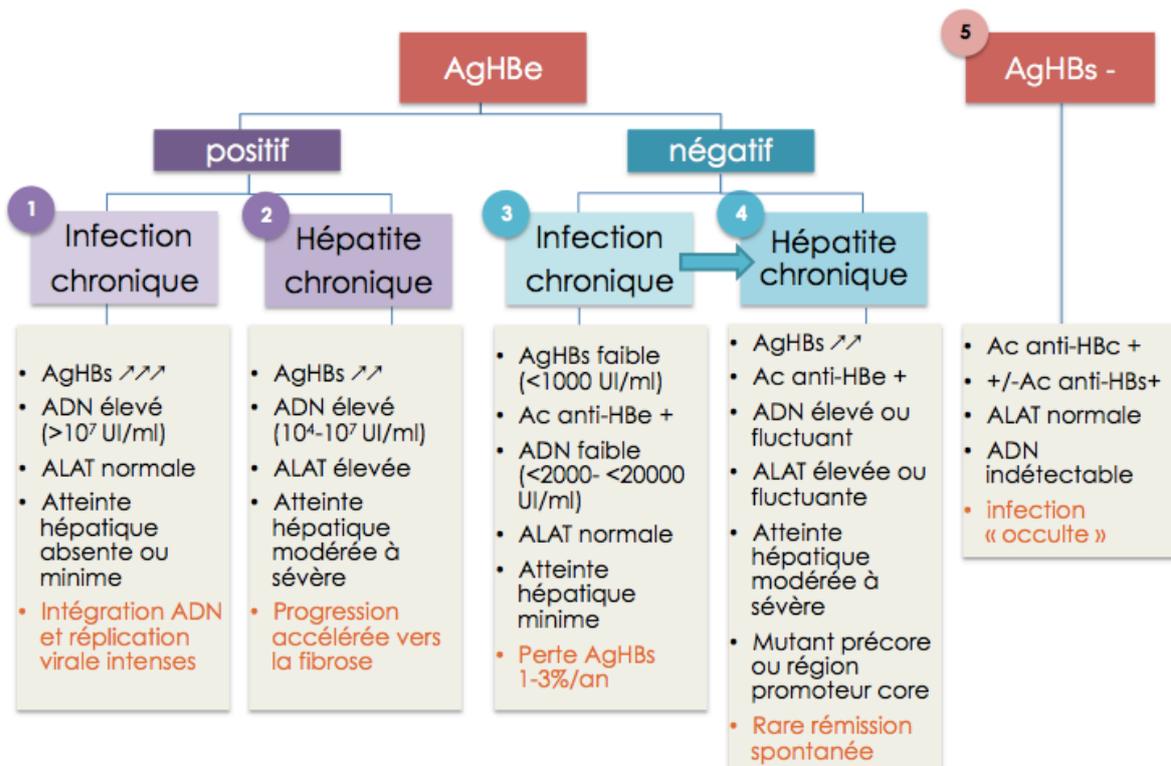


Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB, nouvelle nomenclature selon l'EASL 2017 (4)

### **Phase 1 : Infection chronique B AgHBe positif**

*(Ancienne phase de Tolérance immunitaire)*

Elle est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une charge virale très élevée ( $> 10^7$  UI/mL) et une valeur normale (N) d'ALAT ( $N < 40$  UI/L). Les lésions histologiques nécrotico-inflammatoires ou de fibrose sont absentes ou minimales. Néanmoins le processus de carcinogenèse pourrait débiter à ce stade du fait de la capacité du virus à s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Cette phase particulièrement contagieuse est plus fréquente et prolongée en cas de transmission périnatale. La probabilité de perte spontanée de l'AgHBe est très faible.

### **Phase 2 : Hépatite chronique B (CHB) AgHBe positif**

*(Ancienne phase d'immuno-activité AgHBe+ ou hépatite chronique active à virus sauvage).*

Elle est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une charge virale élevée ( $10^4$ - $10^7$  UI/mL) et une augmentation de l'ALAT. Les lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires, modérées à sévères, évoluent rapidement vers la fibrose. Cette phase, pouvant survenir plusieurs années après la phase 1, est plus fréquemment et rapidement atteinte chez les malades infectés à l'âge adulte. L'évolution à l'issue de cette phase est variable. La plupart des patients évolueront vers une séroconversion HBe (environ 10% par an) avec une suppression de la réplication virale et entreront dans la dernière phase de l'infection, dite phase de l'AgHBs négatif. D'autres, ne parvenant pas à contrôler l'infection, présenteront une CHB AgHBe négatif (Phase 4).

### **Phase 3 : Infection B chronique AgHBe négatif**

*(Ancienne phase de portage inactif)*

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre l'AgHBe (anti-HBe), une charge virale faible ou indétectable ( $< 2000$  UI/mL) et une valeur normale d'ALAT. Néanmoins, certains patients dans cette phase peuvent présenter une charge virale  $> 2000$  UI/mL (en général  $< 20000$  UI/mL) avec la persistance d'une valeur normale d'ALAT et des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires et de fibrose minimales. Les patients ont un faible risque de progression vers la cirrhose ou le CHC mais la progression vers une CHB est possible. La perte spontanée de l'AgHBs et/ou la séroconversion HBs est d'environ 1 à 3% par an.

### **Phase 4 : Hépatite B chronique AgHBe négatif**

*(Ancienne phase d'immuno-activité AgHBe- ou hépatite chronique active à mutant précore)*

Cette phase plus tardive est caractérisée par l'absence d'AgHBe dans le sérum habituellement associée à la présence des anticorps anti-HBe, des valeurs fluctuantes et élevées des transaminases et de la charge virale ( $> 2000$  UI/mL). Il existe des lésions

hépatiques nécrotico-inflammatoires et de fibrose. Les patients sont infectés par des virus mutés dans la région précore et/ou dans la région du promoteur core, responsable d'une absence d'expression de l'AgHBe. L'hépatite chronique B AgHBe négatif est associée à une faible probabilité de rémission spontanée.

### **Phase 5 : phase de l'AgHBs négatif**

*(Ancienne phase d'infection occulte)*

Elle est caractérisée par l'absence d'AgHBs dans le sérum et la présence des anticorps dirigés contre l'AgHBc (anti-HBc), éventuellement associée à celle des anticorps anti-HBs. Les transaminases sont normales et la charge virale habituellement indétectable. L'ADNccc, quant à lui, peut être détecté dans le foie (et probablement d'autres sites) (21). La perte de l'AgHBs avant le stade de fibrose sévère est de meilleur pronostic avec une diminution du risque de survenue de cirrhose, de décompensation hépatique, de CHC et une amélioration de la survie.

L'ADNccc, persistant en intracellulaire, peut être à l'origine d'épisodes de réactivation virale chez 20 à 30% des malades, spontanément ou suite à un traitement immunosuppresseur. La virémie devient détectable, associée à une élévation des transaminases et à un risque d'aggravation de la fibrose. L'AgHBs et l'AgHBe se repositivent dans 10 à 20% en cas de souche sauvage. Cette réactivation est habituellement asymptomatique. Elle peut cependant prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère.

### **1.3.3. Facteurs de risque de progression vers la cirrhose et le CHC**

L'incidence annuelle de la cirrhose varie de 2 à 10% avec une incidence cumulée à 5 ans d'environ 20%. Elle survient 20 à 30 ans après le contage. L'incidence cumulée à 5 ans de décompensation hépatique est d'environ 20% chez les cirrhotiques non traités. Leur taux de survie est de 14 à 35% à 5 ans. L'incidence annuelle du CHC viro-induit est d'environ 2 à 5% en présence d'une cirrhose compensée non traitée (22). Le risque cumulatif à 5 ans de développer un CHC en l'absence de traitement est de : 0.1 à 0.3% chez les porteurs inactifs, 0.6 à 2.4% chez les patients avec une CHB et de 9.7 à 15.5% chez les patients cirrhotiques compensés (22). Le risque de survenue d'un CHC persiste malgré l'instauration d'un traitement antiviral. Le risque de progression vers la cirrhose et le CHC est élevé chez les patients présentant au moins un des facteurs suivants (22,23):

- *liés à l'hôte* : la présence d'une cirrhose, un âge avancé (plus de 40 ans), le sexe masculin, une origine africaine, une consommation d'alcool, un tabagisme actif, un diabète ou syndrome métabolique, un antécédent familial de CHC.

- *liés au virus* : une charge virale élevée (> 2000 UI/mL) et/ou une concentration élevée d'AgHBs (> 1000 UI/ml), une activité chronique nécrotico-inflammatoire, une co-infection VHC, VHD ou VIH, le génotype C et des mutations spécifiques (dans la région du promoteur du core ou mutations non sens dans les gènes de surface preS1 et preS2).

De nombreux scores pronostiques (GAG-HCC, CU-HCC et REACH-B) ont été développés et validés dans des populations asiatiques, traitées ou non. Le PAGE-B est un score prédictif de la survenue d'un CHC durant les 5 premières années sous traitement antiviral (entécavir ou ténofovir) validé chez des Caucasiens. Il prend en compte l'âge, le sexe et la numération des plaquettes et semble prédire également le risque de CHC chez les patients non traités (24). Le score REAL-B tout récemment développé, semble mieux prédire que le PAGE-B le risque de CHC à 3, 5 et 10 ans chez des patients asiatiques avec une CHB non traitée. Ces résultats doivent être validés dans la population caucasienne avant de l'utiliser dans notre pratique clinique (25).

#### **I.3.4. Manifestations extra-hépatiques**

Des manifestations extra-hépatiques peuvent être observées au cours de l'infection par le VHB, qu'elle soit aiguë ou chronique. Les manifestations extra-hépatiques cliniques et biologiques concernent respectivement 16% et 15% des patients atteints d'hépatite B chronique (26) (Tableau 1). Les vascularites de type périartérite noueuse (PAN) et les glomérulonéphrites (GN) sont les atteintes les mieux caractérisées et les plus sévères (27). Les principales manifestations systémiques associées à l'infection par le VHB sont représentées dans le tableau 1 (27).

	n (%)	
<i>Manifestations cliniques</i>		<i>Manifestations systémiques</i>
Aucune	160 (84)	Syndrome pseudo-grippal
Au moins une	30 (16)	Maladie sérique
Déficit sensitivo-moteur	10 (5)	Périartérite noueuse
Myalgies	6 (3)	<i>Manifestations rhumatologiques</i>
Syndrome sec	6 (3)	Polyarthralgies
Arthralgie – arthrite	5 (3)	Polyarthrite
Glomérulonéphrite	5 (3)	<i>Manifestations neurologiques</i>
Syndrome de Raynaud	3 (2)	Polyradiculonévrite
Uvéite	3 (2)	Polyneuropathie
Prurit	2 (1)	<i>Manifestations rénales</i>
Vascularite cutanée	1 (1)	Glomérulonéphrite extramembraneuse
Psoriasis	1 (1)	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
		Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA
<i>Manifestations biologiques</i>		<i>Manifestations cutanées</i>
Aucune	161 (85)	Acrodermatite papuleuse infantile
Au moins une	29 (15)	Urticaire aiguë
Ac anti-muscles lisses	14 (7)	Lichen plan buccal
Ac antinucléaires	6 (3)	Kératolyse ponctuée
Ac anti-nucléosome	4 (2)	Vascularite leucocytoclasique
Cryoglobulinémie	3 (2)	Purpura rhumatoïde
Facteur rhumatoïde	3 (2)	<i>Manifestations ophtalmologiques</i>
Ac anti-LKM	3 (2)	Uvéite
Ac anti-ADN	0 (0)	<i>Manifestations hématologiques</i>
Ac anti-ENA	0 (0)	Lymphome non Hodgkinien
Ac anti-histones	0 (0)	
Ac anti-mitochondries	0 (0)	

Tableau 1 : Manifestations clinico-biologiques extra-hépatiques associées à une infection chronique par le VHB (à gauche) et manifestations systémiques décrites au cours d'une infection par le VHB (à droite) (26)

#### I.4. Les tests diagnostiques

##### I.4.1. Diagnostiques sérologiques

Trois systèmes antigène-anticorps ont une utilité avérée en pratique clinique : les systèmes HBs (AgHBs/anti-HBs), HBc (AgHBc/anti-HBc) et HBe (AgHBe/anti-HBe).

Les tests sérologiques de détection et de quantification des antigènes viraux et des anticorps reposent sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de type ELISA (enzym-linked immunosorbent-assay), automatiques, rapides et peu coûteux. Ces trois systèmes permettent de déterminer la phase de l'infection. Le tableau 2 représente les différents profils sérologiques et leur interprétation.

## I.4.2. Interprétation et cinétique de ces marqueurs

Résultats des marqueurs sérologiques			Interprétation
AgHBs-	Anti-HBc-	Anti-HBs-	Pas d'infection par le VHB
	Anti-HBc-	Anti-HBs+	Immunité post-vaccinale
	Anti-HBc+	Anti-HBs+	Guérison
	Anti-HBc+ (IgM+)	Anti-HBs-	Infection aiguë en voie de guérison
	Anti-HBc+ (IgM-)	Anti-HBs-	Infection ancienne guérie
AgHBs+	Anti-HBc-	Anti-HBs-	Infection aiguë stade initial
	Anti-HBc+ (IgM+)	Anti-HBs-	Infection aiguë ou réactivation virale
	Anti-HBc+ (IgM-)	Anti-HBs-	Hépatite B chronique si > 6 mois

Tableau 2 : Interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite B

Le cas de l'anti-HBc positif détecté isolément pose un problème diagnostique. Il peut correspondre à une hépatite B ancienne guérie avec des anti-HBs indétectables (les IgM anti-HBc sont négatives), à une infection occulte (phase de l'AgHBs négatif selon la nouvelle nomenclature), un anti-HBc faussement positif, ou encore à une infection B aiguë en voie de guérison (phase de transition au moment de la disparition de l'AgHBs et l'apparition de l'anti-HBs). Un contrôle de la sérologie complète couplée à la charge virale est donc indispensable dans cette situation.

### I.4.2.1. Au cours de l'hépatite B aiguë

Le diagnostic de l'hépatite B aiguë repose sur le dosage de l'AgHBs, des anti-HBc totaux, la recherche d'IgM anti-HBc et anti-HBs ; la mise en évidence de l'ADN viral n'étant pas nécessaire à ce stade. L'AgHBs est le premier marqueur à se positiver dans le sérum, détectable 6 à 10 semaines après le contage, précédant parfois les signes cliniques et l'élévation des transaminases (Figure 7) (28). Sa présence doit être confirmée par un deuxième prélèvement afin d'éliminer un éventuel faux-positif. L'AgHBe, s'il est recherché, apparaît après l'AgHBs et disparaît rapidement. Les IgM anti-HBc apparaissent 1 à 2 semaines après l'AgHBs et persistent 6 à 24 semaines. Les IgG anti-HBc apparaissent précocement et persistent tout au long de la vie. La disparition de l'AgHBs, suivie habituellement 6 à 8 mois après le contage par l'apparition des anti-HBs, signe la rémission de l'infection B aiguë.

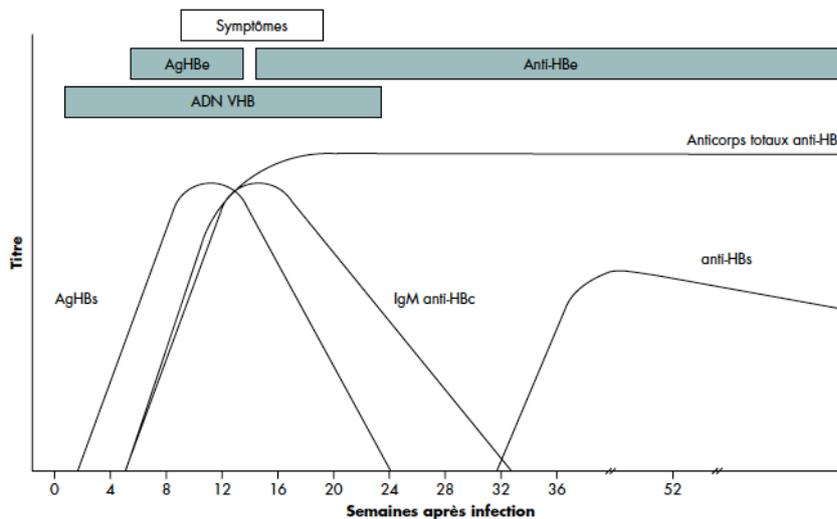


Figure 7 : Cinétique des marqueurs virologiques et sérologiques dans l'hépatite B aiguë (28)

#### I.4.2.2. Au cours de l'hépatite B chronique

La persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite B chronique. L'AgHBs et les anti-HBc totaux sont présents (Figure 8). Les patients ayant un AgHBe positif (témoin de la réplication virale) en l'absence d'anti-HBe sont infectés par une souche virale sauvage non mutée. Ceux avec un AgHBe négatif et l'absence d'anti-HBe sont infectés par une souche mutée au niveau de la région précore et/ou du promoteur du core. Une séroconversion HBe peut survenir après plusieurs années, sans nécessairement la disparition de l'ADN viral. Une séroconversion HBs est observée chez 5 à 10% des patients. La disparition de l'AgHBs et la présence d'anti-HBs signe la rémission de l'hépatite B chronique, avec néanmoins un risque potentiel de réactivation virale à distance.

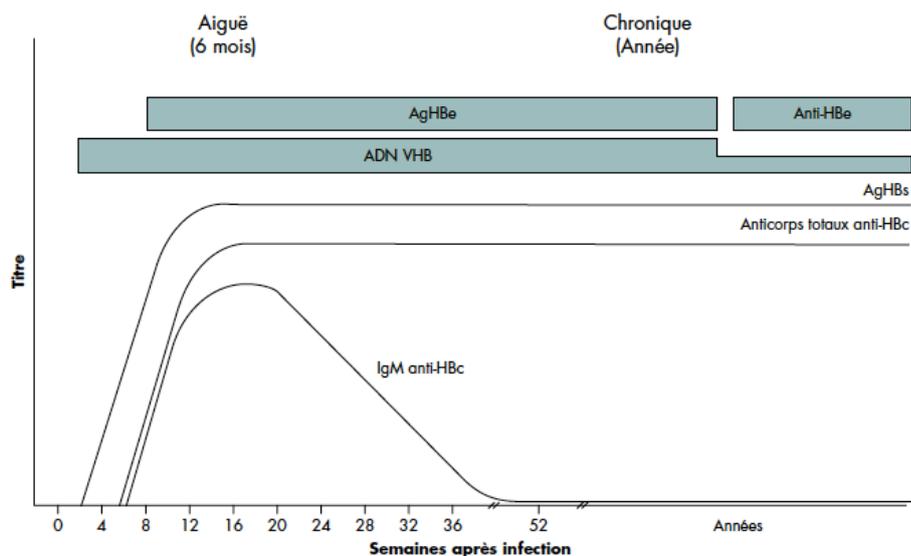


Figure 8 : Cinétique des marqueurs virologiques et sérologiques dans l'hépatite B chronique (28)

### **I.4.3. Outils moléculaires : intérêts diagnostiques et thérapeutiques**

La méthode d'amplification par PCR (polymerase chain reaction) en temps réel est la technique de référence pour la détection et la quantification de l'ADN viral, avec un seuil de sensibilité de 10 à 15 UI/mL (1 UI correspondant à environ 5 copies standard OMS) (29). Cette mesure est essentielle au diagnostic de l'hépatite B chronique, à la détermination de la phase de l'infection, à la décision de traitement et au suivi des patients. Plusieurs trousse de PCR en temps réel sont disponibles avec des performances intrinsèques satisfaisantes.

Les différentes méthodes utilisées pour le génotypage du VHB sont toutes basées sur l'amplification par PCR de séquences situées dans les régions preS et S. Bien que non nécessaire dans le bilan initial, le génotypage du VHB peut avoir un intérêt pronostique et thérapeutique. En effet, les génotypes A et B sont associés à un taux plus élevé de séroconversion HBe et HBs que les génotypes C et D en cas de traitement par INF $\alpha$  (30). Le génotypage viral présente aussi un intérêt épidémiologique.

L'analyse de la séquence nucléotidique et amino-acide du génome viral permet également d'identifier des mutations à l'origine de résistance aux antiviraux. La caractérisation des mutants précore et de la région codant pour l'ADN-polymérase repose sur l'amplification par PCR de séquences cibles situées dans les régions C et P. Des trousse commerciales sont également disponibles.

### **I.4.4. Nouveaux marqueurs**

L'ADNccc est la clé génomique de la persistance de l'infection dans l'hépatocyte. Si la réplication du génome viral dépend uniquement de l'ADNccc, l'AgHBs peut lui être exprimé par l'ADNccc et les séquences du génome viral intégrées dans le génome de la cellule hôte. L'AgHBs n'est donc pas un reflet parfait de l'ADNccc. L'étude spécifique de l'ADNccc nécessite actuellement la réalisation d'une biopsie hépatique, peu réalisable en pratique clinique à tous les patients et ce de manière répétée. L'ADNccc dans les cellules mononuclées est essentiellement détecté chez les patients HBe positifs avec forte réplication laissant suspecter un rôle de réservoir passif de celles-ci. De nouveaux marqueurs sont donc en cours d'évaluation. L'antigène *Hepatitis B core-related* (HBcrAg) est un biomarqueur composite comprenant plusieurs antigènes exprimés par le gène core/précore. Contrairement à l'AgHBs, la quantification de l'HBcrAg n'est pas influencée par les séquences du génome viral intégrées dans celui de la cellule hôte (31). L'ARN viral est un autre biomarqueur intéressant pour l'étude de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. En effet, une forte association entre ADNccc intra-hépatique et ARN viral sérique a été démontrée (32). La quantité d'ARN viral semble également associée à la perte de l'AgHBe chez les patients sous traitements antiviraux (33). Il s'agit donc de biomarqueurs

prometteurs mais dont la supériorité aux biomarqueurs existants (AgHBs et quantification de l'ADN VHB) reste à démontrer dans de larges cohortes.

## **I.5. Traitement antiviral**

### **I.5.1. Buts et objectifs**

Le but principal du traitement antiviral est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients chroniquement infectés, en prévenant le développement ou la progression de l'hépatopathie vers la cirrhose et le CHC. Le traitement permet également la prévention de la transmission mère-enfant, des réactivations virales et la prise en charge des manifestations extra-hépatiques (4). Le niveau de réplication virale et sa persistance dans le temps sont corrélés au risque de développer ces complications (34).

Les objectifs thérapeutiques sont (4):

1. *une charge virale indétectable ou faible* (< 20 UI/mL) à long terme
2. *la normalisation des transaminases*, souvent associée à une virosuppression.
3. *la perte de l'AgHBe*, associée ou non à une séroconversion HBe chez les patients CHB AgHBe positif, témoin d'un contrôle immunitaire partiel
4. *la perte de l'AgHBs*, associée ou non à une séroconversion HBs reste l'objectif optimal, témoin d'une suppression profonde de la réplication virale et de l'expression des protéines virales (35).

En pratique clinique, l'induction d'une rémission virologique et biochimique soutenue, associée à une séroconversion HBe (chez les patients AgHBe positif) est un objectif satisfaisant car de bon pronostic à long terme.

### **I.5.2. Indications thérapeutiques**

Selon les dernières recommandations de l'EASL 2017, la décision de traiter se base toujours sur 3 critères : une charge virale élevée (> 2000 UI/mL), une augmentation des transaminases (> 40 UI/L) et/ou une hépatopathie modérée à sévère définie par une inflammation modérée à sévère et/ou une fibrose modérée à sévère (4). L'algorithme de prise en charge de l'infection chronique par le VHB est représenté Figure 9.

Le traitement est indiqué en cas de :

- CHB AgHBe positif ou négatif avec une augmentation de la charge virale et de l'ALAT associée ou non à une hépatopathie modérée à sévère.
- cirrhose compensée ou décompensée (quelles que soient l'ALAT et la charge virale)

- charge virale très élevée ( $> 20000$  UI/mL) avec augmentation de l'ALAT ( $> 2N$ ), indépendamment du degré de fibrose (ponction-biopsie hépatique non nécessaire).
- infection chronique AgHBe positif avec une charge virale élevée, une ALAT normale et un âge supérieur à 30 ans, indépendamment du degré de fibrose
- infection chronique AgHBe positif ou négatif avec un antécédent familial de CHC, une cirrhose ou des manifestations extra-hépatiques.

Une simple surveillance est indiquée pour :

- une infection chronique AgHBe positif chez un patient âgé de moins de 30 ans en l'absence des critères de traitement cités ci-dessus (surveillance trimestrielle de l'ALAT ; charge virale tous les 6 à 12 mois et évaluation de la fibrose tous les ans.)
- une infection chronique AgHBe négatif avec charge virale  $< 2000$  UI/mL, en l'absence des critères de traitement cités ci-dessus (surveillance de l'ALAT tous les 6 à 12 mois ; charge virale et évaluation de la fibrose tous les 2 à 3 ans).
- une infection chronique AgHBe négatif avec une charge virale  $\geq 2000$  UI/ml sans autre critère de traitement cités ci-dessus (surveillance trimestrielle de l'ALAT la première année pendant 5 ans puis semestrielle au-delà, charge virale et évaluation de la fibrose tous les ans pendant au moins 3 ans).

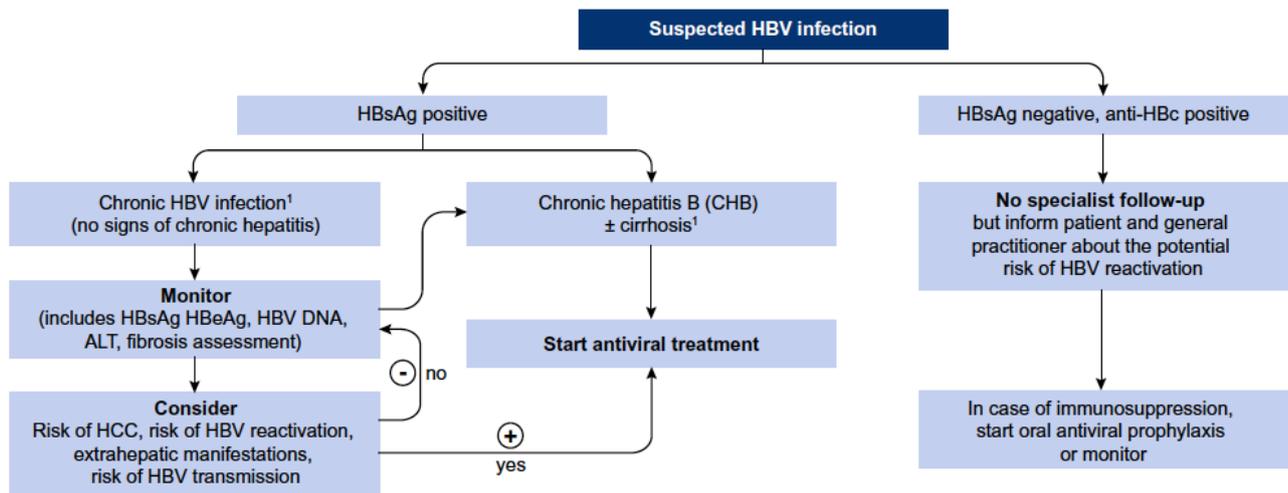


Figure 9 : Algorithme de prise en charge de l'infection par le VHB, selon l'EASL 2017 (4)

### I.5.3. Les molécules disponibles et leur efficacité

En Europe, Il existe 2 classes médicamenteuses recommandées : les IFN $\alpha$ , le plus souvent pégylés (PegIFN $\alpha$ ) et les analogues nucléos(t)idiques (NA) (4). Ces traitements, à l'effet suspensif, ne peuvent assurer une éradication complète du virus du fait de la persistance de l'ADNccc intra-hépatocytaire et de l'intégration du génome viral à celui de l'hôte. **Le PegIFN $\alpha$**  possède une activité immunomodulatrice et antivirale. Il s'agit d'un traitement hebdomadaire par voie injectable sous-cutanée, de durée déterminée (48 semaines) sans risque de résistance, ayant une action possible sur le VHD. Il présente néanmoins de nombreux inconvénients : un effet antiviral modéré, de nombreux effets indésirables et des contre-indications. **Les NA** inhibent la transcription inverse de l'ARNpg en ADN viral par la polymérase virale. L'entécavir (ETV), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), et plus récemment le ténofovir alafénamide (TAF) sont utilisés en première ligne thérapeutique car ils ont une haute barrière de résistance, contrairement à la lamivudine (LAM), la telbivudine (LdT) et l'adéfovir dipivoxil (ADV), actuellement abandonnées dans la stratégie thérapeutique (Figure 10). L'ETV, la LAM et la LdT sont des analogues nucléosidiques et l'ADV, le TDF et le TAF des analogues nucléotidiques. Le TDF et le TAF sont deux prodrogues du ténofovir (TFV). Les NA ont un effet antiviral puissant, une bonne tolérance, peu de contre-indications et une action possible sur le VIH et le VHD. La durée du traitement est par contre indéterminée et la séroconversion HBe/HBs est plus rare qu'avec la prise de PegIFN $\alpha$ .

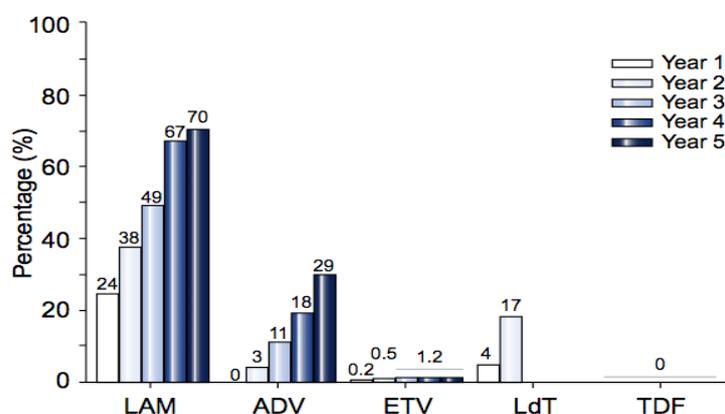


Figure 10 : Incidence cumulée de résistance aux différents NA dans les études pivots chez les patients naïfs (4)

L'efficacité thérapeutique, représentée dans les tableaux 3 et 4, est jugée sur la réponse virologique (diminution de la charge virale), sérologique (séroconversion HBe/HBs), biochimique (normalisation de l'ALAT) et histologique avec une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire plus difficilement évaluable en pratique ( $\geq 2$  points pour l'index d'activité histologique ou le score de fibrose d'Ishak).

Chez les patients CHB AgHBe positif, la probabilité de réponse virologique cumulée à 5 ans sous ETV est de 99% et 53% pour la perte de l'AgHBe (36). Après 5 ans de traitement par TDF, on note 97% de réponse virologique et 73% de normalisation des transaminases, alors que la perte de l'AgHBe, la séroconversion HBe, la perte de l'AgHBs et la séroconversion HBs reste faible (respectivement de 49%, 40%, 10% et 8%) (4).

	PegIFN $\alpha$ 2a	PegIFN $\alpha$ 2b	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF	TAF
Posologie	180 $\mu$ g	100 $\mu$ g	100mg	600mg	0,5mg	10mg	245mg	25mg
Séroconversion HBe	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
ADN <60-80 UI/ml	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
ALAT N	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
Perte AgHBs	3%	7%	0-1%	0,5%	2%	0%	3%	1%

Tableau 3 : Résultats des principales études sur l'efficacité à 6 mois après 48 ou 52 semaines de traitement par PegIFN $\alpha$  et NA chez les CHB AgHBe positif (4)

Chez les patients CHB AgHBe négatif, la probabilité de réponse virologique et biochimique cumulée à 5 ans avec l'ETV est respectivement de 98% et 95%, avec un taux de résistance inférieur à 1% (36). Au-delà de 8 ans de traitement, la réponse virologique avec le TDF est de 99%, sans phénomène de résistance, avec 88% de normalisation des ALAT (37). La perte de l'AgHBs est nulle la première année sous TDF ou ETV et reste exceptionnelle à long terme (8 ans), environ 1%.

	PegIFN $\alpha$ 2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Posologie	180 $\mu$ g	100mg	600mg	0,5mg	10mg	245mg	25mg
ADN <60-80 UI/mL	19%	72-73%	88%	90%	51-63%	93%	94%
ALAT N	59%	71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
Perte AgHBs	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tableau 4 : Résultats des principales études sur l'efficacité à 6 mois après 48 semaines de traitement par PegIFN $\alpha$  et à 48 ou 52 semaines de NA, chez les CHB AgHBe négatif (4)

#### I.5.4. Les différentes stratégies thérapeutiques

Elles sont envisagées en fonction de l'activité et du stade de la maladie, du génotype viral, de la charge virale, du statut HBe/HBs, indicateurs prédictifs de la réponse au traitement :

- PegIFN $\alpha$  en 1<sup>ère</sup> ligne en cas de : CHB AgHBe positif ou négatif avec une fibrose légère à modérée (ou cirrhose débutante), ALAT élevée, génotypes A et B (meilleure réponse), co-infection VHB-VHD (si hépatopathie compensée)
- NA dans la majorité des cas : CHB naïfs de traitement, cirrhose compensée ou non, en pré-transplantation, en cas de grossesse (TDF), chez l'immunodéprimé, co-infection VHB-VHD (si ADN VHB > 2000 UI/mL ou cirrhose décompensée), co-infection VHC, personnel soignant (si procédure à risque et ADN > 200 UI/mL).

Les combinaisons thérapeutiques entre les 2 classes médicamenteuses et entre molécules de même classe ne sont pas recommandées car aucune preuve de leur supériorité en terme d'efficacité n'a encore été démontrée (4).

#### I.5.5. Evaluation pré-thérapeutique

L'évaluation initiale et pré-thérapeutique débute par une anamnèse et un examen physique complet à la recherche de comorbidités (consommation d'alcool, pathologie auto-immune, syndrome métabolique, antécédent familial, etc.).

Le bilan est ensuite complété par :

- la détermination du profil de l'infection : AgHBs, AgHBe, anticorps anti-HBs, anti-HBc (IgM), anti-HBe et ADN VHB (PCR). Le génotype n'est pas réalisé en pratique.
- l'évaluation de la sévérité de la maladie : dosage sérique des transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, phosphatases alcalines, bilirubine, albumine, gammaglobulines, numération formule sanguine et taux de prothrombine. Une échographie abdominale est recommandée et une fibroscopie digestive haute est à réaliser en cas de cirrhose.
- l'élimination des diagnostics différentiels ou comorbidités : bilan martial, glycémie, bilan lipidique complet et bilan auto-immun.
- l'évaluation de la fibrose repose sur la ponction biopsie hépatique (PBH) ou des tests non invasifs comme les marqueurs sériques (FibroTest®, FibroMètre®) ou préférentiellement l'élastométrie hépatique (FibroScan®). La PBH n'est pas nécessaire en cas de cirrhose cliniquement évidente ou si l'indication du traitement ne dépend pas de la sévérité de l'activité ou de la fibrose hépatique. La PBH est utile pour évaluer d'autres causes possibles de maladie hépatique comme la stéatose ou la stéatohépatite. Il existe une fibrose significative en cas

de score METAVIR  $\geq$  F2 ou Ishak  $\geq$  3 et une cirrhose pour un score METAVIR F4 ou Ishak à 5-6. Le FibroScan® est actuellement le test non invasif gold-standard. Son interprétation peut être influencée par la cytolyse hépatique (Figure 11) (38).

- la recherche de co-infection : sérologie VHC, VIH, VHD et de l'hépatite A.
- le bilan pré-thérapeutique : avec une évaluation de la fonction rénale par le dosage de la créatinine plasmatique, l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFGe), la mesure du rapport albuminurie sur créatininurie, la phosphatémie, la fonction thyroïdienne par le dosage de la thyroïdostimuline (TSH), chez les femmes en âge de procréer le dosage des béta-hCG (human chorionic gonadotropin) et l'évaluation de l'état osseux.

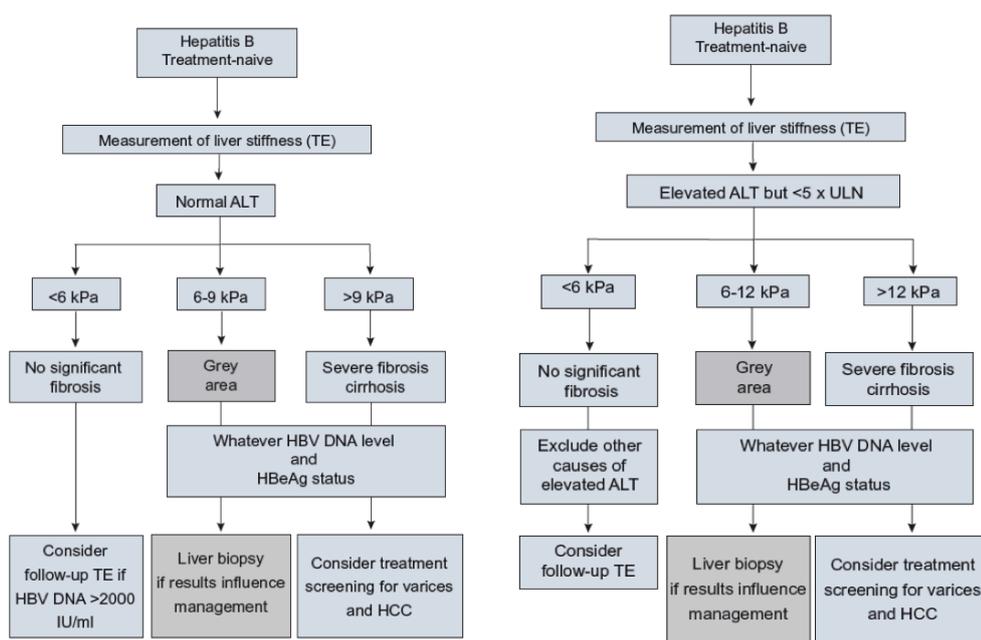


Figure 11 : Interprétation du FibroScan® chez les patients CHB naïfs de traitement avec ALAT normale (à gauche) et augmentée (à droite) (38)

## I.5.6. Modalités et surveillance des traitements

### I.5.6.1. Avec le PegIFN $\alpha$

Il s'agit d'un traitement injectable par voie sous-cutanée (1 par semaine), de durée déterminée (48 semaines). Dans de rares cas, ce traitement peut être prolongé : 96 semaines pour le génotype D et 72 semaines pour les génotypes B et C chez les patients CHB AgHBe négatif.

La réponse virologique est définie pour une charge virale  $<$  2000 UI/mL à la fin du traitement. Une réponse virologique soutenue ( $>$  12 mois après l'arrêt du traitement) est liée un très faible risque de rechute (4).

La surveillance biologique de la tolérance et de l'efficacité sous traitement comprend le dosage de la numération de la formule sanguine, des transaminases, de la TSH, du DFG<sub>e</sub>, de la glycémie, l'ADN viral, AgHBs, AgHBe et anti-HBe si les patients sont AgHBe positif. Le dosage de l'AgHBs, ou anti-HBs si perte de l'AgHBs, est préconisé pour le suivi à long terme chez les patients AgHBe négatif avec charge virale indétectable.

#### **I.5.6.2. Avec les NA**

Il s'agit d'un traitement à prise orale et au long cours. L'arrêt du traitement se discute chez les patients CHB AgHBe positif, non cirrhotiques, avec une séroconversion AgHBe stable, un ADN indétectable et une consolidation du traitement d'au moins 1 an ou chez les patients AgHBe négatif non cirrhotiques, avec une suppression virale prolongée sous traitement (au moins 3 ans) pour qui la surveillance régulière est possible à l'arrêt du traitement (4).

La réponse virologique est définie par une charge virale indétectable et la réponse partielle par une baisse de l'ADN viral supérieur à  $1 \log_{10}$  UI/mL mais détectable au-delà de 12 mois de traitement. La réponse virologique est dite soutenue si la charge virale est inférieure à 2000 UI/mL au-delà d'un an après arrêt du traitement. La non réponse primaire correspond à une diminution de l'ADN viral inférieur à  $1 \log_{10}$  UI/mL après 3 mois de traitement. L'échappement virologique se produit lorsque que la charge virale augmente au-delà de  $1 \log_{10}$  UI/ml par rapport au nadir et précède l'échappement biochimique. La résistance aux NA coïncide avec l'apparition d'une mutation cible dans le génome viral.

La surveillance régulière comprend la réalisation d'un bilan hépatique complet, la charge virale, l'AgHBs, l'anticorps anti-HBs, la phosphatémie et un bilan rénal avec estimation du DFG<sub>e</sub>. En cas d'échec des NA, il convient d'éliminer une mauvaise compliance au traitement puis d'évoquer une résistance qui imposera un changement de thérapeutique par un autre NA.

#### **I.5.7. Mesures associées**

Chez les femmes infectées en âge de procréer une contraception efficace est nécessaire. L'éducation thérapeutique est un point fondamental dans cette pathologie chronique et des conseils hygiéno-diététiques doivent être donnés (éviter le partage de rasoirs ou brosses à dent, renoncer aux dons d'organe, sperme ou sang). Il est conseillé de vacciner les patients contre l'hépatite A et de dépister l'entourage proche pour le VHB afin de leur proposer si besoin une vaccination. Enfin une surveillance échographique semestrielle est recommandée pour le dépistage du CHC chez les patients sous NA au long cours, sous IFN même après la fin du traitement, en cas de fibrose sévère avant traitement et bien sûr en cas de facteur de risque de CHC.

## **I.5.8. Cas particuliers**

### **I.5.8.1. Cirrhose décompensée**

L'instauration d'un traitement par NA (ETV, TDF ou TAF) doit être envisagée rapidement ainsi qu'une évaluation pour la transplantation hépatique. La survenue d'acidose lactique ou d'insuffisance rénale est à surveiller notamment en cas de score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) supérieur à 22. La posologie est à adapter à la fonction rénale. La survie sans transplantation hépatique est supérieure à 80% sous traitement (39). Une amélioration du score Child-Pugh d'au moins 2 points est observée chez 40-50% des patients sous traitement, avec 35% sortis de liste de transplantation pour amélioration de la fonction hépatique. La charge virale peut être indétectable après un an de traitement dans plus de 80% des cas, réduisant ainsi le risque de CHC (40).

### **I.5.8.2. Prévention des récurrences après transplantation hépatique**

Un traitement par NA doit être entrepris chez les patients sur liste d'attente. En post greffe hépatique, un traitement combiné par NA et immunoglobulines anti-VHB est recommandé, avec un objectif d'anti-HBs  $\geq$  50-100 UI/mL (4). Les patients à faible risque de récurrence (charge virale indétectable au cours de la greffe) peuvent poursuivre par la suite un NA en monothérapie. Les patients AgHBs négatif recevant un foie d'un donneur anti-HBc positif sont à risque de récurrence et doivent recevoir une prophylaxie par NA.

### **I.5.8.3. Co-infection VIH**

Un traitement antirétroviral doit être débuté quelque soit le taux de CD4 car le risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et le CHC est élevé. Le TDF ou TAF sont les molécules de choix avec une action efficace contre le VIH, l'ETV restant une alternative. Il existe un risque de syndrome de restauration immunitaire et de décompensation hépatique chez les cirrhotiques avec un taux de CD4 bas. Les fonctions hépatique, rénale et le retentissement osseux sont à surveiller régulièrement.

### **I.5.8.4. Co-infection VHD**

Le VHD est un virus défectif dépourvu de toute enzyme, dépendant de la polymérase du VHB pour se répliquer. Le PegIFN $\alpha$  reste le traitement de choix pour une durée de 48 semaines en cas d'hépatopathie compensée. La réponse virologique est plus faible en cas de co-infection, de l'ordre de 17 à 47%, avec un risque de rechute tardive supérieur à 50% (41). La surveillance au long cours de l'ARN VHD est nécessaire. La perte de l'AgHBs survient dans environ 10% des cas sous traitement, signant alors la guérison du VHD (41). Un NA peut être utilisé en cas d'ADN  $>$  2000 UI/mL, de cirrhose décompensée ou de contre-indication au PegIFN $\alpha$ .

#### **I.5.8.5. Co-infection VHC**

Le traitement antiviral d'action directe (DAA) contre le VHC peut être responsable de réactivation du VHB. Chez les patients AgHBs positif sous DAA, un traitement prophylactique concomitant est recommandé et ce jusqu'à 12 semaines après arrêt du DAA. Chez les patients AgHBs négatif mais anti-HBc positif traités par DAA, une surveillance est préconisée et une réactivation doit être recherchée en cas d'élévation de l'ALAT.

#### **I.5.8.6. Hépatite B aiguë**

Plus de 95% des adultes avec une hépatite aiguë B guérissent spontanément et ont une séroconversion HBs sans traitement antiviral. Le traitement antiviral par NA peut s'envisager en cas d'évolution prolongée (persistance des symptômes ou présence d'un ictère marqué au-delà de 4 semaines), d'hépatite aiguë sévère ou de signes d'hépatite fulminante. Dans ce dernier cas, le transfert vers un centre de greffe hépatique reste l'urgence.-

#### **I.5.8.7. Chez l'enfant**

La plupart des enfants infectés ont une hépatopathie légère et ne relèvent pas d'un traitement antiviral. L'instauration d'un traitement antiviral doit être évaluée avec précaution et suivre les recommandations de l'EASL-ESPHAGN (42). Le PegINF $\alpha$ , la LAM, l'ADV, l'ETV et le TDF sont les molécules de choix avec une efficacité et tolérance comparables à celle de l'adulte (43).

#### **I.5.8.8. Les personnels soignants**

En accord avec le Center for Disease Control (CDC), Il n'existe aucune contre-indication à pratiquer une profession médicale ou paramédicale en cas d'hépatite B chronique (44). Néanmoins, en cas de procédure à risque et de charge virale supérieure à 200UI/mL un traitement prophylactique par NA (ETV, TDF ou TAF) est recommandé afin de diminuer le risque de transmission (4). Les objectifs de charge virale varient : inférieur à 200 UI/mL pour l'EASL (4), à 1000 UI/mL pour le CDC (44) et à 2000 UI/mL dans de nombreux pays (45).

#### **I.5.8.9. Grossesse**

Chez la femme enceinte sans fibrose avancée, le traitement doit être retardé si possible jusqu'à l'accouchement. En cas de CHB, de fibrose avancée voire de cirrhose, un traitement par TDF doit être instauré. Le PegINF $\alpha$  est contre-indiqué en cas de grossesse, mais chez la femme désireuse de grossesse avec une fibrose avancée ou une cirrhose constituée compensée, un traitement de durée déterminée par PegINF $\alpha$  sous couvert d'une contraception efficace peut s'envisager. La prévention de la transmission périnatale

repose sur la sérovaccination du nouveau-né dans les 12 heures post-partum, avec un risque de transmission inférieur à 10% contre plus de 90% en l'absence de prophylaxie. Un traitement prophylactique par TDF est donc recommandé pour une charge virale supérieure à 200000 UI/mL ou une valeur d'AgHBs supérieure à  $4\log_{10}$  UI/mL à partir de la 24<sup>ème</sup> ou 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et sera poursuivi au-delà de 12 semaines après l'accouchement, sans réel consensus. Le mode d'accouchement n'est pas modifié en cas d'infection chronique par le VHB et l'allaitement non contre-indiqué (sans ou avec TDF) (4).

#### **I.5.8.10. Patients sous immunosuppresseur ou chimiothérapie**

Avant de débiter un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie, un dépistage de l'hépatite B est recommandé (AgHBs, anti-HBs et anti-HBc). La vaccination des patients séronégatifs est recommandée selon un schéma vaccinal renforcé (4 injections double dose à J0, M1, M2 et M6). En cas de positivité de l'AgHBs, un traitement par ETV, TDF ou TAF doit être instauré et peut être arrêté 12 mois (18 mois pour le rituximab) après le traitement immunosuppresseur en cas de rémission de la maladie sous-jacente. Le bilan hépatique et la charge virale sont à surveiller tous les 3 à 6 mois pendant la durée du traitement et 12 mois après son arrêt. Le risque de réactivation virale est classé en 3 niveaux : haut risque (> 10%), modéré (1-10%) et faible (< 1%). Chez les patients AgHBs négatif / anti-HBc positif à haut risque, un traitement prophylactique est recommandé et peut être interrompu 18 mois après l'arrêt de l'immunosuppresseur. Chez les patients à risque modéré ou faible, un traitement préemptif est préconisé en cas de modification du statut sérologique ou de positivité de la PCR VHB. L'AgHBs et/ou l'ADN viral sont surveillés de manière mensuelle ou trimestrielle pendant et après le traitement immunosuppresseur. Un traitement par ETV ou TDF ou TAF doit être débuté en cas de séroréversion HBs ou de virémie détectable.

#### **I.5.8.11. Dialysés et transplantés rénaux**

Le dépistage sérologique doit être systématique dans cette population. Tout comme les patients immunodéprimés, en cas de séronégativité, la vaccination est recommandée selon un schéma renforcé. Les patients dialysés, à la phase d'infection B chronique ou AgHBs négatif / anti-HBc positif nécessitent une surveillance des marqueurs du VHB. Au contraire, chez les patients à la phase d'hépatite B chronique AgHBe positif ou négatif, un traitement par NA (ETV ou TAF) est recommandé avec adaptation de la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale (excepté pour le TAF si DFG<sub>e</sub> > 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Pour les transplantés rénaux, la positivité de l'AgHBs impose un traitement par ETV préférentiellement ou TAF, au long cours. Une surveillance étroite de la fonction rénale est la règle sous NA. Chez les patients AgHBs négatif / anti-HBc positif un traitement par ETV ou TAF est recommandé en cas de séroréversion HBs, sinon une surveillance suffit.

## **I.5.9. Nouvelles molécules et perspectives thérapeutiques**

### **I.5.9.1. Ténofovir alafénamide (TAF)**

Le TAF, prodrogue du ténofovir, a été validé récemment dans le traitement de l'infection chronique par le VHB. Il s'agit d'un puissant inhibiteur de la réplication virale avec une concentration intracellulaire élevée et un passage dans la circulation systémique moindre que le TDF (< 10%). En terme de réponse virologique et sérologique (perte de l'AgHBe/HBs), le TAF à la posologie de 25 mg/J est globalement comparable au TDF 300 mg/J à 48 semaines de traitement (4). Chez les patients avec une CHB AgHBe positif, le taux de réponse virologique est respectivement de 64% et 75% à 48 et 96 semaines (46,47). La perte de l'AgHBe et la séroconversion HBe sont atteintes chez respectivement 14% et 10% des patients à 48 semaines et chez respectivement 22% et 18% à 96 semaines. Aucune résistance n'a été mise en évidence sous TAF à 96 semaines. La clairance de l'AgHBs reste également faible sous TAF (1%). Chez les patients CHB AgHBe négatif, la réponse virologique est de 94% à 48 semaines et 90% à 96 semaines, avec une clairance de l'AgHBs inférieur à 1% (48). Le TAF est associé à un meilleur taux de normalisation des transaminases et une moindre toxicité rénale et osseuse que le TDF (49). Le TAF n'est pas encore commercialisé en France.

### **I.5.9.2. Nouvelles perspectives thérapeutiques**

La capacité du VHB à s'intégrer au génome de l'hôte et à persister sous forme d'ADNccc empêche son éradication complète. Le développement de nouveaux modèles animaux et de milieux de cultures cellulaires est fondamental pour la compréhension des mécanismes moléculaires dans la réplication virale, particulièrement la formation et la régulation de l'ADNccc, et pour l'établissement de nouvelles cibles thérapeutiques. Les antiviraux directs et les agents immunorégulateurs sont les deux catégories thérapeutiques à l'étude (50).

La première catégorie inclut en particulier des inhibiteurs de l'entrée virale dans l'hépatocyte, des inhibiteurs de la polymérase, de la capsid, ou de la conversion ADNrc-ADNccc, des ARN interférant avec des transcrits viraux et des agents ayant pour cible la sécrétion des protéines de l'enveloppe virale dans le sérum.

La deuxième approche complémentaire est la restauration d'une réponse immunitaire innée et adaptative efficace. Dans la réponse innée contre le VHB, des agonistes de TLR et des cytokines à visée antivirale sont à l'étude. Concernant l'immunité adaptative, il existe une réponse T cellulaire insuffisante due à l'expression de récepteurs co-inhibiteurs et de cytokines immunosuppressives, potentielles cibles de nouvelles thérapeutiques (51).

## II. Hépatite B et Rein

Les atteintes rénales associées au VHB peuvent être en lien avec une toxicité propre du virus ou une toxicité médicamenteuse des analogues nucléos(t)idiques. Les comorbidités associées telles que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète peuvent également contribuer à une altération de la fonction rénale. Avant de préciser ces différentes atteintes, quelques rappels de physiologie rénale sont apportés.

### II.1. Physiologie rénale

Les reins assurent trois fonctions essentielles que sont l'homéostasie du milieu intérieur (équilibre hydro-électrolytique), l'élimination des déchets (produits terminaux du catabolisme ou de xénobiotiques) et enfin une activité endocrine ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , érythropoïétine et rénine). Le néphron, unité fonctionnelle du rein, comporte un glomérule suivi d'un tubule, associés à un système vasculaire. L'élaboration de l'urine suit deux grandes étapes : la formation de l'urine primitive issue de la filtration plasmatique glomérulaire et l'urine finale issue de la transformation de l'urine primitive par des processus de réabsorption et sécrétion tout au long du tubule.

#### II.1.1. La filtration glomérulaire

Le glomérule est une structure sphérique de 150 microns de diamètre, limitée par une membrane nommée la capsule de Bowman (Figure 12). A son pôle vasculaire se situent les artérioles afférente et efférente et à son pôle urinaire s'insère le tube contourné proximal (TCP). Il comporte un réseau capillaire dense, nommé floculus, naissant des branches de division de l'artériole afférente et se drainant par l'artériole efférente.

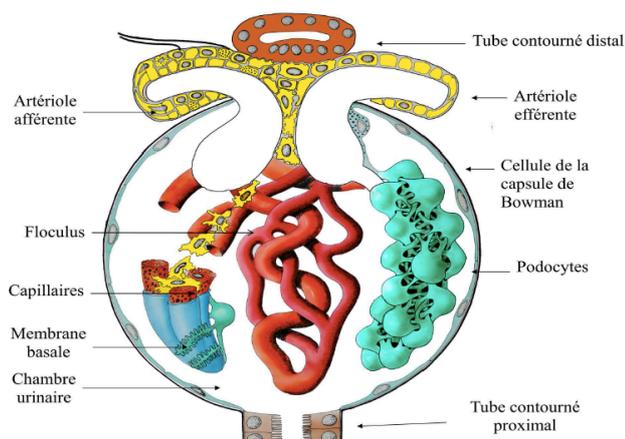


Figure 12 : Schéma d'un glomérule en coupe (52)

La barrière de filtration glomérulaire, séparant le sang dans les capillaires glomérulaires et l'urine filtrée dans la chambre urinaire, se compose de trois couches : l'endothélium, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les podocytes. Elle limite le passage des particules en fonction de leur poids moléculaire, de leur configuration ou charge électrique. Ainsi, les molécules dissoutes et l'eau passent-elles aisément la MBG contrairement aux protéines à charge négative et dont le poids moléculaire est supérieur à celui de l'albumine (68 kDa). Chez l'humain, le débit de filtration plasmatique glomérulaire est d'environ 120 mL par minute, soit 170 L par jour. Avec une volémie de 5 L en moyenne, les pertes engendrées seraient incompatibles avec la vie en l'absence de modifications de l'urine primitive. Les tubules assurent les modifications de l'urine primitive par un processus de réabsorption et sécrétion.

### II.1.2. Le tubule

Le tubule comprend cinq segments : le TCP, l'anse de Henlé, le tube contourné distal, le canal connecteur et le canal collecteur (Figure 13). Le tubule possède un revêtement externe composé de cellules épithéliales tubulaires très différenciées présentant un pôle apical pourvu d'une bordure en brosse et une membrane basolatérale sous-tendue par une membrane basale, au contact de l'interstitium et des capillaires péri-tubulaires. Le tubule assure via ses différents segments spécifiques une réabsorption massive des substances filtrées par le glomérule, de l'urine vers le sang, et l'ajustement de la composition de l'urine définitive pour le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur.

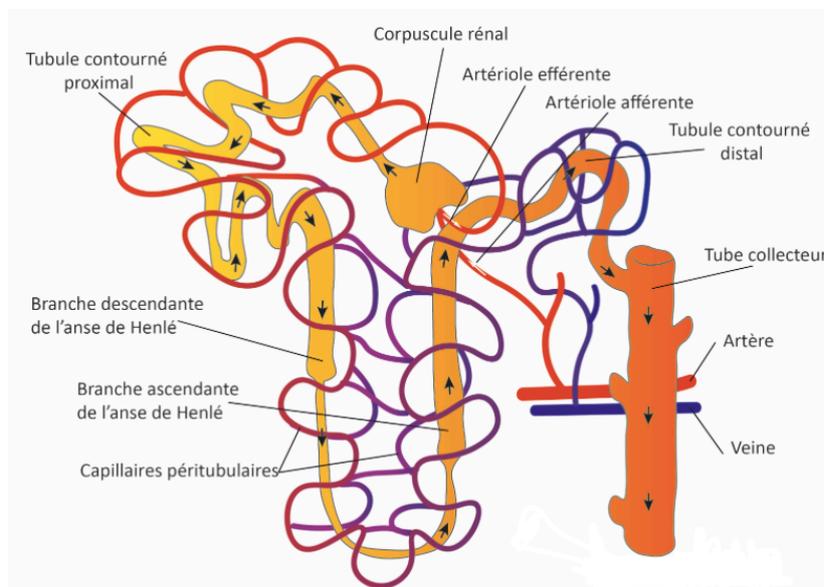


Figure 13 : Schéma du tubule rénal (53)

Schématiquement, le TCP assure la réabsorption massive de nombreuses substances, l'anse de Henlé intervient dans la création du gradient osmotique cortico-médullaire (concentration ou dilution des urines), le tubule contourné distal et le canal connecteur ajustent les bilans du calcium et du magnésium et le canal collecteur équilibre ceux de l'eau, du sodium, du potassium et des protons. Les échanges par voie trans- et para-cellulaire sont assurés par des transporteurs spécifiques dont le fonctionnement est dépendant de gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase présente au pôle basolatéral des cellules tubulaires ou directement par l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate).

### **II.1.2.1. Le TCP : mécanismes de réabsorption et de sécrétion**

#### **II.1.2.1.1. Réabsorption de l'eau, du sodium, du chlore et du potassium**

Le TCP réabsorbe environ 2/3 du sodium et du potassium, et 50% du chlore, filtrés par le glomérule. Cette réabsorption est dite iso-osmotique car elle s'accompagne d'une réabsorption proportionnelle d'eau.

#### **II.1.2.1.2. Réabsorption du glucose**

Le glucose est activement et entièrement réabsorbé au niveau du TCP, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol/L. Au delà de ce seuil, la charge filtrée dépasse la capacité de réabsorption du glucose, le transport du glucose étant saturable. Le glucose entre au pôle apical de la cellule tubulaire proximale par un processus actif nécessitant la présence de sodium et rejoint la lumière des capillaires péri-tubulaires passivement au niveau du pôle basolatéral. Quatre transporteurs sont mis en jeu : les co-transporteurs actifs apicaux sodium-glucose SGLT2 et SGLT1, et les transporteurs basolatéraux GLUT2 et GLUT1 dont l'activité ne nécessite ni sodium ni énergie.

#### **II.1.2.1.3. Réabsorption du phosphate**

Environ 80% du phosphate est réabsorbé au niveau du TCP via trois transporteurs actifs situés au pôle apical de la cellule tubulaire : NPT1, NPT2a (majoritaire) et NPT2c, nécessitant la présence de sodium (Figure 14). Le mécanisme de sortie du phosphate au pôle basolatéral de la cellule tubulaire est encore inconnu. La réabsorption du phosphate est régulée par plusieurs facteurs, dont les deux principales sont l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). La PTH inhibe la réabsorption rénale de phosphate via une diminution de l'activité des transporteurs apicaux NPT2. Le FGF23 agit en diminuant l'expression membranaire apicale des co-transporteurs NPT2a et NPT2c (NPT1 dans une moindre mesure), en inhibant l'activité de la 1- $\alpha$ -hydroxylase rénale (conduisant à la diminution de la synthèse de calcitriol), en stimulant la

24-hydroxylase ce qui a pour effet l'augmentation de la dégradation du calcitriol et enfin en diminuant la synthèse de PTH.

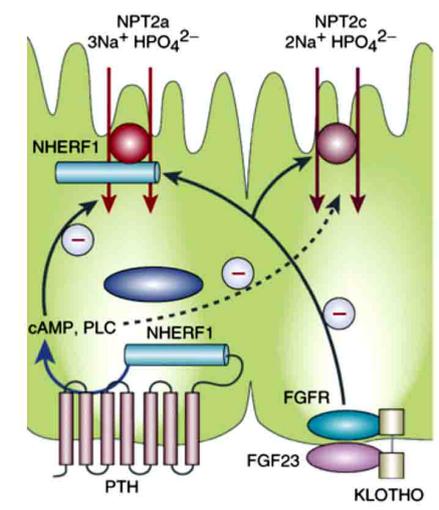


Figure 14 : Mécanisme de réabsorption du phosphate (54)

#### II.1.2.1.4. Réabsorption des acides aminés, du calcium et du magnésium

Les acides aminés (AA) sont réabsorbés exclusivement au niveau du TCP grâce à plusieurs types de co-transporteurs Na<sup>+</sup>-AA. Le TCP réabsorbe environ 70% du calcium et 10% du magnésium filtrés par le glomérule. L'équilibration précise de ces deux ions se poursuit au niveau du tube contourné distal et du canal connecteur.

#### II.1.2.1.5. Réabsorption des bicarbonates

Environ 80% des bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) filtrés sont réabsorbés au niveau du TCP. La réabsorption est possible grâce à l'énergie fournie par la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase basolatérale. Au pôle apical, l'antiport Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> permet l'entrée dans la cellule tubulaire d'un Na<sup>+</sup> avec en contrepartie la sortie d'un proton H<sup>+</sup>. Celui-ci s'associe au bicarbonate urinaire pour former l'hydrogénocarbonate (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) qui est rapidement dissocié en dioxyde de carbone et en eau par l'anhydrase carbonique de type IV présente au pôle apical de la cellule tubulaire proximale. Le dioxyde de carbone diffuse librement à travers la cellule où il est transformé en H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> par l'anhydrase carbonique de type II intra-cellulaire, puis dissocié en proton et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Le bicarbonate sort au pôle basolatéral par un co-transporteur Na<sup>+</sup> dépendant.

#### II.1.2.1.6. Réabsorption et sécrétion de l'acide urique.

L'acide urique, produit final de la dégradation des purines libres, est éliminé pour 2/3 dans l'urine et pour 1/3 dans la bile, l'estomac et l'intestin, où il est dégradé par l'uricase des bactéries coliques. Après filtration glomérulaire, le TCP assure un transport bidirectionnel de l'urate avec une activité de réabsorption et de sécrétion. L'élimination

rénale de l'acide urique est un processus complexe faisant appel à de nombreux transporteurs. Le premier segment du TCP assure une réabsorption nette via quatre transporteurs principaux : URAT1, OAT4, OAT10 au pôle apical et GLUT9a au pôle basolatéral. Le deuxième segment du TCP assure la sécrétion de l'acide urique via OAT1 et OAT3 pour l'entrée de l'urate au pôle basolatéral et NPT1, NPT4, MRP4 et ABCG2 pour la sortie au pôle apical. Le troisième segment du TCP assure une réabsorption faible dite post-sécrétoire (Figure 15).

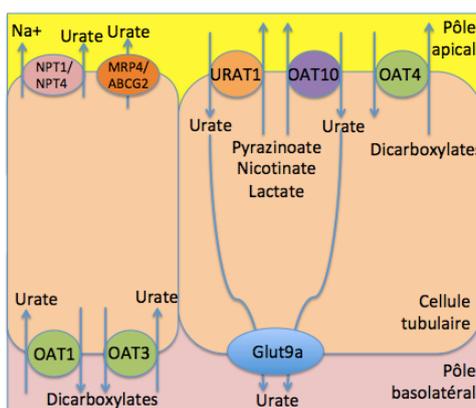


Figure 15 : Réabsorption et sécrétion tubulaire de l'acide urique.

#### II.1.2.1.7. Réabsorption des protéines de bas poids moléculaire

Les protéines de bas poids moléculaire ayant franchi la barrière de filtration glomérulaire sont réabsorbées au niveau du TCP par un processus d'endocytose. Celui-ci est assuré par deux protéines multi-ligands, la mégaline et la cubiline, exprimées au pôle apical des cellules tubulaires proximales, capables de lier les protéines de bas poids moléculaire. Les complexes ligands-récepteurs sont internalisés dans des puits de clathrine, puis transférés dans des endosomes, où s'effectue la séparation entre le récepteur qui est recyclé et le ligand qui est transféré puis dégradé dans les lysosomes.

#### II.1.2.1.8. Transport des xénobiotiques

Le TCP intervient dans l'excrétion urinaire de certains xénobiotiques grâce à 2 grandes familles de transporteurs : ABC (ATP binding cassette) et SLC (solute carriers). Ces transporteurs sont saturables et peu spécifiques d'un substrat. Les xénobiotiques pénètrent dans la cellule tubulaire proximale au pôle basolatéral par les transporteurs SLC et sortent au pôle apical par les transporteurs ABC ou SLC. L'influx ou l'efflux des xénobiotiques sont assurés par les SLC selon un gradient de concentration ou un gradient électrochimique. Parmi les SLC, certains prennent en charge des anions (ex : OAT, Organic anion transporter) et d'autres des cations organiques (ex : OCT, Organic cation transporter). Les transporteurs ABC sont des pompes d'efflux permettant de limiter

l'accumulation de composés cytotoxiques dans la cellule. Ils fonctionnent grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Les deux transporteurs les plus décrits sont la P-glycoprotéine et MRP2 (Multidrug resistance-associated protein 2).

### II.1.3. Exploration de la fonction glomérulaire

Le calcul du DFG suit la formule suivante :  $DFG = K_f \times P_{uf}$ .  $K_f$  est le coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration. La pression d'ultrafiltration, dite  $P_{uf}$ , est la somme des gradients de pression hydrostatique et oncotique entre le capillaire glomérulaire et le compartiment tubulaire. Les facteurs modulant la filtration glomérulaire sont ainsi : l'équilibre des pressions hydrostatiques et oncotiques intra-glomérulaires, la pression hydrostatique intra-tubulaire, le débit sanguin, la perméabilité et la surface glomérulaires, le tonus des artéioles afférentes et efférentes.

La mesure du DFG se base sur le concept de clairance rénale. La mesure directe du DFG est possible en calculant la clairance de substances exogènes non sécrétées ni réabsorbées par le tubule mais uniquement filtrées par le glomérule et dont la concentration plasmatique est mesurable (exemples les plus fréquents : l'inuline et le  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ). Cette méthode de référence nécessite une logistique lourde et reste donc réservée à des indications particulières. En pratique, l'estimation du DFG (DFGe) se fait au moyen de la créatinine endogène qui reste un marqueur imparfait dépendant de la production musculaire, et qui est en partie sécrétée et réabsorbée par le tubule. Les trois équations les plus utilisées pour estimer le DFG chez l'adulte sont la formule de Cockcroft et Gault, qui estime la clairance de la créatinine mais dont l'utilisation n'est plus recommandée actuellement, et surtout les formules MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration), qui estiment directement le DFGe indexé à la surface corporelle. Un DFGe inférieur à  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  définit l'insuffisance rénale chronique (IRC).

### II.1.4. Exploration de la fonction tubulaire proximale

L'exploration du comportement tubulaire consiste à doser la quantité filtrée et excrétée d'une substance donnée. Pour de nombreux solutés, la réabsorption tubulaire est un processus saturable et limité. En pratique, 2 outils sont classiquement utilisés : le transport maximal ( $T_m$ ) rapporté au DFGe, représentant la quantité maximale de soluté que peut réabsorber le TCP et l'excrétion fractionnelle (EF) correspondant au pourcentage d'une substance filtrée par le glomérule ayant échappé à la réabsorption tubulaire.

- Glucose : La glycosurie est physiologiquement nulle, la concentration plasmatique en glucose étant bien inférieure à son seuil de réabsorption rénale. La découverte d'une glycosurie sans hyperglycémie associée correspond à une glycosurie rénale

devant faire rechercher une tubulopathie proximale. Elle s'explique par la mesure du  $T_m$  glucose/DFGe au cours d'une perfusion de glucose hypertonique et doit être normalement inférieure à 16 mmol/L.

- Phosphate : La phosphatémie est comprise entre 0.87 et 1.45 mmol/L. Il existe une excrétion urinaire physiologique d'environ 15% de la charge filtrée par le glomérule. L'excrétion fractionnelle et la réabsorption fractionnelle du phosphate (TRP) ne devraient pas être directement interprétées car elles sont influencées par la charge filtrée. Le  $T_m$ Pi/DFGe mesure la capacité de réabsorption maximale du phosphate, indépendamment d'une variation de la phosphatémie et du DFGe. Il est normalement supérieur à 0.8 mmol/L.
- Bicarbonates : Le  $T_m$ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/DFGe, après normalisation de la charge filtrée par une perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique, doit être normalement supérieur à 20 mmol/L.
- Acide urique : L'EF de l'acide urique (EFAU) est normalement inférieure à 10%. La présence d'une hypouricémie peut être soit secondaire à une diminution de synthèse primaire ou secondaire de la xanthine-oxydase, soit à une augmentation de la clairance de l'acide urique dans le cadre d'une tubulopathie proximale.
- Acides aminés : La chromatographie des acides aminés urinaires permet le diagnostic des troubles de la réabsorption tubulaire proximale des acides aminés, en s'assurant de l'absence d'élévation plasmatique des acides aminés correspondants.
- Protéines tubulaires : L'élévation de la concentration urinaire en protéines de bas poids moléculaire peut être le reflet d'une atteinte tubulaire proximale. Les protéines fréquemment utilisées sont la retinol binding protein (RBP), la cystatine C, la bêta-2-microglobuline, l'alpha-1-microglobuline et la N-acetyl-beta-glucosaminidase.

Ainsi, un certain nombre de constituants du filtrat glomérulaire sont-ils presque totalement réabsorbés (glucose, acides aminés) ou de manière prédominante (phosphate, bicarbonate) dans le TCP. La dysfonction généralisée du TCP, responsable d'une perte urinaire de glucose, acides aminés, phosphate, bicarbonate et protéines tubulaires, définit le syndrome de Fanconi. Le syndrome de Fanconi peut être héréditaire (ex : cystinose, galactosémie, syndrome de Dent, syndrome de Lowe), d'origine toxique ou médicamenteuse (ex : gentamycine, azathioprine), lié à des pathologies systémiques (ex : amylose, myélome multiple) ou idiopathique.

## **II.2. Toxicité rénale propre du virus**

Parmi les atteintes rénales propres au VHB, la périartérite noueuse (PAN) et les glomérulonéphrites, en particulier la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) et la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), sont les plus fréquentes et les mieux étudiées (55). Des cas de glomérulonéphrite mésangiale proliférative, néphropathie à IgA, glomérulosclérose segmentaire et focale, néphropathie à lésion glomérulaire minime et amylose ont été décrits mais leur lien de causalité avec le VHB reste débattu (56–59).

### **II.2.1. La Périartérite noueuse liée au VHB**

La PAN est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre qui se traduit fréquemment par une atteinte multi-viscérale. L'association étroite entre PAN et infection par le VHB (PAN-VHB) a été démontrée en 1970 par Trepo et Thivolet (60). Avant l'ère de la vaccination anti-VHB, près d'un tiers des PAN était liée au VHB. La PAN survient généralement dans les 4 à 6 mois après le début de l'infection.

Deux hypothèses physiopathologiques ont été émises. Premièrement, la réplication virale induirait directement des lésions de la paroi vasculaire (61). Deuxièmement, les lésions vasculaires résulteraient d'un mécanisme immunologique impliquant des dépôts de complexes immuns circulants ou formés in situ. Ces complexes immuns, en se déposant dans la paroi des vaisseaux, entraîneraient soit la formation de microanévrismes avec risque de rupture et d'hémorragie, soit une occlusion de la lumière vasculaire avec risque d'ischémie tissulaire et d'infarctus (62).

Les manifestations cliniques peuvent être aspécifiques (malaise, asthénie, amaigrissement, fièvre, arthralgie et myalgie) ou spécifiques de l'organe atteint. Les neuropathies périphériques, les mononévrites multiples, les atteintes gastro-intestinales, les cardiomyopathies, les orchites et l'HTA sont plus fréquentes chez les PAN-VHB que les PAN idiopathiques (63). Quand il existe une atteinte rénale, elle se manifeste fréquemment par une protéinurie, une hématurie et une HTA.

Le diagnostic de PAN-VHB se base sur un faisceau d'arguments : clinique, sérologique, biologique, histologique et iconographique. Le gold-standard est la démonstration d'une atteinte inflammatoire nécrosante, focale, segmentaire pan-murale des vaisseaux de moyen ou petit calibre. La biopsie permet le diagnostic positif mais sera évitée au niveau du rein et du foie au vu du risque hémorragique. Par ailleurs, les Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) sont classiquement négatifs dans les PAN (64).

Le pronostic est habituellement favorable avec un traitement basé sur l'association d'échanges plasmatiques, traitement antiviral et corticothérapie de courte durée si le pronostic vital est mis en jeu. Une réponse virologique définie par la séroconversion HBe

est obtenue dans 35 à 67% des patients AgHBe positif et un contrôle de la vascularite observé dans 90-100% des cas (65–67). Les rechutes sont présentes dans moins de 10% des cas contre plus de 20% dans les formes de PAN idiopathiques. L'IFN $\alpha$  et la lamivudine sont les agents antiviraux les plus étudiés. Cependant, il semble légitime de proposer à l'heure actuelle les molécules antivirales les plus puissantes telles que l'ETV ou le TDF.

## II.2.2. Les glomérulonéphrites liées au VHB (GN-VHB)

Les GN-VHB ont été décrites pour la première fois en 1971 par Combes et son équipe (68). Les GN-VHB touchent plus fréquemment les enfants de sexe masculin originaires de zones endémiques pour l'infection, porteurs asymptomatiques le plus souvent. Les GN-VHB restent des manifestations extra-hépatiques relativement rares comparées à la fréquence de l'infection par le VHB. L'analyse histologique des biopsies rénales dans le cadre des GN-VHB retrouve des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines (principalement IgG), des fractions du complément (C3, C4 et C1q) ainsi que des antigènes viraux (AgHBs, AgHBc et AgHBe) (69).

Le mécanisme physiopathologique, et principalement celui des GEM, repose sur la formation et les dépôts de complexes immuns circulants, avec un rôle prédominant de l'AgHBe. D'autres hypothèses physiopathologiques ont été émises : un effet cytopathique du virus, la toxicité de la réponse cellulaire anti-VHB sur le rein, un effet indirect de cytokines et d'autres médiateurs viro-induits, ou encore un terrain génétique prédisposant (Figure 16) (70). Le mécanisme physiopathologique des autres GN est moins connu.

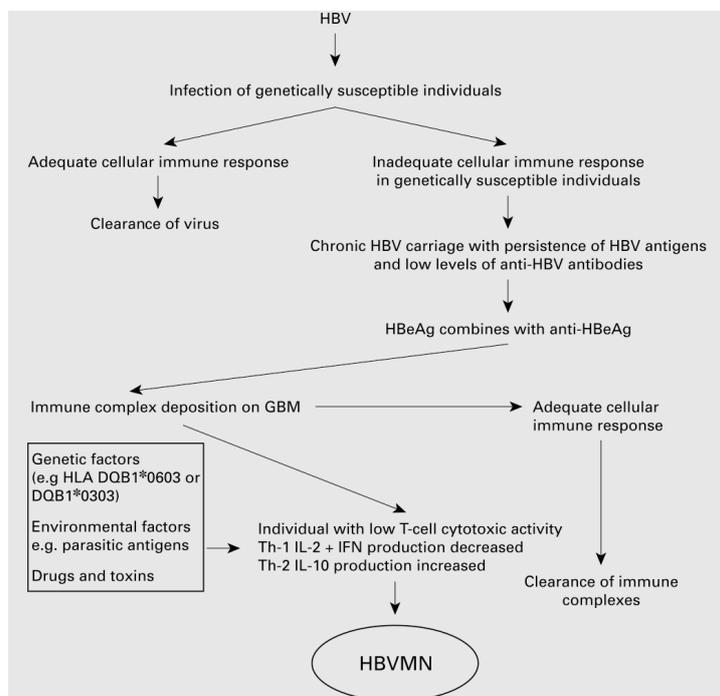


Figure 16 : Physiopathologie de la GEM liée au VHB (70)

La GEM liée au VHB s'accompagne généralement d'une protéinurie avec une fonction rénale normale. Les dépôts de complexes immuns, formés principalement par l'AgHBe et l'anticorps anti-HBe dans la région sous-épithéliale de la MBG sont essentiels au développement de cette pathologie. Son évolution varie selon l'âge. Chez l'enfant, l'évolution est le plus souvent bénigne avec une probabilité cumulative de rémission spontanée à 4 ans de 64% et de très rares cas de progression vers l'insuffisance rénale (71). La séroconversion HBe s'accompagne fréquemment de rémission. A l'inverse, chez l'adulte la chronicisation et la progression vers l'insuffisance rénale concernent un tiers des patients (72).

La GNMP se caractérise par la présence de dépôts de complexes immuns au niveau du mésangium et de l'espace sous-endothélial, composés d'IgG et de la fraction C3 du complément. Les AgHBs et AgHBc sont plus particulièrement impliqués dans cette pathologie sans que leur rôle précis ne soit bien établi. Le tableau clinique comporte une hématurie, une protéinurie d'intensité variable, une diminution du DFGe et une HTA (73). L'infection par le VHB est également une cause rare de cryoglobulinémie mixte qui peut être associée à une GNMP (74).

Le traitement des glomérulonéphrites repose sur les agents antiviraux. Comme pour la PAN-VHB, l'IFN $\alpha$  et la LAM ont été les molécules les plus utilisées. Ces molécules ont montré leur efficacité avec une rémission de la protéinurie et la clairance de l'AgHBe (75).

### **II.2.3. Atteinte tubulaire liée au VHB**

Il est bien établi que les lésions observées dans les GN-VHB sont principalement secondaires à une atteinte immunopathologique liée aux dépôts de complexes immuns circulants. Cependant des travaux ont montré la présence d'ADN et d'ARN viraux dans les cellules tubulaires rénales suggérant que la réplication virale dans le tissu rénal (76). Il pourrait donc exister une atteinte tubulaire liée au VHB directement par la réplication virale in situ ou indirectement via la réponse cellulaire induite. L'hypothèse d'une atteinte tubulaire est confortée par l'équipe de Deng qui a démontré in vitro que le sérum de patients infectés par le VHB provoquait l'apoptose des cellules tubulaires proximales humaines en culture par une voie Fas dépendante (77). En 2013, l'équipe de Zhou a également souligné le lien entre immunité innée et cellule tubulaire, en s'intéressant au rôle du Toll-like récepteur 4 (TLR4) dans les GN-VHB (78). Le TLR 4 participe à l'immunité innée en particulier dans les infections virales. In vivo, le TLR4 était principalement exprimé dans les cellules tubulaires et l'espace interstitiel, là où étaient finalement constatées les lésions rénales. Ainsi, le TLR4 jouerait-il un rôle dans la défense de l'hôte contre l'infection par le VHB mais la réponse immunitaire induite provoquerait une activation et libération excessives de cytokines inflammatoires, conduisant à des lésions rénales en particulier de fibrose.

Enfin, des études récentes rapportent une possible modulation de l'apoptose des cellules tubulaires par la protéine virale HBx via différentes voies de signalisation (79,80). L'équipe de Wang a montré in vitro que les cellules tubulaires pourraient agir comme des cellules présentatrices d'antigène sous l'influence de la protéine HBx, en stimulant l'expression du CMH de type II et de molécules co-stimulatrices activant les cellules T et les macrophages (81). Par cette voie, l'atteinte tubulaire viro-induite pourrait être impliquée dans le processus inflammatoire et la progression des GN-VHB.

### **II.3. Toxicité rénale des analogues nucléo(s)tidiques**

Les NA sont principalement éliminés par voie rénale après filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Ceci explique une adaptation nécessaire de leur posologie en fonction du DFGe à l'initiation et pendant toute la durée du traitement. La prise en compte des comorbidités préexistantes telles que le diabète, l'HTA, la prise de médicaments néphrotoxiques, une néphropathie sous-jacente, est indispensable avant l'initiation d'un traitement antiviral potentiellement néphrotoxique.

#### **II.3.1. Les analogues nucléosidiques**

##### **II.3.1.1. La Lamivudine**

La LAM a été le premier analogue nucléosidique commercialisé à grande échelle. Il ne semble pas exister d'altération significative de la fonction rénale sous LAM. Dans l'étude de Koklu et son équipe, comparant de manière prospective le retentissement rénal de différents antiviraux (LAM, TDF et ETV), il n'y avait pas de changement significatif du DFGe (MDRD) ou de la créatinine plasmatique à 24 mois dans le groupe LAM ( $p=0.098$ ). Malgré sa bonne tolérance, l'émergence de résistance à la LAM en fait une molécule de moins en moins utilisée.

##### **II.3.1.2. La Telbivudine**

La LdT semble avoir un effet néphroprotecteur. En 2016, l'équipe de Tsai a montré dans une étude rétrospective unicentrique, une augmentation significative du DFGe chez des patients mono-infectés par le VHB (cirrhotiques ou non) après 4 ans de traitement par LdT (Figure 17) (82). Après une durée médiane de 32 mois de traitement dans le groupe LdT, il existait une augmentation significative du DFGe (de 86.1 à 95 mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ) par rapport au DFGe de base, y compris dans le sous-groupe de patients avec un DFGe compris en 60 et 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (maladie rénale chronique MRC stade II). L'équipe de Gane a montré que cette amélioration significative du DFGe (+8.5%) restait concordante quelle que soit la formule utilisée pour l'estimation du DFGe (MDRD, CKD-EPI et Cockcroft-Gault) (83). Elle a également observé une amélioration du DFGe sous LdT

chez des patients à risque rénal : âge supérieur à 50 ans (+11.4%), DFGe de base entre 60-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (+17.2%) et avec une hépatopathie fibrosante voire une cirrhose (+7.2%). Chez les patients à risque rénal avec une cirrhose décompensée, le DFGe était significativement amélioré dans le groupe LdT versus LAM (+2%, p=0.0231) (83).

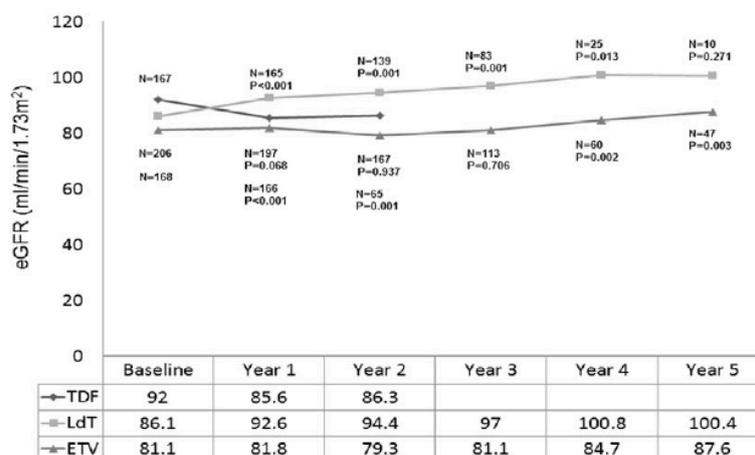


Figure 17 : Comparaison du DFGe dans une population de patients mono-infectés par le VHB traités par LdT, TDF ou ETV (82)

Le mécanisme responsable de cet impact positif du LdT sur la fonction rénale reste non élucidé. Le manque de corrélation entre l'amélioration de la fonction rénale et les réponses virologique et sérologique, pourrait suggérer un bénéfice direct de la molécule sur le rein plutôt qu'un effet indirect par virosuppression. Cette hypothèse est confortée par l'absence de détérioration de la fonction rénale après un rebond virologique lors de l'émergence d'une résistance à la LdT. De plus, même chez les patients ayant obtenu une charge virale indétectable sous LAM, un switch thérapeutique au profit de la LdT entraînait une amélioration du DFGe. L'émergence de résistance à la LdT en fait néanmoins une molécule de moins en moins utilisée.

### II.3.1.3. L'entécavir (ETV)

L'ETV est un analogue nucléosidique de deuxième génération mis sur le marché en 2006. La néphrotoxicité potentielle de l'ETV est controversée. Sur le modèle animal murin, l'ETV à la posologie de 1 à 3 mg/kg n'entraîne pas de néphrotoxicité (84). Dans une étude observationnelle prospective espagnole comparant l'efficacité et la tolérance à long terme de l'ETV versus TDF, le DFGe (MDRD) augmentait de 81.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à 90.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> après 60 mois de traitement par ETV (85). L'équipe de Tsai en 2016 a montré dans une étude rétrospective, une augmentation significative du DFGe à 1 an (de 75.8 à 82.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.001) mais également à 5 ans chez des patients mono-

infectés par le VHB avec un DFGe (MDRD) de base entre 60 et 89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (MRC stade II) (82).

Au contraire, dans la méta-analyse de Wu comparant l'efficacité et la tolérance de l'ETV versus la LdT, l'ETV était associé à une baisse modérée du DFGe de 1.45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> après un an de traitement (Figure 18) (86). De plus, l'équipe de Lee s'est intéressée plus particulièrement aux modifications du DFGe (MDRD) chez des patients mono-infectés par le VHB avec des comorbidités telles qu'une HTA, un diabète et une cirrhose. Dans les sous-groupes de patients diabétiques, hypertendus, cirrhotiques, avec un DFGe de base < 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, traités par ETV, le DFGe diminuait significativement à 18 mois par rapport au DFGe de base de 6%, 5.4%, 4.8% et 0.6% respectivement (Figure 19) (87).

Il est donc difficile de savoir si la dégradation de la fonction rénale sous ETV est d'origine iatrogène ou bien liée aux comorbidités des patients.

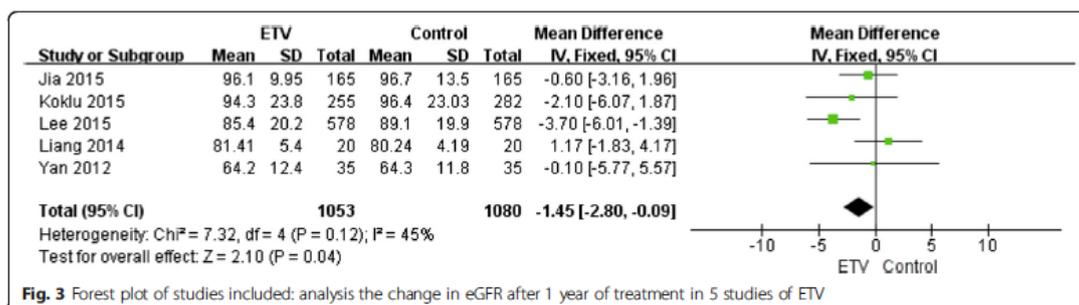


Fig. 3 Forest plot of studies included: analysis the change in eGFR after 1 year of treatment in 5 studies of ETV

Figure 18 : Variation du DFGe à 1 an chez des patients mono-infectés par le VHB traités par ETV (86)

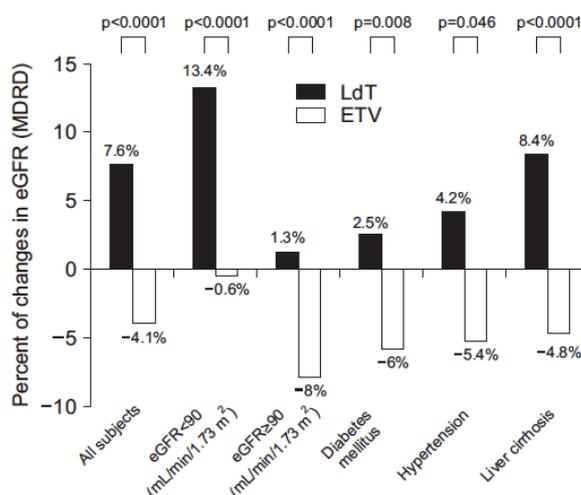


Figure 19 : Variation du DFGe après 18 mois de traitement par LdT ou ETV chez des patients mono-infectés par le VHB présentant ou non des comorbidités (87)

## **II.3.2. Les analogues nucléotidiques**

### **II.3.2.1. L'adéfovir dipivoxil (ADV)**

La toxicité rénale de l'ADV a été démontrée in vitro sur modèle murin. A des doses supra-thérapeutiques, des altérations rénales morphologiques et fonctionnelles temps et dose-dépendantes, principalement au niveau du tubule proximal, ont été constatées et rapportées en lien avec une atteinte mitochondriale (84).

L'ADV a été initialement développé dans le traitement du VIH à la posologie de 60 et 120 mg/J. A ces posologies, il a été mis en évidence après 24 à 48 semaines de traitement chez 22 à 32% des patients une néphrotoxicité manifeste avec des cas d'hypophosphatémie, de protéinurie, d'insuffisance rénale, et de tubulopathie proximale (88,89). L'utilisation de cette molécule dans le traitement du VIH a donc été abandonnée.

L'ADV n'est actuellement utilisée que dans le traitement de l'hépatite B chronique et à la posologie de 10 mg/J. Dans deux larges essais randomisés contrôlés contre placebo, il n'y avait pas de changement significatif de la créatinine plasmatique et de la phosphatémie après 48 semaines de traitement par ADV à 10 mg/j versus placebo (90,91). Par contre, à la posologie de 30 mg/J, l'incidence d'une élévation de la créatinine plasmatique et de la protéinurie était significativement supérieure comparée aux groupes ADV à 10 mg/j et placebo, confirmant une toxicité dose-dépendante (90,91). Sur le long terme, une augmentation de la créatinine plasmatique ( $\geq 0.5$  mg/dL) a été observée chez 3% des patients AgHBe négatif après 5 ans de traitement par ADV à la posologie de 10mg/J comparé au groupe placebo (92). L'équipe de Ha a montré que le taux d'incidence d'une altération de la fonction rénale définie par l'arrêt du traitement et/ou le développement d'un DFGe  $\leq 50$  mL/min était de 5 cas pour 100 patients-années dans le groupe ADV contre 1.36 cas pour 100 patients-années dans le groupe non exposé à l'ADV ( $p=0,02$ ) (93). Au même titre que l'âge supérieur à 50 ans, une insuffisance rénale légère, un diabète et/ou une HTA, l'ADV était un facteur prédictif indépendant d'altération de la fonction rénale avec un hazard ratio (HR) égal à 3.94 ( $p=0.03$ ). Par ailleurs, des cas de syndrome de Fanconi ont été rapportés sous ADV chez des patients mono-infectés par le VHB et l'incidence cumulée de tubulopathie à 10 ans (définie par  $\geq 3$  critères parmi : une hypophosphatémie, une hypouricémie, une élévation de la créatinine plasmatique, une protéinurie ou glycosurie) était estimée à 15% (94–96).

### **II.3.2.2. Le Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)**

Le TDF a été initialement mis sur le marché en 2001 pour le traitement du VIH. Son activité antivirale supérieure à celle de l'ADV a permis une extension de son AMM au traitement de l'hépatite B chronique en 2008.

### II.3.2.2.1. Expérience du VIH

Les craintes d'une néphrotoxicité du TDF comparable à celle de l'ADV (au vu de leur structure très proche) semblaient écartées dans les essais cliniques initiaux (97–99). Néanmoins depuis sa mise sur le marché, les publications concernant les atteintes rénales liées au TDF se sont multipliées. Le premier cas publié d'atteinte rénale aiguë liée au TDF comportait une atteinte tubulaire proximale, associant un syndrome de Fanconi complet à une insuffisance rénale aiguë, et une atteinte tubulaire distale sous la forme d'un diabète insipide (100). Entre 2001 et 2006, la Food and Drug Administration américaine a répertorié 164 cas de syndrome de Fanconi induits par le TDF (101). Il existait une importante association à d'autres antirétroviraux puisque 74% des patients prenaient aussi un inhibiteur de la protéase (IP) boosté par le ritonavir, presque la moitié des patients recevaient l'association lopinavir/ritonavir et un tiers des patients étaient traités par l'association TDF, didanosine (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) et IP boosté. Certaines atteintes tubulaires aiguës pouvaient s'accompagner d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë, stade ultime de la maladie tubulaire. La récupération ad integrum de la fonction rénale n'était pas constante après arrêt du TDF (102). Dans la méta-analyse de Cooper et al. (17 études dont 9 randomisées, soit un effectif médian de 517 patients), le risque d'atteinte rénale aiguë était augmenté de 0.7% IC 95 [0.2 ;1.2] chez les patients traités par TDF comparés à ceux recevant un traitement antirétroviral combiné sans TDF sur un suivi médian de 48 semaines (103).

Alors que certaines études ont conclu à une bonne tolérance rénale du TDF au long cours (104–106) d'autres études ont démontré une atteinte tubulaire ou une altération significative de la fonction rénale sous TDF comparée à d'autres analogues. L'équipe de Labarga a montré dans une étude observationnelle prospective portant sur 284 patients VIH positifs (154 sous traitement antirétroviral combiné avec du TDF, 49 patients sous traitement antirétroviral combiné sans TDF et 81 naïfs de traitement), qu'il existait un taux significativement plus élevé d'altération de la fonction tubulaire proximale (définie par  $\geq 2$  critères parmi les 6 suivants : glycosurie non diabétique, hyperaminoacidurie, taux de réabsorption du phosphate  $< 0.82$ , hyperphosphaturie, EFAU  $> 15\%$ ,  $\beta 2$ -microglobulinurie  $> 1$  mg/J) dans le groupe TDF versus les groupes sans TDF et naïf : respectivement 22%, 6% et 12% ( $p=0.01$  et  $p=0.06$ ) (107). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'une dysfonction tubulaire étaient le TDF (OR=21.6 IC 95% [4.1 ; 113],  $p<0.001$ ) et l'âge avancé (OR=1.1/an IC 95% [1.0 ; 1.1]  $p=0.01$ ). Par ailleurs, il n'y avait pas d'altération significative de la fonction glomérulaire entre les trois groupes. L'équipe d'Ezinga a montré dans une étude observationnelle plus récente, une prévalence de tubulopathie de 10,6% chez des patients VIH positifs traités par TDF pendant au moins un an (108). L'atteinte tubulaire était définie par  $\geq 2$  critères parmi les six suivants : rapport

$\alpha$ 1-microglobuline urinaire/créatinine urinaire >15 mg/10 mmol, excrétion fractionnelle du phosphate > 20% en présence d'une hypophosphatémie, excrétion fractionnelle de l'acide urique > 10% en présence d'une hypouricémie et une glycosurie non diabétique. En analyse multivariée, la concentration plasmatique en TDF était le seul facteur significativement associé à la survenue d'une tubulopathie.

Concernant le retentissement à long terme sur la fonction glomérulaire, l'incidence annuelle d'une insuffisance rénale chronique (définie par un DFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) était de 23.7 pour 1000 personnes-années chez les patients VIH-1 positifs sous TDF, dans une étude observationnelle japonaise (109). La diminution du DFGe était significativement plus importante chez les patients traités par une association d'antirétroviraux à base de TDF (720 patients) comparés au groupe sans TDF (663 patients) : -3.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à 1 an, -5.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à 4 ans et -9.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à 8 ans (p<0.0001). L'utilisation du TDF était associée à un risque d'insuffisance rénale chronique avec un Odds ratio (OR) de 1.8 (IC 95% [1.00 ; 3.13] ; p=0.052). Dans la méta-analyse de Cooper en 2010, l'altération de la fonction rénale était significativement plus importante dans le groupe de patients VIH positifs recevant un traitement antirétroviral à base de TDF que le groupe contrôle recevant un traitement sans TDF (différence moyenne de 3.92 mL/min IC 95% [2.13 ; 5.70]) (103).

La situation des patients VIH positifs reste néanmoins différente des patients mono-infectés par le VHB car il s'agit de patients polymédiqués (augmentation de la néphrotoxicité du TDF par le ritonavir), avec une fréquence plus importante de pathologies cardiovasculaires. De plus, le VIH en lui-même participe au risque rénal par le biais d'une infection démontrée des podocytes glomérulaires et des cellules tubulaires proximales.

#### **II.3.2.2.2. Le TDF dans le cadre de l'hépatite B**

Le TDF est recommandé en première ligne de traitement dans l'hépatite B chronique du fait de son efficacité incontestable. Les essais d'enregistrement (essais 102 et 103) chez des patients mono-infectés par le VHB, cirrhotiques ou non, antérieurement traités ou non, n'ont pas mis en évidence de détérioration significative de la fonction rénale, définie par une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 0.5 mg/dL ou clairance rénale de la créatinine inférieure à 50 mL/min (110). Néanmoins, les données de tolérance à huit ans issues de la prolongation de ces essais, montraient la survenue d'une anomalie rénale chez 2.2% des patients. Il existait une réduction de la posologie, une interruption ou suspension du traitement pour un événement rénal chez 3.4% des patients, une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 0.5 mg/dL chez 2.2% des patients, une diminution de la clairance de la créatinine en dessous de 50 mL/min chez 1% des patients et une hypophosphatémie inférieure à 2 mg/dL chez 1.7% des patients (37). L'équipe de Tsai en 2016 a également montré dans une étude rétrospective de 587

patients comprenant des patients cirrhotiques, une diminution significative du DFGe après 17 mois de traitement par TDF (de 92.2 à 85.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.001) (82).

Des cas de syndrome de Fanconi ont été rapportés sous TDF chez des patients traités pour une hépatite B chronique, généralement résolutifs après arrêt du traitement (111–113). Dans l'étude prospective de Gara en 2012, l'incidence à 10 ans d'une dysfonction tubulaire proximale (définie par  $\geq 3$  critères parmi : hypophosphatémie, hypouricémie, élévation de la créatinine plasmatique, protéinurie ou glycosurie) était estimée à 15% dans une population de patients recevant de l'ADV ou du TDF sur environ 2 à 9 ans (95). En 2014, l'équipe de Tien a montré qu'une exposition au TDF  $\geq 18$  mois chez des patients mono-infectés par le VHB, sans traitement antiviral antérieur augmentait significativement le risque de tubulopathie proximale avec une altération du transport maximal du phosphate rapporté au DFGe (TmPi/DFGe) comparé aux groupes ETV et non traité (114).

### **II.3.2.2.3. Physiopathologie de l'atteinte rénale du TDF**

Le TDF est rapidement transformé en ténofovir (TFV) dans le sang circulant. Son élimination se fait par voie urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Le TFV circulant pénètre dans la cellule épithéliale tubulaire proximale au niveau de son pôle basolatéral via les récepteurs OAT1 et dans une moindre mesure OAT3. Une fois dans la cellule tubulaire, le TFV est excrété dans la lumière tubulaire par les MRP-4 et MRP-2, codées respectivement par les gènes ABCC4 et ABCC2. Deux hypothèses sur la toxicité rénale du TFV, comparables à celle de l'ADV, ont été émises et semblent intriquées : une toxicité mitochondriale et une interférence directe avec la fonction normale de la cellule tubulaire (115).

Le TFV est un inhibiteur de la réplication virale en s'incorporant dans l'ADN synthétisé par la polymérase virale et en bloquant donc l'étape d'élongation. Il est également un inhibiteur plus faible de l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale, responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial. En cas d'augmentation de la concentration plasmatique du TFV ou d'inhibition de sa sécrétion au pôle apical de la cellule tubulaire, la concentration intracellulaire en TFV augmente. Ceci a pour conséquence une inhibition de la polymérase  $\gamma$  mitochondriale, une déplétion progressive en ADN mitochondrial, des anomalies structurales mitochondriales et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire oxydative dans les cellules tubulaires proximales. La cellule tubulaire proximale est vulnérable à toute dysfonction mitochondriale du fait de sa capacité limitée à générer de l'ATP par la voie anaérobie. De plus, certaines protéines de la chaîne respiratoire peuvent être relarguées dans le cytoplasme de la cellule tubulaire et induire son apoptose par la voie des caspases (115).

Par ailleurs, des interactions compétitives avec les protéines transporteuses pourraient réduire l'efflux du TFV et augmenter sa toxicité rénale (Figure 20). Il peut s'agir notamment d'interactions médicamenteuses (acyclovir ou ritonavir). Le TFV pourrait induire une inhibition concentration dépendante des MRPs. De plus, il a été montré sur modèle animal que le TFV pourrait induire une dérégulation de gènes codant pour d'autres protéines transporteuses impliquées dans l'excrétion de nombreux composés, telles que la protéine NP2a impliquée dans l'excrétion du phosphate par le TCP (116). Cette interférence avec la fonction tubulaire pourrait aboutir à une accumulation de composés toxiques responsables des dégâts cellulaires (117).

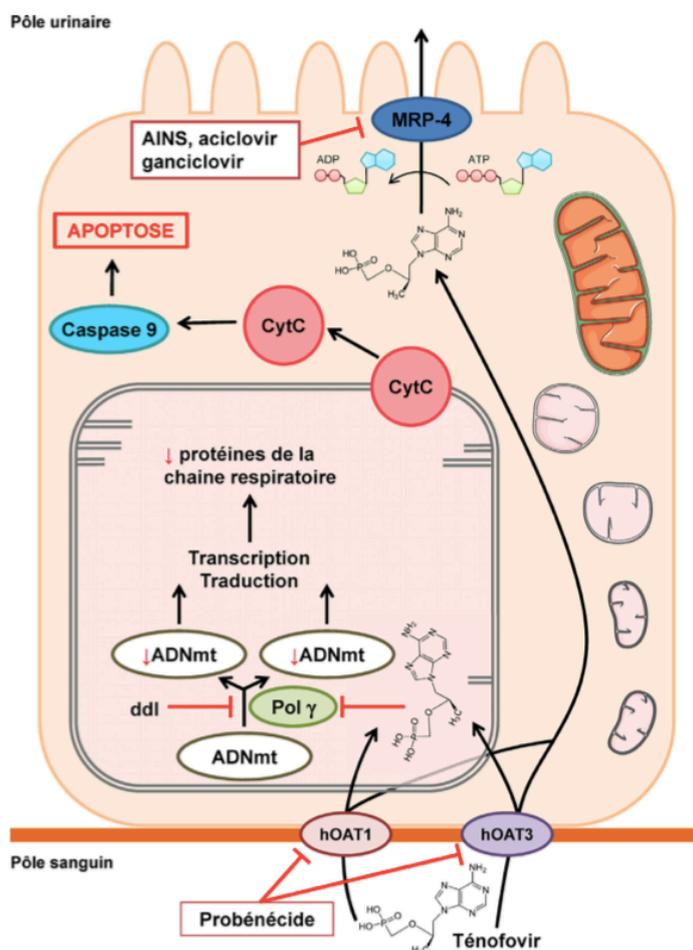


Figure 20 : Schéma de la néphrotoxicité tubulaire du ténofovir (115)

Pol $\gamma$  : ADN polymérase gamma; CytC: cytochrome C; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

#### II.3.2.2.4. Conséquences osseuses de la tubulopathie proximale

La conséquence pratique de l'hyperphosphaturie liée au défaut de réabsorption tubulaire du phosphate est une hypophosphatémie. De plus, le dysfonctionnement tubulaire induit par le TDF peut entraîner un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 1- $\alpha$  et un défaut de réabsorption de la protéine liant la vitamine D, conduisant à une diminution de la vitamine D active et donc à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. L'augmentation réactionnelle de la PTH en réponse à l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie engendrées ainsi qu'à l'insuffisance de la vitamine D, conduit à une hyperparathyroïdie secondaire. Cette hyperparathyroïdie entraîne une augmentation du remodelage osseux avec résorption osseuse du phosphate et du calcium et au long terme une déminéralisation progressive de l'os favorisant l'apparition d'une ostéopénie voire d'une ostéoporose. Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie observée chez les patients traités par TDF pourrait être favorisée par l'effet direct du TDF sur le récepteur sensible du calcium (caSR), et ce de manière dose-dépendante (118).

L'ostéodensitométrie osseuse est le gold-standard pour l'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO). L'ostéopénie est définie par un T-score entre -2.5 et -1 et l'ostéoporose par un T-score < -2.5. Une diminution de la DMO a tout d'abord été mise en évidence chez les patients VIH positifs (119–121). Dans l'hépatite chronique B, des cas d'hypophosphatémie et d'ostéomalacie ont été observés sous ADV (96,122,123). Chez 319 patients sous NA, une ostéoporose était présente dans 19% des cas, une ostéopénie dans 49% des cas avec une diminution de la DMO globale chez 68% des patients. L'âge, le sexe et le traitement par NA étaient indépendamment associés à l'atteinte osseuse (124). L'équipe de Gill a évalué dans une étude de cohorte monocentrique l'impact du TDF sur la DMO mesurée par absorptiométrie à rayon X chez 170 patients mono-infectés par le VHB : 122 patients traités par TDF (durée  $\geq$  12mois) et 44 patients sans TDF. Il n'y avait pas de différence significative du T-score entre les deux groupes au niveau du rachis lombaire ou cervical, mais le TDF était associé à une baisse significative du T-score au niveau fémoral comparé au groupe sans TDF ( $p=0.002$ ) (125). En analyse univariée et multivariée, l'âge, le tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC) bas et l'exposition au TDF étaient des facteurs indépendants prédictifs de la diminution de la DMO. Une autre étude de la même équipe a cependant montré que la présence d'une ostéoporose chez des patients traités par TDF depuis plus de 12 mois, était significativement associée à une hypovitaminose D et non au TDF (126). L'hypovitaminose D est fréquente chez les patients avec une hépatite B chronique. Le collège français des enseignants de rhumatologie définit une carence en vitamine 25(OH)D3 par une valeur inférieure à 10 ng/mL (25 nmol/L) et une insuffisance pour une valeur comprise entre 10 et 30 ng/mL (25 à 75 nmol/L). La concentration de vitamine 25(OH)D3 actuellement recommandée se situe entre 30 et 70 ng/mL. Dans une

cohorte de 291 patients traités par TDF (n=212) et ETV (n=79), la valeur médiane de la vitamine D était respectivement de 14.2 et 16 ng/mL à l'inclusion. Cette valeur restait stable après 12 mois de traitement par TDF ou ETV, indiquant l'absence d'effet des NA sur la vitamine D (127). La prévalence d'une altération de la DMO n'était pas significativement différente dans une étude de 110 patients entre les patients avec une hépatite B chronique traitée par TDF ( $\geq 12$  mois) (n=83) et le groupe contrôle non exposé au TDF (n=27) (45% versus 48%,  $p=0.45$ ) (128).

Ainsi, l'imputabilité du TDF dans l'atteinte osseuse reste-elle difficile à affirmer. La diminution de la DMO semble plus en lien avec l'hépatopathie chronique sous-jacente et à l'hypovitaminose D particulièrement fréquente dans cette population.

## III. Notre étude

---

### III.1. Rationnel scientifique

L'ETV et le TDF, respectivement analogue nucléosidique et nucléotidique, sont recommandés en première ligne de traitement dans l'hépatite B chronique de par leur efficacité antivirale et leur faible barrière de résistance. Ces traitements à élimination rénale nécessitent une adaptation de leur posologie en fonction du DFGe et leur utilisation prolongée fait craindre la survenue d'une toxicité rénale au long cours. Une atteinte tubulaire proximale a en particulier été démontrée sous TDF. Les outils de surveillance recommandés par l'EASL pour les analogues nucléotidiques sont la phosphatémie et le DFGe, paramètres altérés tardivement en cas de tubulopathie et ne permettant pas un diagnostic précoce d'une tubulopathie proximale au stade de réversibilité. L'objectif de notre étude était donc de comparer la prévalence d'une atteinte tubulaire proximale infraclinique (TPI), définie par des outils de dépistage précoces, dans une population de patients mono-infectés par le VHB traités par TDF ou ETV versus naïfs de traitement.

### III.2. Matériels et méthodes

#### III.2.1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude classée comme recherche biomédicale de phase IV (nouvelle nomination : RIPH2), nommée HBVsecure (NTC01500265), multicentrique, prospective et descriptive. L'étude a été menée conformément aux principes d'éthique énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

#### III.2.2. Population étudiée

##### III.2.2.1. Critères d'inclusion :

- Age supérieur ou égal à 18 ans
- Patient chroniquement mono-infecté par le VHB
- Pour les groupes de patients traités : patient ayant une indication à un traitement par TDF ou ETV, pouvant être :
  - naïf de traitement
  - traité antérieurement par LAM, ADV, IFN, association LAM-ADV et par TDF ou ETV à condition qu'il ne reçoive pas la même molécule (TDF ou ETV) lors de l'inclusion dans l'étude.
- Pour le groupe de patients naïfs : patient naïf de tout traitement et n'ayant pas d'indication à un traitement antiviral pour la durée de l'étude.

- DFG<sub>e</sub> ≥ 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> et absence de pathologie rénale sous-jacente identifiée
- Patient informé et ayant donné son consentement libre et éclairé par écrit
- Béta-hCG négatives avant traitement et méthode de contraception efficace sans interruption chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée de l'étude et les 4 mois après l'arrêt du traitement.
- Méthode de contraception efficace et ininterrompue durant la durée de l'étude chez les conjointes des patients inclus
- Patient ne participant à aucune autre étude pouvant modifier la prise en charge thérapeutique habituelle durant la durée de l'étude.

### **III.2.2.2. Critères d'exclusion :**

- Co-infection par le VIH, le VHC ou le VHD
- CHC suspecté ou diagnostiqué
- Hypophosphatémie inférieure à 0.48 mmol/L à l'inclusion
- DFG<sub>e</sub> < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ou cause connue de pathologie rénale à l'inclusion
- Patient déjà traité par le TDF dans le groupe devant recevoir du TDF et traité par ETV dans le groupe devant recevoir de l'ETV
- Allaitement maternel

### **III.2.3. Objectifs et critères de jugement**

#### **III.2.3.1. Objectif et critère de jugement principal :**

L'objectif principal était de comparer à 2 ans la prévalence d'une TPI chez les patients porteurs d'une hépatite B chronique mono-infectés entre :

- le groupe TDF (patients débutant un traitement par TDF à l'inclusion) versus le groupe Naïf (patients naïfs de tout traitement antiviral)
- le groupe ETV (patients débutant un traitement par ETV à l'inclusion) versus le groupe Naïf.

#### Critère de jugement principal :

Prévalence à 2 ans d'une TPI identifiée par un rapport TmPi/DFG<sub>e</sub> < 0.8 mmol/L selon le nomogramme de Bijvoet et/ou une EFAU > 10%, dans les trois groupes de patients de la cohorte (naïfs, traités par ETV ou TDF).

A l'inclusion, les patients présentant une TPI selon cette même définition ont été exclus de l'analyse.

### III.2.3.2. Objectifs et critères de jugement secondaires

1. Décrire au cours du suivi l'incidence cumulée d'une TPI dans les groupes TDF, ETV et Naïf après exclusion des patients présentant une TPI à l'inclusion.  
Critère de jugement : survenue au cours du suivi d'une TPI identifiée par un rapport  $TmPi/DFGe < 0.8$  mmol/L et/ou une EFAU  $> 10\%$  dans chacun des trois groupes de patients de la cohorte.
2. Comparer la prévalence à 2 ans d'une TPI définie par des critères plus stricts entre le groupe Naïf versus ETV et le groupe Naïf versus TDF. Les patients présentant une TPI à l'inclusion selon cette même définition sont exclus de cette analyse.  
Critère de jugement : prévalence à 2 ans d'une TPI identifiée par un rapport  $TmPi/DFGe < 0.7$  mmol/L et/ou une EFAU  $> 15\%$  dans les trois groupes de patients de la cohorte (naïfs, traités par ETV ou TDF).
3. Comparer la prévalence à 2 ans d'une TPI définie par l'association des deux marqueurs de tubulopathie proximale infraclinique entre le groupe Naïf versus ETV et le groupe Naïf versus TDF. Les patients présentant une TPI à l'inclusion, selon cette même définition, sont exclus de cette analyse.  
Critère de jugement : prévalence à 2 ans d'une TPI identifiée par un rapport  $TmPi/DFGe < 0.8$  mmol/L et une EFAU  $> 10\%$  dans les trois groupes de patients de la cohorte (naïfs, traités par ETV ou TDF).
4. Décrire à l'inclusion la prévalence d'une TPI chez des patients jamais traités et antérieurement traités par des thérapeutiques antivirales B.  
Critère de jugement : prévalence à l'inclusion d'une TPI identifiée par un rapport  $TmPi/DFGe < 0.8$  mmol/L et/ou une EFAU  $> 10\%$ , chez les patients jamais traités d'une part et les patients antérieurement traités d'autre part.
5. Comparer la prévalence à 2 ans d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une hypophosphatémie et/ou une d'hypercalciurie (comme marqueur du retentissement osseux) en fonction de la survenue au cours du suivi d'une TPI.  
Critère de jugement : proportion de patients présentant à 2 ans un  $DFGe < 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> selon la formule MDRD et/ou une hypophosphatémie  $< 0.48$  mmol/L et/ou un rapport calciurie/créatininurie  $> 0.5$  mmol/mmol en fonction de la présence ou non au cours du suivi d'un rapport  $TmPi/DFGe < 0.8$  mmol/L et/ou une EFAU  $> 10\%$ .

### III.2.4. Procédure de l'étude

Les patients de l'étude ont été recrutés de façon prospective et consécutive dans 20 centres français entre décembre 2011 et juin 2013 lors d'une consultation avec leur hépatogastro-entérologue référent. Les patients ont donné leur consentement écrit au médecin investigateur après avoir reçu une information claire et loyale concernant l'objectif, les modalités, les risques et bénéfices attendus de cette recherche.

A l'inclusion (J0), les données suivantes ont été recueillies :

- Sexe, âge, ethnie, poids, taille et IMC
- Pression artérielle et fréquence cardiaque
- Antécédent personnel dont l'insuffisance rénale, le diabète et l'HTA
- Prise ancienne ou récente (dans l'année précédant l'étude) de traitement potentiellement néphrotoxique (exemples : diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens etc.) ou d'un traitement antiviral B
- Le statut virologique B, la virémie B par technique de PCR et la mutation précore si faite
- L'évaluation de la fibrose (PBH ou FibroScan® ou FibroTest® ou FibroMètre®)
- Les résultats de la dernière échographie abdominale

A l'inclusion, un bilan sanguin et urinaire a été réalisé dans des conditions de jeûne strict depuis la veille :

- Phosphatémie, créatinine plasmatique, uricémie,
- Calcémie, vitamine 25(OH)D3, 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 et PTH,
- Créatininurie, phosphaturie, uricurie, calciurie (sur un échantillon d'urines du matin après avoir vidé les urines de la nuit)
- Bandelette Urinaire (BU) et/ou protéinurie
- Test de grossesse

Un suivi biologique trimestriel a été réalisé pendant les deux ans de l'étude, en centre hospitalier ou en externe :

- Phosphatémie, créatinine plasmatique, uricémie,
- Créatininurie, phosphaturie, uricurie, calciurie (sur un échantillon d'urines du matin après avoir vidé les urines de la nuit)
- BU et/ou protéinurie

A l'inclusion, les patients présentant une concentration en vitamine 25(OH)D3 < 30 ng/mL ont été supplémentés afin d'atteindre cette valeur actuellement recommandée. La

normalisation de la concentration en 25(OH)D3 a été contrôlée après 3 mois de substitution puis annuellement en association au dosage annuel de la PTH.

Les consultations ont été réalisées selon le rythme de suivi habituel du patient.

Le choix des molécules thérapeutiques et les éventuelles modifications thérapeutiques ont été réalisés selon les recommandations de l'EASL 2009 faisant référence au moment de la rédaction du protocole de l'étude (129). Les patients du groupe TDF ont reçu le ténofovir disoproxil fumarate (Viread®) à la posologie de 245 mg par jour. Les patients du groupe ETV ont reçu l'entécavir (Baraclude®) à la posologie de à 0.5 mg par jour. Ces choix thérapeutiques sont comparables aux nouvelles recommandations de l'EASL publiées en 2017 (4).

#### III.2.4.1. Modification du groupe de traitement

Les patients inclus dans l'un des deux groupes de traitement ayant pris pendant moins de 6 mois de l'ETV ou du TDF et traités par la suite par l'autre molécule étudiée (TDF ou ETV respectivement) ont été considérés comme appartenant au groupe du 2<sup>ème</sup> traitement pris. La visite d'inclusion correspondait donc à la visite de la prise du 2<sup>ème</sup> traitement. Les patients ayant une modification ou un arrêt thérapeutique avec une prise au-delà de 6 mois, restaient dans leur groupe initial et seules les données recueillies jusqu'à la modification thérapeutique ont été utilisées.

#### III.2.4.2. Calcul du TmPi/DFGe et EFAU

Le TmPi/DFGe a été estimé selon le nomogramme de Bijvoet à partir des mesures de la créatinine plasmatique, de la phosphatémie, de la créatinine urinaire et de la phosphaturie. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé par la formule MDRD simplifiée, à partir de l'âge et de la créatinine plasmatique.

$$\text{TmPi/DFGe} = \begin{cases} \text{si TRP} < 0.8 = \text{phosphatémie (mmol/L)} \times \text{TRP}, \\ \text{sinon} = \text{phosphatémie (mmol/L)} / (1.545 - 0.899238 \times \text{TRP}^5) \end{cases}$$

$$\text{TRP} = 100 \times \frac{\text{phosphaturie (mmol/L)} \times \text{créatinine plasmatique (}\mu\text{mol/L)}}{\text{phosphatémie (mmol/L)} \times \text{créatinine urinaire (}\mu\text{mol/L)}}$$

L'EFAU a été calculée à partir des mesures de la créatinine plasmatique, l'uricémie, la créatinine urinaire et l'uricurie :

$$\text{EFAU} = \frac{\text{uricurie (mg/L)} \times \text{créatinine plasmatique (}\mu\text{mol/L)}}{\text{uricémie (mg/L)} \times \text{créatinine urinaire (}\mu\text{mol/L)}}$$

### III.2.4.3. Gestion des données manquantes

En cas de données manquantes pour le TmPi/DFGe et l'EFAU à J0, les données étaient remplacées par celles du 3<sup>ème</sup> mois (M3). Selon les données manquantes, le critère de jugement principal pouvait donc être : TmPi/DFGe J0 et/ou EFAU J0, TmPi/DFGe M3 et/ou EFAU M3, TmPi/DFGe M3 et/ou EFAU J0, TmPi/DFGe J0 et/ou EFAU M3.

En cas de données manquantes pour le TmPi/DFGe et l'EFAU au 24<sup>ème</sup> mois (M24), les données étaient remplacées par celles du 21<sup>ème</sup> mois (M21). Selon les données manquantes, le critère de jugement principal pouvait donc être : TmPi/DFGe M24 et/ou EFAU M24, TmPi/DFGe M21 et/ou EFAU M24, TmPi/DFGe M24 et/ou EFAU M21, TmPi/DFGe M21 et/ou EFAU M21.

### III.2.5. Analyses statistiques

#### III.2.5.1. Taille de l'étude

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur la base d'une puissance de 80%. Pour l'objectif principal, le risque alpha a été fixé à 0.025 car deux comparaisons ont été réalisées. Les hypothèses de différence de prévalence d'atteinte tubulaire proximale étaient les suivantes :

- 5% chez les patients naïfs versus 15% chez les patients TDF
- 5% chez les patients naïfs versus 15% chez les patients ETV.

En supposant 30% de patients non évaluables dans le groupe Naïf (échappant à la réalisation des tests prévus dans l'étude) et 10% dans les groupes traités (comprenant les perdus de vue et ceux présentant à l'inclusion une atteinte tubulaire proximale infraclinique), le nombre de sujets nécessaires était de 700 patients au total : 260 naïfs, 220 traités par ETV et 220 traités par TDF.

#### III.2.5.2. Analyses statistiques des données

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du Centre hospitalier universitaire de Limoges au moyen du logiciel SAS V9.3® (SAS Institute, Cary, NC, USA) et du logiciel R v3.2.2 (Package Survival) pour les analyses de survie. Le degré de significativité était fixé à 0.05 pour l'ensemble des analyses excepté pour la comparabilité des groupes à l'inclusion, l'objectif principal et les objectifs secondaires 2 et 3 où il était fixé à 0.025. Une première analyse descriptive a concerné tous les patients inclus dans l'étude. Dans une seconde analyse descriptive, les patients présentant une TPI à l'inclusion n'ont pas été pris en compte. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne et l'écart-type, la médiane et les intervalles interquartiles. Les variables qualitatives ont été décrites en utilisant les effectifs et pourcentages associés à leur intervalle de confiance à 95%. La comparabilité des groupes à l'origine s'est faite au moyen du test de Chi<sup>2</sup> ou du

test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par une analyse de variance ou un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

L'analyse principale a été réalisée au moyen d'un test Chi<sup>2</sup> ou de Fisher selon les conditions d'application. Elle était accompagnée d'une analyse de sensibilité menée uniquement chez les patients sans aucune modification de traitement au cours du suivi, ayant les critères de jugement correspondant à l'analyse principale et aucune altération infraclinique de la fonction tubulaire proximale à l'inclusion. Des analyses ajustées pour chaque comparaison ont été faites en utilisant un modèle de régression logistique binaire afin de prendre en compte les potentiels facteurs de confusion. Ainsi, des modèles univariés ont-ils été menés dans un premier temps puis un modèle multivarié incluant les variables ayant une p-value inférieure à 0.2 en univarié. Une sélection de variables pas à pas descendante a été menée en forçant le groupe. L'incidence cumulée de la survenue d'une TPI au cours du suivi a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison de l'incidence entre les différents groupes en utilisant le test du log-rank. Une analyse ajustée a été menée en utilisant un modèle de Cox afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels, selon la même méthodologie que l'analyse principale. La même méthodologie que l'analyse principale a également été appliquée à la deuxième et troisième analyse secondaire (n°2 et 3). Un test exact de Fisher a été réalisé pour comparer la prévalence d'une TPI à l'inclusion entre les patients antérieurement traités et ceux qui ne l'étaient pas. Enfin, la comparaison de la prévalence à 2 ans d'une insuffisance rénale, d'une hypophosphatémie ou d'une augmentation du rapport calciurie/créatininurie, en fonction de la survenue au cours du suivi d'une TPI, a été menée en utilisant un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher selon les conditions d'application.

### III.3. Résultats

#### III.3.1. Population de l'étude

##### III.3.1.1. Population globale

Deux cent seize patients ont été pré-inclus dans l'étude par 20 centres hospitaliers français du 19/12/2011 au 18/12/2013 (Annexe). Sur ces 216 patients, 2 patients ont été jugés inéligibles : le premier pré-inclus dans le groupe Naïf alors qu'il avait déjà reçu un traitement par IFN et le second pré-inclus dans le groupe TDF alors qu'il avait déjà été traité par la molécule. Parmi les 214 patients inclus, 18 patients ont été exclus de l'analyse : 6 exclus pour mauvaise compliance au traitement antiviral ou refus du suivi biologique, 1 pour retrait du consentement, 5 pour avoir été traités alors qu'ils appartenaient au groupe Naïf, 1 pour avoir reçu un traitement antérieur par TDF alors qu'il appartenait au groupe TDF, 1 patient ayant un DFGe < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 1 patient n'ayant pas d'information sur le DFGe à l'inclusion, 1 patient co-infecté par le VHD et 2 patients sans hépatite B chronique (AgHBs négatif) (Flow chart, Figure 21).

Notre population d'étude comprenait donc 196 patients : 38 dans le groupe ETV, 116 dans le groupe Naïf et 42 dans le groupe TDF.

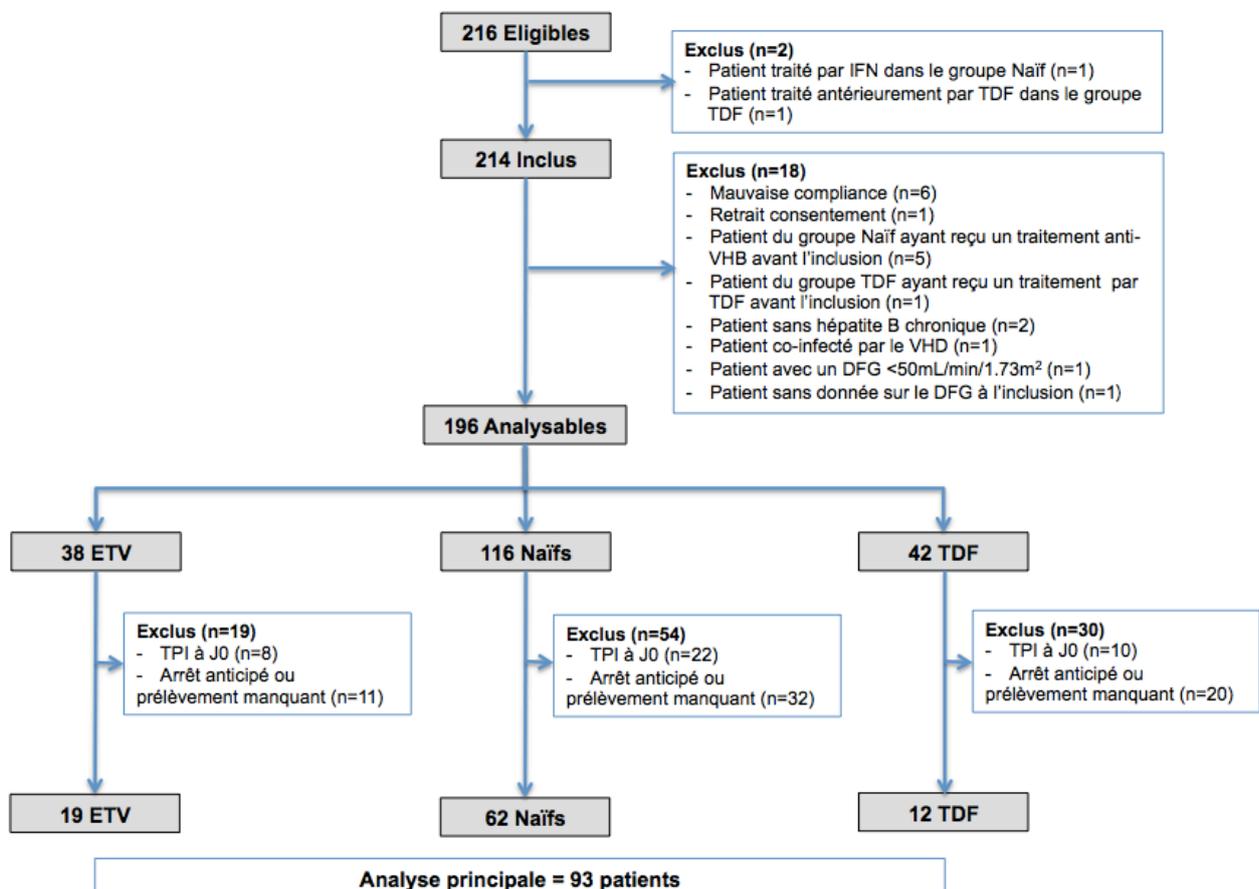


Figure 21 : Flow chart de l'étude

Le tableau 5 présente les caractéristiques cliniques et paracliniques de la population globale. La population globale comportait 111 (56.6%) hommes avec un âge médian de 38 ans. Cent soixante-quatorze (88.8%) patients étaient soit d'origine caucasienne soit africaine. Un antécédent de diabète, d'HTA et d'insuffisance rénale était retrouvé respectivement chez 11 (5.6%), 32 (16.3%) et 1 (0.5%) patients. A l'inclusion, 174 (88.8%) patients n'avaient jamais reçu de traitement antiviral. Douze (6.1%) patients avaient pris un traitement néphrotoxique dans l'année précédant l'inclusion. Quarante-trois (43.4%) patients avaient une hépatite chronique B à mutant précore et 84 (42.9%) un portage inactif selon la classification de l'EASL 2012. Quarante-trois (58.3%) patients avaient une virémie considérée comme très faible (PCR < 2000 UI/mL) et 145 (83.3%) patients avaient une fibrose minimale (F0/F1). La variable « fibrose recodée » permettait de mieux distinguer les patients sans fibrose ou fibrose minimale (F0/F1) des patients avec une fibrose modérée à sévère ( $\geq$  F2). La valeur médiane de l'ALAT à l'inclusion était de 27 UI/L. A l'inclusion, l'absence de glycosurie sur la BU était constatée chez 99.3% des patients (100% dans les groupes ETV et TDF, et 99% dans le groupe Naïf). Aucun patient n'avait une protéinurie significative sur la BU à l'inclusion (définie par  $\geq$  2 croix).

Variables	Global (n=196) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	ETV (n=38) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	Naïf (n=116) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	TDF (n=42) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	P-value ETV vs Naïf	P-value TDF vs Naïf
<b>Sexe (masculin)</b>	111 (56.6%)	25 (65.8%)	58 (50%)	28 (66.7%)	0.0901*	0.0631*
<b>Age (ans) à l'inclusion</b>	38 (29 ; 47.5) (N=196) [18 ; 74]	44 (33 ; 57) (N=38) [18 ; 66]	36 (29 ; 45) (N=116) [18 ; 74]	37.5 (27 ; 44) (N=42) [21 ; 70]	<b>0.0189\$</b>	0.8040\$
<b>IMC (kg/m2) à l'inclusion</b>	24.5 (21.5 ; 28.1) (N=162) [16.6 ; 38.8]	23.7 (21 ; 27.3) (N=34) [16.6 ; 36.3]	24.8 (22 ; 28.7) (N=97) [17.8 ; 38.8]	23.1 (19.6 ; 27.3) (N=31) [18 ; 36.6]	0.4512\$	0.1044\$
<b>Ethnie</b>					<b>0.0046#</b>	0.2906#
- Africaine	87 (44.4%)	11 (28.9%)	57 (49.1%)	19 (45.2%)		
- Asiatique	22 (11.2%)	9 (23.7%)	7 (6.0%)	6 (14.3%)		
- Caucasienne	87 (44.4%)	18 (47.8%)	52 (44.8%)	17 (40.5%)		
<b>Statut virologique</b>						
- Tolérance immunitaire	8 (4.1%)	3 (7.9%)	4 (3.4%)	1 (2.4%)		
- Hépatite B chronique à virus sauvage	19 (9.7%)	7 (18.4%)	4 (3.4%)	8 (19.0%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
- Portage inactif	84 (42.9%)	1 (2.6%)	81 (69.8%)	2 (4.8%)		
- Hépatite B chronique à mutant précocore	85 (43.4%)	27 (71.1%)	27 (23.3%)	31 (73.8%)		
<b>Diabète</b>	11 (5.6%)	5 (13.2%)	5 (4.3%)	1 (2.4%)	0.0677#	1.0000#
<b>HTA</b>	32 (16.3%)	10 (26.3%)	16 (13.8%)	6 (14.3%)	0.0737*	0.9370*
<b>Insuffisance rénale</b>	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1.0000#	1.0000#
<b>Virémie</b>						
- Très faible (< 2000UI/mL)	91 (58.3%)	4 (14.8%)	80 (76.2%)	7 (29.2%)		
- Faible (≥ 2000 et <20000 UI/mL)	35 (22.4%)	8 (29.6%)	23 (21.9%)	4 (16.7%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
- Virémique (≥ 20000 et < 7log)	20 (12.8%)	10 (37.0%)	1 (1.0%)	9 (37.5%)		
- Très virémique (>7log)	10 (6.4%)	5 (18.5%)	1 (1.0%)	4 (16.7%)		
<b>ALAT (UI/L) à l'inclusion</b>	27 (18 ; 41) (N=191) [7 ; 352]	42 (30 ; 56) (N=37) [17 ; 148]	20 (15 ; 28) (N=115) [7 ; 89]	41 (29 ; 63) (N=39) [10 ; 352]	<b>&lt;0.0001\$</b>	<b>&lt;0.0001\$</b>
<b>Fibrose (équivalent METAVIR)</b>						
- F0/F1	145 (83.3%)	17 (54.8%)	101 (94.4%)	27 (75%)		
- F2	7 (4.0%)	2 (6.5%)	3 (2.8%)	2 (5.6%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
- F2/F3	11 (6.3%)	9 (29.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)		
- F3	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)		
- F3/F4	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)		
- F4	9 (5.2%)	3 (9.7%)	0 (0.0%)	6 (16.7%)		
<b>Fibrose recodée (équivalent METAVIR)</b>						
- F0/F1	145 (83.3%)	17 (54.8%)	101 (94.4%)	27 (75.0%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>0.00026#</b>
- ≥ F2	29 (16.7%)	14 (45.2%)	6 (5.6%)	9 (25.0%)		
<b>Traitement anti-VHB antérieur</b>	22 (11.2%)	7 (18.4%)	0 (0.0%)	15 (35.7%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
<b>Traitement néphrotoxique</b>	12 (6.1%)	4 (10.5%)	6 (5.2%)	2 (4.8%)	0.2636#	1.0000#

\* : test du Chi<sup>2</sup>, # : test exact de Fisher, \$ : test de Mann-Whitney.

Tableau 5 : Données descriptives de la population globale à l'inclusion

Les données biologiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 6).

	<b>Global (n=196)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>ETV (n=38)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>Naïf (n =116)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>TDF (n=42)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]
<b>Phosphatémie (mmol/L)</b>	1.0 (0.9 ; 1.1) (N=190) [0.6 ; 1.4]	1.0 (1.0 ; 1.1) (N=36) [0.8 ; 1.3]	1.0 (0.9 ; 1.1) (N=114) [0.6 ; 1.4]	1.0 (0.9 ; 1.1) (N=40) [0.6 ; 1.2]
<b>Créatinine plasmatique (µmol/L)</b>	75.0 (60.0 ; 87.0) (N=95) [37.5 ; 118.0]	76.4 (64.0 ; 84.0) (N=38) [51.0 ; 114.9]	72.0 (58.0 ; 86.0) (N=115) [37.5 ; 113.0]	79.6 (62.0 ; 90.0) (N=42) [38.0 ; 118.0]
<b>MDRD (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	94.3 (81.4 ; 105.3) (N=195) [58.6 ; 169.1]	91.8 (84.4 ; 99.6) (N=38) [62.7 ; 141.3]	94.8 (80.9 ; 107.6) (N=115) [58.6 ; 151.1]	91.4 (80.4 ; 104.6) (N=42) [62.1 ; 169.1]
<b>25(OH)D3 (ng/mL)</b>	15.3 (10.2 ; 22.4) (N=181) [3.1 ; 83]	16.6 (13.4 ; 24.4) (N=33) [5 ; 55.2]	15.3 (10.2 ; 22.4) (N=113) [4 ; 83]	13.8 (8 ; 22.7) (N=35) [3.1 ; 39.8]
<b>PTH (pg/mL)</b>	35.5 (26 ; 46.1) (N=184) [10.4 ; 92.7]	35.5 (27.3 ; 45) (N=34) [10.4 ; 75.7]	34 (26.8 ; 45) (N=114) [11.5 ; 90]	39.1 (24 ; 49.9) (N=36) [12 ; 92.7]
<b>TmPi/DFGe (mmol/L)</b>	1.0 (0.9 ; 1.1) (N=181) [0.4 ; 1.9]	1.0 (0.9 ; 1.2) (N=34) [0.7 ; 1.8]	1.0 (0.9 ; 1.1) (N=111) [0.4 ; 1.9]	1.0 (0.8 ; 1.2) (N=36) [0.6 ; 1.5]
<b>EFAU (%)</b>	6.0 (4.8 ; 7.8) (N=147) [2.2 ; 53.1]	6.6 (4.9 ; 7.9) (N=30) [2.7 ; 16.4]	6.1 (4.9 ; 7.8) (N=91) [2.2 ; 21.9]	5.5 (4.6 ; 6.8) (N=26) [3.8 ; 53.1]

Tableau 6 : Données biologiques de la population globale à l'inclusion

A l'inclusion, 165 (91.2%) patients avaient une concentration en 25(OH)D3 inférieure à 30 ng/mL, soit 122 (67.4%) patients avec une insuffisance ( $10 \leq 25(\text{OH})\text{D3} < 30$  ng/mL) et 43 (23.7%) patients avec une carence ( $< 10$  ng/mL). A 24 mois, 115 (89.8%) patients avaient une concentration en 25(OH)D3 inférieure à 30 ng/mL, soit 104 (81.2%) patients avec une insuffisance et 11 (8.6%) patients avec une carence après supplémentation itérative.

### III.3.1.1.1. Comparaison groupe ETV versus Naïf

Le groupe ETV était significativement plus âgé que le groupe Naïf (âge médian de 44 vs 36 ans,  $p=0.0189$ ), avec une prévalence plus élevée de patients asiatiques (23.7% vs 6%,  $p=0.0043$ ) et comme attendu, était plus volontiers représenté par des hépatites chroniques B à mutant précore ( $p<0.0001$ ), des hépatites chroniques à virus sauvage ( $p=0.0052$ ) que par des patients porteurs inactifs ( $p<0.0001$ ). De même, la virémie, l'ALAT à l'inclusion et le degré de fibrose étaient significativement plus élevés ( $p<0.0001$ ) dans le groupe ETV comparé au groupe Naïf. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de sexe, de prise antérieure de traitement néphrotoxique, d'antécédent de diabète, d'HTA et d'IMC.

### **III.3.1.1.2. Comparaison groupe TDF versus Naïf**

Comme attendu, les patients du groupe TDF avaient significativement plus d'hépatite B chronique mutant précore ( $p < 0.0001$ ), d'hépatite B chronique à virus sauvage ( $p = 0.0029$ ) et moins de porteurs inactifs ( $p < 0.0001$ ) que le groupe Naïf. De même, la virémie, l'ALAT à l'inclusion et le degré de fibrose étaient significativement plus élevés dans le groupe TDF par rapport au groupe Naïf (respectivement  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.001$  et  $p = 0.0026$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de sexe, d'ethnie, d'âge, de prise antérieure de traitement néphrotoxique, d'antécédent de diabète, d'HTA et d'IMC.

### **III.3.1.2. Population de l'analyse principale**

Au sein de la population globale ( $n = 196$ ) a été définie la population de l'analyse principale permettant d'évaluer la survenue d'une TPI au cours du suivi de 24 mois : ont été ainsi exclus les 18 patients ayant une donnée manquante pour l'évaluation de la TPI à J0, et les 40 patients ayant la définition d'une TPI à J0.

Parmi ces 138 patients, 28 appartenaient au groupe ETV, 84 au groupe Naïf et 26 au groupe TDF.

Le tableau 7 présente les caractéristiques cliniques et paracliniques de la population de l'analyse principale. La population de l'analyse principale comportait 72 (52.2%) hommes avec un âge médian de 37.5 ans. Cent vingt-deux patients étaient d'origine caucasienne ou africaine. Un antécédent de diabète, d'HTA et d'insuffisance rénale était retrouvé respectivement chez 9 (6.5%) patients, 25 (18.1%) patients et 1 (0.7%) patient. A l'inclusion, 124 (89.9%) patients n'avaient jamais reçu de traitement antiviral. Dix (7.2%) patients avaient reçu un traitement néphrotoxique dans l'année précédant l'inclusion. Cinquante-sept (41.3%) patients avaient une hépatite chronique B à mutant précore et 60 (43.5%) patients avaient un portage inactif. Soixante-neuf (61.6%) patients avaient une virémie considérée comme très faible ( $PCR < 2000$  UI/mL) et 103 (84.4%) patients avaient une fibrose minime (F0/F1). La valeur médiane de l'ALAT à l'inclusion était de 25 UI/L. A l'inclusion, l'absence de glycosurie sur la BU était constatée chez 99.1% des patients (100% dans les groupes ETV et TDF, et 98.6% dans le groupe Naïf). Aucun patient n'avait une protéinurie significative sur la BU à l'inclusion (définie par  $\geq 2$  croix).

Variables	Global (n=138) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	ETV (n=28) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	Naïf (n=84) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	TDF (n=26) N(%) ou Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	P-value ETV vs Naïf	P-value TDF vs Naïf
<b>Sexe (masculin)</b>	72 (52.2%)	19 (67.9%)	39 (46.4%)	14 (53.8%)	0.0494*	0.5083*
<b>Age (ans) à l'inclusion</b>	37.5 (29 ; 47) (N=138) [18 ; 74]	45.5 (31 ; 57.5) (N=28) [18 ; 66]	36.5 (29 ; 45) (N=84) [18 ; 74]	35.5 (24 ; 42) (N=26) [21 ; 56]	0.0799\$	0.2192\$
<b>IMC (kg/m2) à l'inclusion</b>	24.5 (21.3 ; 27.8) (N=115) [16.6 ; 38.8]	25 (22.2 ; 29) (N=24) [16.6 ; 36.3]	24.8 (21.7 ; 28.7) (N=71) [17.8 ; 38.8]	21.8 (19 ; 26.5) (N=20) [18 ; 35.2]	0.9103\$	<b>0.0157\$</b>
<b>Ethnie</b>						
- Africaine	65 (47.1%)	7 (25.0%)	44 (52.4%)	14 (53.8%)	<b>0.0027#</b>	0.0482#
- Asiatique	16 (11.6%)	7 (25.0%)	4 (4.8%)	5 (19.2%)		
- Caucasienne	57 (41.3%)	14 (50.0%)	36 (42.9%)	7 (26.9%)		
<b>Statut virologique</b>						
- Tolérance immunitaire	6 (4.3%)	3 (10.7%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
- Hépatite B chronique à virus sauvage	15 (10.9%)	6 (21.4%)	3 (3.6%)	6 (23.1%)		
- Portage inactif	60 (43.5%)	1 (3.6%)	57 (67.9%)	2 (7.7%)		
- Hépatite B chronique à mutant précocore	57 (41.3%)	18 (64.3%)	21 (25.0%)	18 (69.2%)		
<b>Diabète</b>	9 (6.5%)	5 (17.9%)	4 (4.8%)	0 (0.0%)	0.0418#	0.5709#
<b>HTA</b>	25 (18.1%)	9 (32.1%)	12 (14.3%)	4 (15.4%)	0.0360*	1.0000#
<b>Insuffisance rénale</b>	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1.0000#	1.0000#
<b>Virémie</b>						
- Très faible (< 2000 UI/mL)	69 (61.6%)	3 (15.8%)	60 (77.9%)	6 (37.5%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
- Faible (≥ 2000 et <20000 UI/mL)	22 (19.6%)	6 (31.6%)	16 (20.8%)	0 (0.0%)		
- Virémique (≥ 20000 UI et < 7log)	13 (11.6%)	6 (31.6%)	1 (1.3%)	6 (37.5%)		
- Très virémique (> 7log)	8 (7.1%)	4 (21.1%)	0 (0.0%)	4 (2.5%)		
<b>ALAT (UI/L) à l'inclusion</b>	25 (17 ; 36) (N=133) [7 ; 214]	40 (25 ; 57) (N=27) [17 ; 148]	19 (15 ; 26) (N=83) [7 ; 89]	46 (28 ; 70) (N=23) [10 ; 214]	<b>&lt;0.0001\$</b>	<b>&lt;0.0001\$</b>
<b>Fibrose (équivalent METAVIR)</b>						
- F0/F1	103 (84.4%)	13 (56.5%)	73 (94.8%)	17 (77.3%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>0.0067#</b>
- F2	5 (4.1%)	2 (8.7%)	2 (2.6%)	1 (4.5%)		
- F2/F3	8 (6.6%)	6 (26.1%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)		
- F3	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)		
- F3/F4	.	.	.	.		
- F4	5 (4.1%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)		
<b>Fibrose recodée (équivalent METAVIR)</b>						
- F0/F1	103 (84.4%)	13 (56.5%)	73 (94.8%)	17 (77.3%)	<b>&lt;0.0001#</b>	<b>0.0240#</b>
- ≥ F2	19 (15.6%)	10 (43.5%)	4 (5.2%)	5 (22.7%)		
<b>Traitement anti-VHB antérieur</b>	22 (11.2%)	7 (18.4%)	0 (0.0%)	15 (35.7%)	<b>0.0007#</b>	<b>&lt;0.0001#</b>
<b>Traitement néphrotoxique</b>	12 (6.1%)	4 (10.5%)	6 (5.2%)	2 (4.8%)	0.2239#	1.0000#

\* : test du  $\chi^2$ , # : test exact de Fisher, \$ : test de Mann-Whitney.

Tableau 7 : Données descriptives de la population de l'analyse principale à l'inclusion

Les données biologiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 8).

	<b>Global (n=138)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>ETV (n=28)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>Naïf (n=84)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]	<b>TDF (n=26)</b> Médiane (Q1 ; Q3) (N) [Min ; Max]
<b>Phosphatémie (mmol/L)</b>	1.1 (1.0 ; 1.2) (N=135) [0.6 ; 1.4]	1.1 (1.0 ; 1.1) (N=26) [0.9 ; 1.3]	1.0 (1.0 ; 1.2) (N=83) [0.7 ; 1.4]	1.0 (0.9 ; 1.2) (N=26) [0.6 ; 1.2]
<b>Créatinine plasmatique (µmol/L)</b>	73 (58 ; 85) (N=137) [37.5 ; 114.9]	78.4 (66 ; 84) (N=28) [51 ; 114.9]	71 (58 ; 87) (N=83) [37.5 ; 113]	76.9 (57.5 ; 87) (N=26) [38 ; 98]
<b>MDRD (mL/mn/1.73m<sup>2</sup>)</b>	94.5 (82.6 ; 107.6) (N=137) [58.6 ; 169.1]	91 (84.2 ; 101) (N=28) [62.7 ; 141.3]	94.8 (80.7 ; 108.1) (N=83) [58.6 ; 151.1]	95.4 (84.3 ; 108.4) (N=26) [70.2 ; 169.1]
<b>25(OH)D3 (ng/mL)</b>	15.9 (9.9 ; 22.2) (N=130) [3.1 ; 55.2]	16.8 (12.6 ; 24.8) (N=26) [5 ; 55.2]	14.8 (9.4 ; 21) (N=81) [4 ; 42.1]	15.3 (9.8 ; 22.7) (N=23) [3.1 ; 36.9]
<b>PTH (pg/mL)</b>	34 (25.5 ; 45) (N=133) [11.5 ; 92.7]	34.9 (14.2 ; 75.7) (N=27) [14.2 ; 75.7]	33.1 (26.3 ; 43.5) (N=82) [11.5 ; 79.9]	38.9 (23.4 ; 49.2) (N=24) [12 ; 92.7]
<b>TmPi/DFGe (mmol/L)</b>	1 (1 ; 1.2) (N=134) [0.6 ; 1.9]	1.1 (1 ; 1.3) (N=26) [0.8 ; 1.8]	1.1 (1 ; 1.2) (N=83) [0.8 ; 1.9]	1.1 (0.9 ; 1.2) (N=25) [0.6 ; 1.5]
<b>EFAU (%)</b>	5.8 (4.5 ; 7.1) (N=112) [2.2 ; 9.7]	5.9 (4.7 ; 7.5) (N=23) [2.7 ; 9.1]	5.8 (4.4 ; 7) (N=69) [2.2 ; 9.3]	5.5 (4.5 ; 6.7) (N=20) [3.8 ; 9.7]

Tableau 8 : Données biologiques de la population de l'analyse principale à l'inclusion

A l'inclusion, 120 (92.3%) patients avaient une concentration en 25(OH)D3 inférieure à 30 ng/mL, soit 87 (66.9%) patients avec une insuffisance et 33 (25.4%) patients avec une carence en 25(OH)D3. A 24 mois, 90 (91.8%) patients avaient une concentration en 25(OH)D3 inférieure à 30 ng/mL, soit 83 (84.7%) patients avec une insuffisance et 7 (7.1%) patients avec une carence 25(OH)D3 après supplémentation itérative.

#### III.3.1.2.1. Comparaison groupe ETV vs Naïf

Le groupe ETV était significativement différent du groupe Naïf en ce qui concerne : l'ethnie (p=0,0027), le statut virologique (p<0.0001), la virémie (p<0.0001), l'ALAT à l'inclusion (p<0.0001) et le degré de fibrose (p<0.0001). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'âge, de sexe, de prise antérieure de traitement néphrotoxique, d'antécédent de diabète, d'HTA et d'IMC à l'inclusion.

#### III.3.1.2.2. Comparaison groupe TDF versus Naïf

Le groupe TDF était significativement différent du groupe Naïf en ce qui concerne : l'IMC (p=0.0157), le statut virologique (p<0.0001), la virémie (p<0.0001), le degré de fibrose (p=0.0240), l'ALAT à l'inclusion (p<0.0001). Il n'existait pas de différence significative entre

les 2 groupes en termes d'âge, de sexe, d'ethnie, de prise antérieure de traitement néphrotoxique, d'antécédent de diabète et d'HTA.

### **III.3.2. Analyse principale : Comparaison de la prévalence de la TPI à 24 mois dans le groupe ETV versus groupe Naïf et le groupe TDF versus groupe Naïf.**

#### **III.3.2.1. Analyse brute (avec remplacement des données manquantes)**

Sur les 138 patients sans TPI à l'inclusion, 45 patients avaient une donnée manquante (non remplaçable par les données de M21 pour évaluer la TPI à M24). L'analyse principale portait donc sur 93 patients : 19 dans le groupe ETV, 62 dans le groupe Naïf et 12 dans le groupe TDF. La prévalence globale de TPI à M24 était de 31.2% (n=29/93) IC 95% [22.0 ; 41.6]. La prévalence de TPI à M24 était de :

- **21.1%** (n=4/19) IC 95% [6.1 ; 45.6] dans le groupe ETV,
- **30.7%** (n=19/62) IC 95% [19.6 ; 43.7] dans le groupe Naïf,
- **50.0%** (n=6/12) IC 95% [21.1 ; 78.9] dans le groupe TDF.

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre le groupe ETV vs Naïf (p=0.4172) et le groupe TDF vs Naïf (p=0.3167).

#### **III.3.2.2. Analyse de sensibilité**

Sur les 196 patients inclus, 34 patients avaient une TPI à l'inclusion et 53 patients avaient une donnée manquante pour évaluer la TPI à J0. Sur les 109 patients sans TPI à l'inclusion, 49 patients avaient soit une donnée manquante pour évaluer la TPI à M24, soit eu une modification ou un arrêt de traitement au cours du suivi.

L'analyse de sensibilité portait donc sur 60 patients : 12 dans le groupe ETV, 45 dans le groupe Naïf et 3 dans le groupe TDF. La prévalence globale de TPI à M24 était de 33.3% (n=20/60) IC 95% [21.7 ; 46.7].

La prévalence de TPI à M24 était de :

- **33.3%** (n= 4/12) IC 95% [9.9 ; 65.1] dans le groupe ETV,
- **31.1%**(n= 14/45) IC 95% [18.2 ; 46.67] dans le groupe Naïf,
- **66.7%** (n= 2/3) IC 95% [9.4 ; 99.2] dans le groupe TDF.

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre le groupe ETV vs Naïf (p=1.0000) et le groupe TDF vs Naïf (p=0.2544).

Le tableau 9 présente les résultats de l'analyse principale et de l'analyse de sensibilité.

	<b>Global (n = 138)</b> N (%) [IC 95%]	<b>ETV (n = 28)</b> N (%) [IC 95%]	<b>Naïf (n = 84)</b> N (%) [IC 95%]	<b>TDF (n = 26)</b> N (%) [IC 95%]	<b>P-value</b> ETV vs Naïf	<b>P-value</b> TDF vs Naïf
<b>Prévalence de la TPI à M24</b>						
<b>Avec remplacement des données manquantes à J0 et M24 (n = 93)</b>						
- Non	64 (68.8%) [58.4 ; 78.0]	15 (78.9%) [54.4 ; 93.9]	43 (69.3%) [56.3 ; 80.4]	6 (50.0%) [21.1 ; 78.9]	0.4172*	0.3167#
- Oui	<b>29 (31.2%)</b> <b>[22.0 ; 41.6]</b>	<b>4 (21.1%)</b> <b>[6.1 ; 45.6]</b>	<b>19 (30.7%)</b> <b>[19.6 ; 43.7]</b>	<b>6 (50.00%)</b> <b>[21.1 ; 78.9]</b>		
<b>Analyse de sensibilité (n = 60)</b>						
- Non	41 (65.1%) [52.0 ; 76.7]	8 (66.7%) [34.9 ; 90.1]	31 (68.9%) [53.3 ; 81.8]	1 (33.3%) [0.9 ; 90.6]	1.0000#	0.2544#
- Oui	<b>22 (34.9%)</b> <b>[23.3 ; 48.0]</b>	<b>4 (33.3%)</b> <b>[9.9 ; 65.1]</b>	<b>14 (31.1%)</b> <b>[18.2 ; 46.67]</b>	<b>2 (66.7%)</b> <b>[9.4 ; 99.2]</b>		

\* : test du  $Chi^2$ , # : test exact de Fisher

Tableau 9 : Prévalence de la TPI à 24 mois dans les groupes ETV, Naïf et TDF

### III.3.2.3. Analyse ajustée (avec remplacement des données manquantes)

Un modèle de régression logistique multivarié a été réalisé pour estimer l'effet du groupe de traitement sur la présence ou non d'une TPI à M24 ajusté sur les variables pour lesquelles les groupes étudiés n'étaient significativement pas comparables (ETV versus Naïf et TDF versus Naïf) ou qui avaient une p-value < 0.20.

#### III.3.2.3.1. ETV vs Naïf

Les potentiels facteurs de confusion étaient : le sexe, l'ethnie, le statut virologique, le diabète, l'HTA, la virémie, la fibrose, la prise de traitement anti-VHB antérieur, l'âge et l'ALAT à l'inclusion (Tableau 7). La variable « ethnie » n'a pu être utilisée dans le modèle car aucun patient asiatique n'avait de TPI à M24. Le tableau 10 présente les résultats des modèles univariés sous forme d'OR bruts. Les variables « sexe » et « âge » ayant une p-value < 0.20 ont été inclus dans le modèle multivarié. A l'issue de l'analyse multivariée, aucune variable d'ajustement n'influçait l'effet du groupe sur la présence ou non d'une TPI à M24 (OR=0.604, IC 95% [0.177 ; 2.061] p=0.4205).

	OR bruts		
	OR brut [IC 95%]	P-value par modalités	P-value globale
<b>Statut virologique :</b>			
- CHB mutant précore vs Portage inactif	1.778 [0.622 ; 5.078]	0.2827	
- CHB virus sauvage vs Portage inactif	0.533 [0.057 ; 4.974]	0.5811	0.4497
- Tolérance immunitaire vs Portage inactif	3.200 [0.398 ; 25.733]	0.2741	
<b>Groupe :</b>			
- ETV vs Naïf	0.604 [0.177 ; 2.061]	0.4205	0.4205
<b>Sexe :</b>			
- Féminin vs Masculin	0.522 [0.195 ; 1.398]	0.1960	0.1960
<b>Diabète :</b>			
- Oui vs Non	1.010 [0.182 ; 5.615]	0.9913	0.9913
<b>HTA :</b>			
- Oui vs Non	1.187 [0.362 ; 3.896]	0.7775	0.7775
<b>Virémie :</b>			
- Faible vs Très faible	1.310 [0.372 ; 4.614]	0.6747	
- Virémique vs Très faible	0.786 [0.075 ; 8.222]	0.8405	0.9594
- Très virémique vs Très faible	0.786 [0.075 ; 8.222]	0.8405	
<b>Fibrose recodée :</b>			
- ≥ F2 vs F0/F1	0.662 [0.128 ; 3.436]	0.6234	0.6234
<b>Traitement anti-VHB antérieur :</b>			
- Oui vs Non	2.666 [0.352 ; 20.156]	0.3422	0.3422
<b>Age à l'inclusion</b>	0.964 [0.926 ; 1.004]	.	0.0738
<b>ALAT à l'inclusion</b>	1.002 [0.981 ; 1.024]	.	0.8314

Tableau 10 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes ETV et Naïf, analyse univariée

### III.3.2.3.2. TDF vs Naïf

Les potentiels facteurs de confusion étaient : l'ethnie, le statut virologique, la virémie, la fibrose, la prise de traitement anti-VHB antérieur, l'IMC et l'ALAT à l'inclusion (Tableau 7). Les variables « ethnie » et « prise de traitement anti-VHB antérieur » n'ont pas été utilisées dans le modèle car aucun patient asiatique ou ayant pris un traitement anti-VHB antérieur n'avait de TPI à M24. Le tableau 11 présente les résultats des modèles univariés sous forme d'OR bruts. Le modèle multivarié n'a pu être mené car aucune variable n'avait une p-value < 0.20 en univarié. Aucun effet du groupe sur la présence ou non d'une TPI à M24 n'a été observé (OR=2.263 IC 95% [0.646 ; 7.929] p=0.2017).

	OR bruts		
	OR brut [IC 95%]	P-value par modalités	P-value globale
<b>Statut virologique :</b>			
- CHB mutant précore vs Tolérance immunitaire	0.923 [0.052 ; 16.456]	0.9566	0.2625
- CHB virus sauvage vs Tolérance immunitaire	0.5 [0.019 ; 12.898]	0.6760	.
- Portage inactif vs Tolérance immunitaire	0.323 [0.018 ; 5.644]	0.4384	.
<b>Groupe :</b>			
- TDF vs Naïf	2.263 [0.646 ; 7.929]	0.2017	0.2017
<b>Virémie :</b>			
- Faible vs Très faible	2.429 [0.607 ; 9.722]	0.2099	0.4114
- Virémique vs Très faible	1.619 [0.244 ; 10.764]	0.6181	.
- Très virémique vs Très faible	4.857 [0.407 ; 57.991]	0.2116	.
<b>Fibrose recodée :</b>			
- ≥ F2 vs F0/F1	1.658 [0.337 ; 8.147]	0.5336	0.5336
<b>ALAT à l'inclusion</b>	1.007 [0.991 ; 1.022]	.	0.4132
<b>IMC à l'inclusion</b>	0.982 [0.879 ; 1.097]	.	0.7498

Tableau 11 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes TDF et Naïf, analyse univariée

### III.3.3. Analyse secondaire 1 : Incidence cumulée de la survenue d'une TPI au cours des 24 mois de suivi

#### III.3.3.1. Analyse brute

L'objectif de cette analyse était d'évaluer au cours des 24 mois l'incidence cumulée de la TPI dans les 3 groupes après exclusion des patients présentant une TPI à J0. Cette analyse a concerné 87 patients qui avaient les bilans biologiques complets nécessaires pour l'évaluation de l'incidence de la TPI au cours du suivi. Le délai de survenue d'une TPI était calculé entre la date d'inclusion et la date de survenue de la TPI. Pour les patients sans TPI, le délai était calculé entre la date d'inclusion et la date de dernière nouvelle, si le suivi était incomplet, ou fixé à 24 mois si le suivi était complet.

La survenue d'une TPI au cours des 24 mois était de 28.7% (25/87) globalement, de **13.3%** (2/15) dans le groupe ETV, de **25.5%** (14/55) dans le groupe Naïf et de **52.9%** (9/17) dans le groupe TDF.

Global (n = 87)	ETV (n = 15)	Naïf (n = 55)	TDF (n = 17)
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]
<b>Survenue d'une TPI au cours des 24 mois de suivi</b>			
25 (28.7%)	2 (13.3%)	14 (25.5%)	9 (52.9%)
[19.5 ; 39.4]	[1.7 ; 40.5]	[14.7 ; 39.0]	[27.8 ; 77.0]

Tableau 12 : Survenue d'une TPI au cours des 24 mois dans les 3 groupes étudiés

Le taux de survie globale sans TPI à 24 mois était de **52.2% IC 95% [38.3 ; 71.2]**. La médiane de survie, correspondant au délai pour lequel plus de 50% des patients ont une survenue de TPI, n'a pas pu être estimée car plus de 50% des patients n'ont pas présenté de TPI au cours des 24 mois (Figure 22).

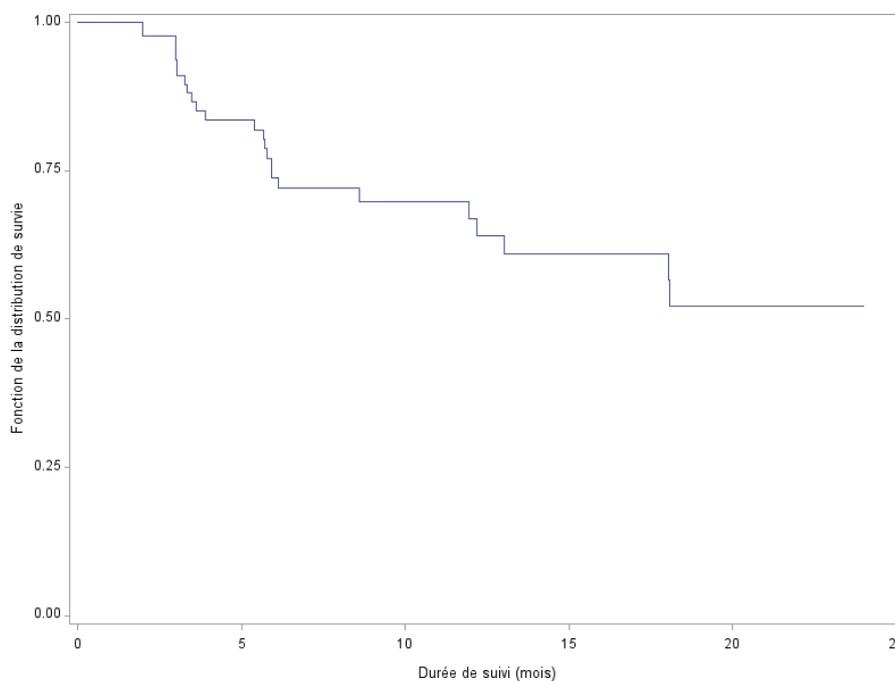


Figure 22 : Courbe de survie sans survenue d'une TPI au cours des 24 mois

Dans le groupe ETV, le taux de survie sans TPI à 24 mois était de **68.8% IC 95% [38.1 ; 100.0]**. La médiane de survie n'a pas pu être estimée car plus de 50% des patients n'ont pas présenté de TPI au cours des 24 mois.

Dans le groupe Naïf, le taux de survie sans TPI à 24 mois était de **57.6% IC 95% [47.1 ; 79.6]**. La médiane de survie n'a pas pu être estimée pour les mêmes raisons.

Dans le groupe TDF, le taux de survie sans TPI à 24 mois était de **23.5% IC 95% [5.3 ; 100.0]** et la médiane de survie, correspondant au délai pour lequel 50% des patients ont présenté une TPI était de 5.9 mois. Ces résultats sont présentés sur la Figure 23.

La p-value associée au test du log-rank était 0.0283 indiquant que la survenue de la TPI était significativement différente pour au moins un groupe par rapport aux autres.

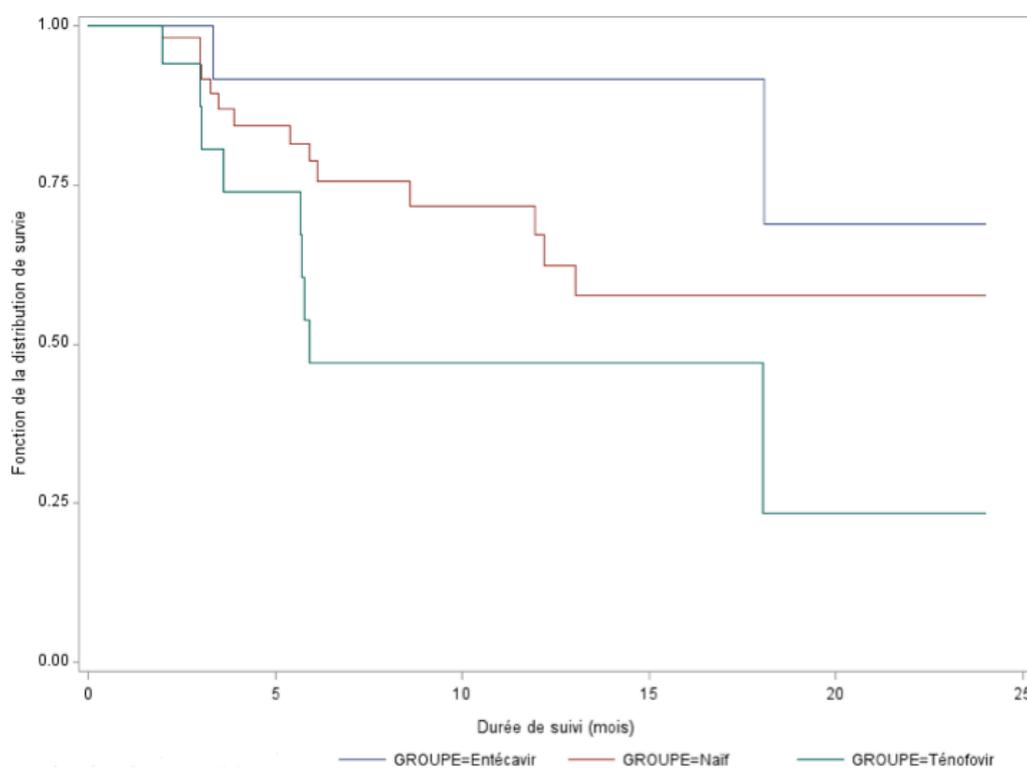


Figure 23 : Courbe de survie sans survenue d'une TPI au cours des 24 mois selon les groupes (ETV, Naïf et TDF)

### III.3.3.2. Analyse ajustée

Un modèle de Cox a été réalisé pour estimer l'effet du groupe de traitement sur la survenue ou non d'une TPI à M24 ajusté sur les variables pour lesquelles les groupes n'étaient pas significativement comparables (ETV vs Naïf et TDF vs Naïf) ou qui avaient une p-value < 0.20 : sexe, ethnie, statut virologique, antécédent de diabète, d'HTA, virémie, fibrose, prise de traitement anti-VHB antérieur, âge, IMC et l'ALAT. La variable « statut virologique » n'a pu être utilisée dans le modèle de Cox car aucun patient ayant un statut « Tolérance immunitaire » n'a eu de TPI au cours du suivi. Le modèle multivarié n'a pu être mené car aucune variable d'ajustement n'avait une p-value inférieure à 0.20 en univarié.

Dans le modèle univarié, la p-value globale associée au groupe de traitement était de 0.0427, indiquant ainsi que le risque de survenue d'une TPI était significativement différent dans un groupe par rapport aux deux autres (Tableau 13).

Le Hazard ratio (HR) associé au groupe ETV versus Naïf était de 0.415 [0.094 ; 1.828] avec une p-value à 0.2448, indiquant qu'aucun effet significatif n'était observé entre ces 2 groupes. Le HR associé au groupe TDF versus Naïf était de 2.283 [0.984 ; 5.296] avec une p-value à 0.0546, indiquant qu'aucun effet significatif n'était observé entre ces 2 groupes mais qu'une tendance était probable.

		HR bruts		
		HR brut [IC 95%]	P-value par modalités	P-value globale
<b>Fibrose recodée :</b>				
	- ≥ F2 vs F0/F1	1.089 [0.323 ; 3.669]	0.8906	0.8906
<b>Groupe :</b>				
	- ETV vs Naïf	0.415 [0.094 ; 1.828]	0.2448	<b>0.0427</b>
	- TDF vs Naïf	2.283 [0.984 ; 5.296]	0.0546	.
<b>Sexe :</b>				
	- Féminin vs Masculin	0.847 [0.384 ; 1.871]	0.6822	0.6822
<b>Ethnie :</b>				
	- Africaine vs caucasienne	0.915 [0.409 ; 2.045]	0.8281	0.6290
	- Asiatique vs caucasienne	0.364 [0.047 ; 2.845]	0.3356	.
<b>Diabète :</b>				
	- Oui vs Non	0.631 [0.085 ; 4.673]	0.6523	0.6523
<b>HTA :</b>				
	- Oui vs Non	1.257 [0.499 ; 3.166]	0.6271	0.6271
<b>Virémie :</b>				
	- Faible vs Très faible	0.94 [0.305 ; 2.893]	0.9141	0.4560
	- Virémique vs Très faible	2.383 [0.774 ; 7.34]	0.1303	.
	- Très virémique vs Très faible	1.401 [0.398 ; 4.935]	0.5993	.
<b>Traitement anti-VHB antérieur :</b>				
	- Oui vs Non	1.113 [0.332 ; 3.736]	0.8622	0.8622
<b>Age à l'inclusion</b>				
		1.016 [0.983 ; 1.05]	.	0.3518
<b>IMC à l'inclusion</b>				
		0.979 [0.891 ; 1.077]	.	0.6661
<b>ALAT à l'inclusion</b>				
		1.002 [0.994 ; 1.01]	.	0.6702

Tableau 13 : Facteurs prédictifs de survenue d'une TPI au cours des 24 mois, analyse univariée

### III.3.4. Analyse secondaire 2 : Analyse principale avec des bornes plus strictes (TmPi/DFGe < 0.7 mmol/L et/ou EFAU > 15%)

#### III.3.4.1. Analyse brute (avec remplacement des données manquantes)

Sur les 196 patients inclus, 12 patients avaient une TPI à l'inclusion et 18 patients avaient une donnée manquante pour la TPI à J0. Sur les 166 patients sans TPI à l'inclusion, 57 patients avaient une donnée manquante pour évaluer la TPI à M24.

L'analyse portait donc sur 109 patients : 21 dans le groupe ETV, 72 dans le groupe Naïf et 16 dans le groupe TDF (Tableau 14). La prévalence globale de TPI à M24 était de **17.4%** (n=19/109), IC 95% [10.8 ; 25.9]. La prévalence de TPI à M24 était de :

- **14.3% (n=3/21) IC 95% [3.1 ; 36.3]** dans le groupe ETV,
- **18.1% (n=13/72) IC 95% [10.0 ; 28.9]** dans le groupe Naïf,
- **18.8% (n=3/16) IC 95% [4.0 ; 45.6]** dans le groupe TDF.

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre le groupe ETV vs Naïf (p= 1.0000) et le groupe TDF vs Naïf (p= 1.0000).

	Global (n = 109) N (%) [IC 95%]	ETV (n = 21) N (%) [IC 95%]	Naïf (n = 72) N (%) [IC 95%]	TDF (n = 16) N (%) [IC 95%]	P-value ETV vs Naïf	P-value TDF vs Naïf
<b>Prévalence de la TPI à M24 (n = 109)</b>						
- Non	90 (82.6%) [74.1 ; 89.2]	18 (85.7%) [63.7 ; 96.9]	59 (81.9%) [71.1 ; 90.0]	13 (81.2%) [54.3 ; 95.9]	1.0000 #	1.0000#
- Oui	<b>19 (17.4%) [10.8 ; 25.9]</b>	<b>3 (14.3%) [3.1 ; 36.3]</b>	<b>13 (18.1%) [10.0 ; 28.9]</b>	<b>3 (18.8%) [4.0 ; 45.6]</b>		

# : test exact de Fisher

Tableau 14 : Prévalence de la TPI à 24 mois dans les groupes ETV, Naïf et TDF selon des bornes plus strictes

#### III.3.4.2. Analyse ajustée

##### III.3.4.2.1. ETV vs Naïf

Les potentiels facteurs de confusion étaient : le sexe, l'ethnie, le statut virologique, le diabète, l'HTA, la virémie, la fibrose, la prise de traitement anti-VHB antérieur, l'âge et l'ALAT à l'inclusion. La variable « ethnie » n'a pas été utilisée dans le modèle car aucun patient asiatique n'avait de TPI à M24. Les variables « sexe », « âge » et « traitement antérieur anti-VHB » ayant un p-value < 0.20, ont été inclus dans le modèle multivarié (Tableau 15). En analyse multivariée, le sexe et la prise de traitement anti-VHB antérieur n'influençait pas l'effet du groupe sur la présence ou non de TPI à M24 (OR ajusté=0.233 IC 95% [0.026 ; 1.888] p=0.1685).

	OR bruts		P-value modalités	P-value globale	OR ajustés		P-value par modalités	P-value globale
	OR brut [IC 95%]				OR brut [IC 95%]			
<b>Statut virologique :</b>								
- CHB mutant précore vs Portage inactif	1.792 [0.561 ; 5.719]		0.3247					
- CHB virus sauvage vs Portage inactif	0.878 [0.093 ; 8.263]		0.9091	0.7386				
- Tolérance immunitaire vs Portage inactif	2.048 [0.186 ; 22.572]		0.5584					
<b>Groupe :</b>								
- ETV vs Naïf	0.756 [0.194 ; 2.953]		0.6879	0.6879	0.233 [0.026 ; 1.888]		0.1685	0.1685
<b>Sexe :</b>								
- Féminin vs Masculin	0.293 [0.087 ; 0.988]		0.0478	0.0478	0.245 [0.069 ; 0.868]		0.0294	0.0294
<b>Diabète :</b>								
- Oui vs Non	1.69 [0.309 ; 9.252]		0.5449	0.5449				
<b>HTA :</b>								
-Oui vs Non	1.039 [0.261 ; 4.139]		0.9570	0.9570				
<b>Virémie :</b>								
- Faible vs Très faible	1.573 [0.416 ; 5.94]		0.5043					
- Virémique vs Très faible	1.704 [0.159 ; 18.284]		0.6599	0.8830				
- Très virémique vs Très faible	1.704 [0.159 ; 18.284]		0.6599					
<b>Fibrose recodée :</b>								
- ≥ F2 vs F0/F1	1.253 [0.238 ; 6.594]		0.7904	0.7904				
<b>Traitement anti-VHB antérieur :</b>								
- Oui vs Non	5.357 [0.696 ; 41.257]		0.1071	0.1071	23.362 [1.224 ; 445.742]		0.0362	0.0362
<b>Age à l'inclusion</b>								
	0.966 [0.923 ; 1.012]		.	0.1499				
<b>ALAT à l'inclusion</b>								
	1.007 [0.984 ; 1.03]		.	0.5789				

Tableau 15 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes ETV et Naïf, analyse univariée et multivariée

### III.3.4.2.2. TDF vs Naïf

Les potentiels facteurs de confusion étaient : l'ethnie, le statut virologique, la virémie, la fibrose, la prise de traitement anti-VHB antérieur, l'IMC et l'ALAT à l'inclusion. Les variables « ethnie », « prise de traitement anti-VHB antérieur », « statut virologique » n'ont pas été utilisées dans le modèle car aucun patient asiatique ou ayant pris un traitement anti-VHB antérieur ou ayant un statut virologique « virus sauvage ou tolérance immunitaire » n'avait de TPI à M24. Aucune variable n'ayant une p-value < 0.20 en univariée, le modèle multivarié n'a pas été mené (Tableau 16). Aucun effet du groupe de traitement sur la présence ou non de TPI à M24 n'a été observée (OR=1.047 IC 95% [0.260 ; 4.212] p=0.9481).

	OR bruts		
	OR brut [IC 95%]	P-value modalités	P-value globale
<b>Groupe :</b>			
- TDF vs Naïf	1.047 [0.260 ; 4.212]	0.9481	0.9481
<b>Virémie :</b>			
- Faible vs Très faible	1.840 [0.479 ; 7.071]	0.3747	0.7684
- Virémique vs Très faible	0.920 [0.097 ; 8.758]	0.9422	.
- Très virémique vs Très faible	2.300 [0.19 ; 27.907]	0.5131	.
<b>Fibrose recodée :</b>			
- ≥ F2 vs F0/F1	0.504 [0.059 ; 4.336]	0.5328	0.5328
<b>ALAT à l'inclusion</b>	1.041 [0.924 ; 1.174]	.	0.5051
<b>IMC à l'inclusion</b>	0.998 [0.984 ; 1.012]	.	0.7919

Tableau 16 : Facteurs prédictifs de la présence d'une TPI à M24 dans les groupes TDF et Naïf, analyse univariée

### **III.3.5. Analyse secondaire 3 : Analyse principale avec nouvelle définition du critère de jugement principal (TmPi/DFGe < 0.8 mmol/L ET EFAU > 10%)**

#### **III.3.5.1. Analyse avec remplacement des données manquantes**

Sur les 196 patients analysables, 8 patients avaient une donnée manquante sur la présence d'une TPI à l'inclusion selon cette nouvelle définition et seul 1 patient issu du groupe Naïf a présenté une TPI à l'inclusion. Sur les 187 patients sans TPI à J0, 69 patients avaient une donnée manquante pour évaluer la TPI à M24.

L'analyse portait donc sur 118 patients : 21 dans le groupe ETV, 76 dans le groupe Naïf et 21 dans le groupe TDF.

La prévalence globale d'une TPI à M24 était de **3.4%** (n=4/118) IC 95% [0.9 ; 8.4].

La prévalence d'une TPI à M24 était de :

- **0%** dans le groupe ETV,
- **2.6%** (n=2/76) IC 95% [0.3 ; 9.2] dans le groupe Naïf,
- **9.5%** (n=2/21) IC 95% [1.2 ; 30.4] dans le groupe TDF.

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre le groupe ETV vs Naïf (p= 1.0000) et le groupe TDF vs Naïf (p= 0.2036).

#### **III.3.5.2. Analyse sans remplacement des données manquantes**

La population d'analyse portait sur 75 patients : 14 dans le groupe ETV, 53 dans le groupe Naïf et 8 dans le groupe TDF. La prévalence globale de TPI à M24 était de **2.7%** (n=2/75) IC 95% [0.3 ; 9.3]. La prévalence de TPI à M24 était de :

- **0.0%** dans le groupe ETV,
- **0.0%** dans le groupe Naïf,
- **25%** (n=2/8) IC 95% [3.2 ; 65.1] dans le groupe TDF.

Une différence statistiquement significative était observée entre le groupe TDF vs Naïf (p=0.0153) mais l'effectif réduit de la population doit faire interpréter ses résultats avec prudence.

	Global (n = 187)	ETV (n = 36)	Naïf (n = 112)	TDF (n = 39)	P-value	P-value
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%) [IC	ETV vs	TDF vs
	[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]	95%]	Naïf	Naïf
<b>Prévalence de la TPI à M24 :</b>						
<b>Avec remplacement des données manquantes à J0 et M24 (n = 118)</b>						
	4 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (9.5%)	1.0000#	0.2036#
	[0.9 ; 8.4]		[0.3 ; 9.2]	[1.2 ; 30.4]		
<b>Sans remplacement des données manquantes à J0 et M24 (n = 75)</b>						
	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)		<b>0.0153#</b>
	[0.3 ; 9.3]			[3.2 ; 65.1]		

# : test exact de Fisher

Tableau 17 : Prévalence à 24 mois d'une TPI identifiée par un TmPi/DFGe < 0.8 mmol/L et une EFAU > 10%

### III.3.6. Analyse secondaire 4 : prévalence de la TPI à l'inclusion selon la prise antérieure d'un traitement anti-VHB

Parmi les 196 patients analysables, 22 patients avaient déjà reçu un traitement anti-VHB antérieur et 174 patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHB. Dix-huit patients avaient une donnée manquante pour l'évaluation de la TPI à J0 non remplaçable par les données de M3. La prévalence de TPI à l'inclusion était de **21.5% (IC 95% [15.4 ; 28.8])** chez les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur anti-VHB et de **30.0% (IC 95% [11.9 ; 54.3])** chez les patients ayant reçu un traitement antérieur anti-VHB (Tableau 18). Il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes (p= 0,3998).

Modalité	Traitement antérieur anti-VHB		
	Global (n = 196)	Non (n = 174)	Oui (n = 22)
	N (%)	N (%)	N (%)
	[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]
<b>Prévalence de la TPI à J0:</b>			
- <b>Absence</b>	138 (77.5%)	124 (78.5%)	14 (70.0%)
	[70.7 ; 83.4]	[71.2 ; 84.6]	[45.7 ; 88.1]
- <b>Présence</b>	40 (22.5%)	34 (21.5%)	6 (30.0%)
	[16.6 ; 29.3]	[15.4 ; 28.8]	[11.9 ; 54.3]

Tableau 18 : Prévalence de la TPI à l'inclusion selon la prise antérieure de traitement anti-VHB

Parmi les 22 patients ayant reçu un traitement antérieur anti-VHB, 6 présentaient une TPI à J0. Le tableau 19 présente les différents traitements antérieurs anti-VHB. La LAM, l'ADV ou l'association des deux étaient les traitements les plus fréquents.

	Tubulopathie proximale infraclinique à J0	
	Global (n = 22) N (%)	Oui (n = 6) N (%)
<b>Traitements antérieurs :</b>		
<i>Adéfovir</i>	8 (36.4%)	4 (66.7%)
<i>Lamivudine</i>	6 (27.3%)	2 (33.3%)
<i>Lamivudine + Adéfovir</i>	9 (40.9%)	3 (50.0%)
<i>Interféron</i>	3 (13.6%)	2 (33.3%)
<i>Autre</i>	7 (31.8%)	1 (16.7%)
<i>Entécavir</i>	2 (9.1%)	1 (16.7%)
<i>Ténofovir</i>	2 (9.1%)	0 (0.0%)

Tableau 19 : Traitement anti-VHB antérieur dans la population globale et chez les patients avec une TPI à J0

### **III.3.7. Analyse secondaire 5 : Prévalence d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une hypophosphatémie et/ou d'une hypercalciurie à 24 mois en fonction de la survenue d'une TPI au cours du suivi.**

#### **III.3.7.1. En fonction de la survenue d'une TPI au cours des 24 mois**

Cette analyse a concerné 62 patients sans TPI à J0 et ayant les informations nécessaires pour l'évaluation de la fonction rénale, la phosphatémie et la calciurie à 24 mois. L'altération de la fonction rénale était définie par un DFGe inférieur à 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, l'hypophosphatémie par une phosphatémie inférieure à 0.48 mmol/L et l'hypercalciurie par un rapport calciurie/créatininurie supérieur à 0.5 mmol/mmol.

Sur les 62 patients, aucun patient n'a eu d'altération de la fonction rénale ni d'hypophosphatémie à 24 mois (Tableau 20). Quatre patients (6.5%) ont présenté une hypercalciurie à 24 mois : 3 (7.0%) patients sans survenue d'une TPI au cours des 24 mois et 1 (5.3%) patient ayant présenté une TPI à partir de M12 avec altération concomitante du TmPi/DFGe et de l'EFAU. Il s'agissait d'une femme appartenant au groupe Naïf, mutant précocore, d'origine africaine, présentant une HTA et une obésité de grade I.

Modalité	Global (n=62)	Absence (n=43)	Présence (n=19)
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Altération de la fonction rénale à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	62 (100.0%)	43 (100.0%)	19 (100.0%)
<b>Hypophosphatémie à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	62 (100.0%)	43 (100.0%)	19 (100.0%)
<b>Hypercalciurie à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	58 (93.5%)	40 (93.0%)	18 (94.7%)
- <b>OUI</b>	4 (6.5%)	3 (7.0%)	1 (5.3%)
<b>Au moins un des 3 :</b>			
- <b>NON</b>	58 (93.5%)	41 (93.0%)	18 (94.7%)
- <b>OUI</b>	4 (6.5%)	3 (7%)	1 (5.3%)

Tableau 20 : Prévalence d'une altération de la fonction rénale, d'une hypophosphatémie et d'une hypercalciurie à M24 en fonction de la survenue d'une TPI au cours du suivi.

### III.3.7.2. En fonction de la présence d'une TPI à l'inclusion

Le tableau 21 présente les prévalences d'une altération de la fonction rénale, d'une hypophosphatémie ou d'une hypercalciurie à 24 mois en fonction de la présence ou non d'une TPI à J0.

L'analyse portait sur 109 patients parmi lesquels :

- 1 (0.9%) patient a présenté une altération de la fonction rénale à M24.

Il s'agissait d'une femme de 62 ans d'origine caucasienne dans le groupe ETV, virus sauvage, non cirrhotique, aux antécédents de diabète insulino-réquerant (sans complication micro ou macro-angiopathique connue), de dyslipidémie et d'obésité de grade 1 (IMC à 31kg/m<sup>2</sup>). Elle n'avait pas reçu de traitement antiviral antérieur. Sa créatinine plasmatique était de 79 µmol/L avec un DFG<sub>e</sub> à 63.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à J0 et de 99 µmol/L avec un DFG<sub>e</sub> 49 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à M24. Elle n'avait pas de TPI à J0.

- 1 (0.9%) patient a présenté une hypophosphatémie à M24.

Il s'agissait d'un patient de 19 ans d'origine africaine, issu du groupe Naïf, mutant précore, non cirrhotique avec un antécédent de diabète de type 1 sous insulinothérapie, non compliqué sur le plan micro ou macro-angiopathique. La phosphatémie à M24 était de 0.45 mmol/L contre 1.05 mmol/L à J0. Il n'avait pas de TPI à J0.

- 5 patients (4.6%) ont présenté une hypercalciurie à M24.

Il s'agissait de 5 femmes (3 issues du groupe Naïf, 1 du groupe TDF et 1 du groupe ETV) âgées de plus de 50 ans. Elles n'avaient pas de TPI à J0.

Ces sept patients différents n'avaient donc pas de TPI à J0. Inversement, aucun patient avec une TPI à J0, n'a présenté une altération de la fonction rénale ou une hypophosphatémie ou une hypercalciurie à 24 mois.

Modalité	Global (n = 109)	Absence (n = 88)	Présence (n=21)
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Altération de la fonction rénale à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	108 (99.1%)	87 (98.9%)	21 (100.0%)
- <b>OUI</b>	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
<b>Hyphosphatémie à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	108 (99.1%)	87 (98.9%)	21 (100.0%)
- <b>OUI</b>	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
<b>Hypercalciurie à M24 :</b>			
- <b>NON</b>	104 (95.4%)	83 (94.3%)	21 (100.0%)
- <b>OUI</b>	5 (4.6%)	5 (5.7%)	0 (0.0%)
<b>Au moins un des 3 :</b>			
- <b>NON</b>	102 (93.6%)	81 (92.0%)	21 (100.0%)
- <b>OUI</b>	7 (6.4%)	7 (8.0%)	0 (0.0%)

Tableau 21 : Prévalence d'une altération de la fonction rénale, d'une hypophosphatémie et d'une hypercalciurie à 24 mois en fonction de la présence ou non d'une TPI à J0.

### **III.4. Discussion**

#### **III.4.1. Rappels des résultats principaux**

Dans notre étude, la **prévalence** d'une tubulopathie proximale infraclinique après 24 mois de suivi prospectif était respectivement de 21.1%, 30.7% et 50% dans le groupe ETV, Naïf et TDF sans différence significative entre les groupes traités (TDF ou ETV) versus le groupe Naïf. En analyse multivariée, aucune variable d'ajustement (âge, sexe, ethnie, IMC, diabète, HTA, statut virologique, virémie et traitement anti-VHB antérieur) n'influait l'effet du groupe sur la survenue d'une TPI à 24 mois. **L'incidence** d'une TPI à 24 mois était respectivement de 13.3%, 25.5% et 52.9% dans les groupes ETV, Naïf et TDF. **La survie à 24 mois sans TPI** était respectivement de 68.8%, 57.6% et 23.5% dans les groupes ETV, Naïf et TDF. **La médiane de survie sans TPI, analysable uniquement dans le groupe TDF, était de 5.9 mois.** En analyse univariée, **le TDF était associé à un risque de TPI multiplié par 2.283** IC 95% [0.984 ; 5.296] comparé au groupe Naïf. Cette différence était proche de la significativité (p=0.0546). Aucun patient ayant une TPI à l'inclusion n'a présenté d'altération significative de la fonction rénale (< 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), d'hypophosphatémie sévère (< 0.48 mmol/L) ou d'hypercalciurie (rapport calciurie/créatininurie > 0.5 mmol/mmol) à 24 mois.

#### **III.4.2. Forces de l'étude**

A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective multicentrique évaluant la prévalence et l'incidence à **24 mois** d'une tubulopathie proximale infraclinique, dépistée par des marqueurs précoces, chez des patients **mono-infectés** par le VHB traités par **ETV ou TDF comparés à un groupe naïf**, et de façon homogène, présentant un âge jeune (âge médian 38 ans) et un risque rénal faible : sans insuffisance rénale à l'inclusion (tous les patients sauf un avaient un DFG<sub>e</sub> > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) **et faible prévalence de facteurs de risque rénaux** classiques comme l'HTA, le diabète, la prise de médicaments néphrotoxiques hors antiviraux (18%, 6.5% et 7% respectivement).

De plus, beaucoup d'études portant sur la tolérance rénale des NA se sont intéressées à des marqueurs de la fonction glomérulaire (créatinine plasmatique et DFG<sub>e</sub>) et non à des marqueurs spécifiques de la fonction tubulaire (130–132). Si la toxicité tubulaire du TDF a été largement décrite chez les patients VIH positifs, peu de données existent dans la littérature concernant les patients mono-infectés par le VHB (107,108). La majeure partie des études s'intéressant aux marqueurs tubulaires dans la population mono-infectée sont rétrospectives ou transversales et utilisent des marqueurs tardifs de tubulopathie, phosphatémie, glycosurie, protéinurie tubulaire. De plus, la comparaison à des populations témoins saines et non traitées est exceptionnelle dans la littérature. Dans notre étude, la comparaison de chaque groupe traité à un groupe naïf permettait d'évaluer

le potentiel impact du VHB sur la fonction tubulaire en dehors de tout agent antiviral potentiellement néphrotoxique.

Enfin, notre étude a de façon plus classique recherché le lien entre la survenue d'une TPI et l'évolution du DFGe, de la phosphatémie et de la calciurie (comme marqueur du retentissement osseux).

#### **III.4.3. Atteinte tubulaire proximale infraclinique et NA**

Dans notre étude, la TPI semble plus fréquente chez les patients traités par TDF que chez les patients naïfs ou traités par ETV, sans que cette différence soit significative. L'équipe de Tien en 2014, trouve des résultats proches dans **une étude transversale** comparant la prévalence d'une tubulopathie proximale définie par un TmPi/DFGe < 2.8 mg/dL (soit < 0.9 mmol/L) chez 146 patients mono-infectés par le VHB dont moins de 2% avaient un DFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> : 60 patients naïfs de traitement, 44 traités par ETV (durée moyenne 32 ± 24 mois) et 42 traités par TDF (durée moyenne de 26 ± 13 mois) (133). La prévalence d'une TPI était respectivement de 43%, 23% et 30% dans le groupe TDF, ETV et naïf. Comme dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes. Néanmoins, en comparant uniquement les patients traités par ETV ou TDF pendant plus de 18 mois, la prévalence d'une anomalie du TmPi/DFGe était significativement plus fréquente dans le groupe TDF que dans le groupe ETV (48.5% versus 12.5%, p=0.005). Dans notre étude, aucune comparaison directe n'a été réalisée entre le groupe TDF et ETV. En effet, en augmentant le nombre de comparaisons nous risquons d'augmenter le risque d'erreurs statistiques. De plus, notre objectif était d'évaluer l'influence du traitement par analogue nucléo(s)tidique (ETV ou TDF) **sur la survenue d'une TPI chez des patients mono-infectés par le VHB comparé à des patients naïfs de traitement, sans préjuger de la néphrotoxicité supérieure d'un traitement par rapport à l'autre**. Néanmoins, en analyse univariée dans notre étude, la prise de **TDF était associée à un risque de TPI multiplié par 2.283 IC 95% [0,984 ; 5,296] comparé au groupe Naïf** et il est probable qu'un suivi plus long (> 24 mois) avec un plus grand nombre de patients, autorisant une comparaison directe entre les groupes TDF et ETV, eût pu montrer une différence significative comparable à celle de l'étude de Tien. L'étude « *MENTE* » en 2016, multicentrique et transversale, portant sur 280 patients mono-infectés par le VHB (89 ETV, 69 TDF et 122 naïfs), a montré une association indépendante entre le groupe de patients traités par TDF et une altération du rapport urinaire RBP/créatininurie, témoin d'une atteinte tubulaire proximale infraclinique (134). Néanmoins, le design de cette étude ne permet pas de conclure à un lien de causalité et ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective.

Contrairement à l'étude de Tien, les patients ayant reçu un traitement antiviral antérieur dans notre étude (1/3 des cas environ) n'ont pas été exclus des groupes traités à

l'inclusion. Il s'agissait majoritairement de LAM et/ou ADV, l'ADV étant reconnu pour sa toxicité tubulaire. Cependant, nous n'avons pas constaté de différence significative entre la prévalence d'une TPI à l'inclusion chez les patients jamais traités et les patients antérieurement traités par ces molécules anti-VHB.

#### **III.4.4. Altération de la fonction rénale, de la phosphatémie et de la calciurie sous NA à 24 mois.**

Sur l'ensemble de notre population d'étude, une altération significative de la fonction rénale (définie par un DFGe  $< 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) n'a concerné qu'une patiente du groupe ETV (DFGe à 49 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à M24), sans traitement anti-VHB antérieur, ni TPI à J0, ayant une insuffisance rénale de base (DFGe à 63 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à J0) et des comorbidités à risque rénal (obésité, diabète insulino-requérant). Seul un patient a présenté une hypophosphatémie sévère ( $< 0.48$  mmol/L) à 24 mois, sans TPI à J0. Cinq patientes ont eu une hypercalciurie (rapport calciurie/créatininurie  $> 0.5$ ) à 24 mois dont une seule, issue du groupe Naïf, peut être rattachée à une atteinte tubulaire car associée à une altération du TmPi/DFGe et de l'EFAU à M24. Les données sur la tolérance du TDF et de l'ETV sont controversées dans la littérature. Si les études d'enregistrement de ces molécules suggèrent une bonne tolérance rénale, les études de vraie vie et de suivi à plus long terme ont révélé des altérations du DFGe et des hypophosphatémies sous traitement (130). Néanmoins, en analyse multivariée, de nombreux facteurs de risque ont été associés à une diminution du DFGe avec le TDF ou l'ETV, parmi lesquels : un âge avancé, une insuffisance rénale préexistante, des comorbidités, un traitement néphrotoxique concomitant et une co-infection VIH ce qui n'était pas le cas dans notre population (130).

#### **III.4.5. Impact sur la fonction rénale, la phosphatémie et la calciurie des TPI dépistées à l'inclusion et dans les 24 mois de suivi.**

**Dans notre étude, les patients ayant une TPI à l'inclusion ou au cours du suivi n'ont pas présenté d'altération significative de la fonction rénale (DFGe  $< 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ou d'hypophosphatémie sévère ( $< 0.48$  mmol/L).** Seule une patiente a présenté une hypercalciurie associée à une TPI au cours du suivi. Dans l'étude de Tien et al. citée ci-dessus, le DFGe (MDRD ou Cockcroft-Gault) était plus bas dans les groupes ETV et TDF versus naïfs ( $p=0.002$ ), sans différence significative entre les groupes ETV et TDF. Néanmoins, ce déclin du DFGe était corrélé à l'âge et non au traitement antiviral. De plus, le design de l'étude ne permettait pas de préciser l'association entre une diminution du DFGe et l'altération de la fonction tubulaire (TmPi/DFGe). Vigano et al. ont évalué dans une étude prospective monocentrique la prévalence et l'incidence d'une hypophosphatémie et d'une hyperphosphaturie, comme marqueur de tubulopathie proximale chez 156 patients naïfs de NA recevant du TDF sur un suivi médian de 27 mois (135). Durant le suivi, une

hyperphosphaturie est apparue de novo chez 26% des patients parmi lesquels seuls 4% ont développé une hypophosphatémie légère ( $\leq 2.5$  mg/dL). L'hypophosphatémie ne se manifeste qu'en cas d'altération majeure des fonctions tubulaires proximales lorsque les mécanismes compensatoires sont dépassés. Par ailleurs, aucun patient n'avait présenté de stade sévère et diffus de tubulopathie définissant un syndrome de Fanconi. Les cas de syndrome de Fanconi sont exceptionnels chez les patients mono-infectés par le VHB et ont été décrits uniquement avec des analogues nucléotidiques (ADV et exceptionnellement TDF). En 2017, une étude thaïlandaise prospective a montré qu'une atteinte proximale infraclinique chez des patients mono-infectés par le VHB traités par NA (TDF, ADV ou association TDF/LAM et ADV/LAM) était réversible dans environ 80% un an après l'arrêt du traitement mais cette étude est limitée par le nombre de patients et l'absence de renseignements sur les durées de traitements antérieurs par analogues ; de plus, les patients avaient très peu de comorbidités rénales (136).

Au total, les rares études s'intéressant à l'altération infraclinique de la fonction tubulaire proximale sous NA sont des études transversales et ne permettent donc pas d'évaluer à long terme leurs conséquences sur la fonction rénale et osseuse. **Notre étude prospective suggère l'absence de conséquence clinique rénale ou osseuse d'une TPI à 24 mois.**

#### III.4.6. Choix des marqueurs

Le choix des marqueurs précoces de tubulopathie proximale n'est pas consensuel et varie selon les études. Dans l'étude de Tien, l'altération de la fonction tubulaire est définie par une altération du TmPi/DFGe (133). Dans l'étude de Vigano, les marqueurs utilisés sont l'hypophosphatémie (marqueur tardif de tubulopathie) et l'hyperphosphaturie (marqueur précoce) (135). Les marqueurs fréquemment utilisés dans la littérature sont : l'augmentation de l' $\alpha$ 1-microglobuline urinaire, de la  $\beta$ 2-microglobuline urinaire, de la RBP urinaire, l'augmentation de l'excrétion fractionnelle du phosphate, une glycosurie non diabétique, une protéinurie, une acidose rénale tubulaire. Deux critères ou plus permettent de définir une tubulopathie proximale dans la plupart des études (107,108,136).

Parmi les protéines de bas poids moléculaire filtrées par le glomérule et réabsorbées au niveau du tubule, l'anomalie de la RBP est considérée comme un marqueur sensible de tubulopathie proximale et probablement le plus précoce (137). La  $\beta$ 2-microglobuline urinaire, comme marqueur de dysfonctionnement tubulaire, pose l'inconvénient d'une instabilité dans les urines à température ambiante et quand le pH est acide il existe une perte rapide et irréversible de la molécule. Les urines (alcalinisées) doivent être conservées entre +2° et 8°C. La cystatine C, molécule de bas poids moléculaire, a d'abord été investiguée comme marqueur glomérulaire avant d'être utilisé comme marqueur de dysfonctionnement tubulaire. L'équipe de Jaafar en 2009, a évalué les

performances diagnostiques de cette molécule dans une population de patients VIH positifs sous ADV ou TDF afin de différencier au mieux les patients présentant ou non un syndrome de Fanconi. Le seuil de 14  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  donnait une sensibilité de 90.9%, une spécificité de 88.5%, une valeur prédictive positive de 76.9% et valeur prédictive négative de 95.8%. Sa faible valeur prédictive positive nécessite son association à d'autres marqueurs de tubulopathie pour pouvoir être interprétée (138).

Nous avons choisi l'altération du TmPi/DFGe et/ou de l'EFAU pour définir une tubulopathie proximale infraclinique précoce pour privilégier la sensibilité. L'évaluation du TmPi/DFGe permet de diagnostiquer précocement une atteinte de la réabsorption du phosphate avant l'apparition d'une hypophosphatémie (139). L'altération de l'EFAU est considérée comme une des anomalies fréquentes rencontrées dans le syndrome de Fanconi, décrit dans plusieurs études de population VIH (107). Ces critères sont pertinents et peu coûteux. Dans une étude pilote monocentrique et transversale menée par notre équipe dans une population mono-infectée par le VHB, ces outils de dépistage précoce ont permis de retrouver des signes d'atteinte tubulaire chez 28 à 57% des patients traités, quelque soit le NA utilisé (ETV, TDF, ADV, LAM, association ETV/ADV, ADV/LAM et TDF/ETV), ceci sans altération du DFGe ou baisse de la phosphatémie (140).

#### **III.4.7. Vitamine D et retentissement sur la TPI**

Dans notre étude, la prévalence d'une insuffisance en  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et d'une carence étaient respectivement de 67.4% et 23.7% à l'inclusion et 81.2% et 8.6% à 24 mois, malgré les suppléments itératifs. Nos résultats sont globalement semblables à ceux retrouvés dans la littérature. Dans l'étude de Maggi, évaluant la toxicité rénale et osseuse chez des patients porteurs d'une hépatite B chronique traités par l'association LAM/ADV, la prévalence d'une insuffisance et carence vitaminique D étaient respectivement de 72.2% et 20.4% (141). Dans l'étude « MENTE », plus de 80% des patients avaient une insuffisance vitaminique D mais moins de 8% des patients avaient une carence (134). L'insuffisance en vitamine D est fréquente en cas d'hépatopathie chronique indépendamment de l'étiologie (142). Elle est également fréquente dans la population générale. En France, 80.1% de la population générale présente une insuffisance et 4.8% une carence (selon les mêmes définitions) (143). Il a été suggéré que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pouvait augmenter la réabsorption tubulaire de phosphate, notamment en modifiant directement la structure lipidique de la membrane cellulaire des cellules tubulaires proximales (144). C'est dans cette hypothèse, que nous avons systématiquement dosé et supplémenté les patients en vitamine D afin de limiter cet effet dans l'interprétation du TmPi/DFGe.

### **III.4.8. Atteinte tubulaire proximale infraclinique chez les patients naïfs de traitement : toxicité propre du VHB ?**

Des anomalies de la fonction tubulaire chez les patients naïfs de traitement mono-infectés par le VHB sont décrites dans la littérature. La prévalence d'une atteinte tubulaire proximale (définie par un TmPi/DFGe < 2.8 mg/dL) était de 30% dans le groupe naïf dans l'étude de Tien. Dans l'étude « *MENTE* », la prévalence d'une altération de l'excrétion urinaire du RBP/créatinine (<172 µg/g ou <130 µg/g selon l'âge), de l'excrétion urinaire de la NGAL/créatinine, de l'excrétion de l'acide urique (> 15%), du TmPi/DFGe (< 2.6 mg/dL) et une protéinurie (> 150 mg/g) était respectivement de 4%, 7%, 4%, 43% et 2% dans le groupe contrôle naïf de traitement. Dans cette étude, l'exclusion des patients diabétiques, des patients ayant un DFGe < 45 mL/min ou ayant reçu un traitement antérieur par analogues nucléotidiques permettait de mieux appréhender l'effet de l'infection chronique VHB sur la fonction tubulaire proximale en réduisant les potentiels facteurs confondants d'atteinte rénale. Dans l'étude de Vigano, une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie étaient présentes chez respectivement 14% et 34% des patients naïfs de NA mono-infectés par le VHB devant débiter un traitement par TDF. Ces données pourraient conforter l'hypothèse d'une atteinte tubulaire liée au VHB suspectée in vitro par la présence d'une activité de réplication et transcription du VHB dans les cellules tubulaires proximales mais aussi par le potentiel effet apoptotique du sérum de patients infectés sur des cultures de cellules tubulaires (77). Néanmoins, il n'existe aucune étude de prévalence de ces marqueurs de la fonction tubulaire proximale en population générale. Ainsi l'absence de population témoin appariée non VHB ne nous permet-elle donc pas d'établir un lien direct entre ces anomalies et l'infection par le VHB.

### **III.4.9. Limites de l'étude**

Une des limites principales de notre étude est le faible nombre de patients ayant bénéficié d'un suivi complet prolongé dans cette étude de la vraie vie, limitant les conclusions statistiques du fait des faibles effectifs dans chacun des groupes. De plus, certaines données manquantes ont dû être remplacées pour le calcul des marqueurs de tubulopathie proximale à J0 et à M24 par les valeurs disponibles les plus proches (< 3 mois).

En second lieu, le critère de jugement principal « TmPi/DFGe < 0.8 mmol/L et/ou EFAU > 10% », s'il est très sensible pour le dépistage, perd en spécificité et peut surestimer la prévalence de TPI dans l'ensemble des groupes. Combiner les deux marqueurs « TmPi/DFGe < 0.8 mmol/L et EFAU > 10% » permet un gain en spécificité mais une perte de sensibilité, avec un nombre de patients insuffisants pour conclure à un résultat significatif.

Par ailleurs, d'autres marqueurs osseux tels que la phosphatase alcaline osseuse, le propeptide N-terminal du collagène du type I (PINP) et la C-télopeptide crosslinks du collagène de type I (CTX) couplée à la calciurie réalisés sur sérothèque permettront ultérieurement une meilleure évaluation du retentissement osseux sous NA.

Enfin, une confirmation de l'atteinte tubulaire proximale infraclinique par le dosage urinaire de la  $\beta$ 2-microglobuline et de la cystatine sur biothèque urinaire est attendue.

#### **III.4.10. Perspectives**

Le TAF semble une molécule prometteuse en termes d'efficacité (comparable au TDF) et de tolérance en particulier rénale et osseuse (145). Contrairement au TDF qui est rapidement transformé dans le sang en ténofovir (la molécule active éliminée par le rein), le TAF circule majoritairement sous la forme TAF et n'est transformé en ténofovir que dans les cellules. Dans une étude de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement combiné avec du TAF vs TDF chez des patients VIH positifs, la diminution de la clairance de la créatinine plasmatique (-5.5 vs -10.1 mL/min,  $p=0.041$ ), la protéinurie tubulaire (RBP/créatininurie et  $\beta$ 2-microglobulinurie/créatininurie) et le retentissement sur la densité minérale osseuse ( $p<0.001$ ) étaient significativement moins importants dans le groupe TAF comparé au groupe TDF (146). Deux études récentes de phase 3 randomisées en double aveugle ont évalué l'utilité des biomarqueurs rénaux chez les patients mono-infectés par le VHB (AgHBe positif ou négatif) traités par TAF versus TDF. A 48 semaines, la protéinurie glomérulaire et tubulaire (RBP/créatininurie et  $\beta$ 2-microglobulinurie/créatininurie) était moins importante sous TAF (modification par rapport aux valeurs de base en % : -0.3 vs 25.1,  $p<0.001$  et -3.5 vs 37.9,  $p<0.001$  respectivement) (147). La réversibilité de la TPI reste à étudier lors des relais TDF/TAF avec des marqueurs tubulaires précoces.

## Conclusion

---

Notre étude n'a pas démontré de différence significative concernant la prévalence et l'incidence à 24 mois d'une tubulopathie proximale infraclinique chez des patients mono-infectés par le VHB traités par NA (ETV ou TDF) comparés à des patients naïfs de traitement. La prévalence et l'incidence d'une TPI avaient cependant tendance à être plus élevées dans le groupe TDF. La présence d'une TPI à l'inclusion ou au cours du suivi ne s'accompagnait pas d'une altération du DFGe ou d'une hypophosphatémie significatives après 24 mois de suivi. Si ces données sur la tolérance rénale sous NA semblent rassurantes, elles sont à prendre avec précaution et nécessitent un suivi prospectif avec de larges cohortes sur plusieurs années. L'atteinte tubulaire proximale infraclinique chez les patients mono-infectés par le VHB semble sous-estimée. Les recommandations actuelles préconisent une surveillance de la phosphatémie, de la créatinine plasmatique et du DFGe qui sont des marqueurs tardifs de l'atteinte rénale. L'objectif serait de dépister en pratique clinique l'atteinte tubulaire à un stade de réversibilité, par des outils simples et peu coûteux, notamment dans les populations à risque rénal (HTA, diabète, transplantés rénaux, etc.).

Par ailleurs, la présence de marqueurs de TPI chez les patients mono-infectés par le VHB avant tout traitement antiviral conforte l'hypothèse d'une toxicité rénale propre du VHB en particulier au niveau de la cellule tubulaire proximale.

Enfin, le TAF semble une molécule prometteuse avec une moindre toxicité rénale et osseuse pour une efficacité comparable au TDF.

## Références bibliographiques

---

1. OMS | Rapport mondial sur l'hépatite, 2017 [Internet]. WHO. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/fr/>
2. 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.* avr 2010;82(4):546-55.
3. Brouard C. Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France, 2012-2014. :7.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* août 2017;67(2):370-98.
5. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT, Millman I. Australia Antigen and Hepatitis. *N Engl J Med.* 13 août 1970;283(7):349-54.
6. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet Lond Engl.* 4 avr 1970;1(7649):695-8.
7. Masson E. Génotypes du virus de l'hépatite B [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/it/article/29850/genotypes-du-virus-de-l-hepatite-b>
8. Lebossé F, Zoulim F. Biologie moléculaire de l'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) du virus de l'hépatite B: impact physiopathologique et thérapeutique. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 juin 2012;19(6):437-45.
9. Yan H, Liu Y, Sui J, Li W. NTCP opens the door for hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* sept 2015;121:24-30.
10. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014;57(3-4):141-50.
11. Tong S, Revill P. Overview of viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* avr 2016;64(1 Suppl):S4-16.
12. Halfon P, Pol S, Bourlière M, Cacoub P. [Hepatitis B virus genotypes: clinical, epidemiological and therapeutic implications]. *Gastroenterol Clin Biol.* nov 2002;26(11):1005-12.
13. Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis.* mai 2013;33(2):97-102.
14. Les génotypes du virus de l'hépatite B. /data/revues/03998320/00260011/1005/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 21 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98974>
15. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol.* avr 2016;64(1 Suppl):S60-70.

16. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* avr 2016;64(1 Suppl):S71-83.
17. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* avr 1985;151(4):599-603.
18. Antona et al. - Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës r.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2018]. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5502](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5502)
19. Antona D, Larsen C. *Épidémiologie de l'hépatite B en France.* 2010;14:12.
20. Loustaud-Ratti V, Jacques J, Debette-Gratien M, Carrier P. Hepatitis B and elders: An underestimated issue. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* janv 2016;46(1):22-8.
21. Loustaud-Ratti V, Wagner A, Carrier P, Marczuk V, Chemin I, Lunel F, et al. Distribution of total DNA and cccDNA in serum and PBMCs may reflect the HBV immune status in HBsAg+ and HBsAg- patients coinfecting or not with HIV or HCV. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* sept 2013;37(4):373-83.
22. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36(9):1239-51.
23. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol.* sept 2016;22(3):319-26.
24. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* avr 2016;64(4):800-6.
25. Inc MG. REAL-B (Real-world Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver... by Dr. Mindie Nguyen [Internet]. [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <https://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/201362/mindie.nguyen.real-b.28real-world.effectiveness.from.the.asia.pacific.rim.liver.html>
26. Cacoub P, Saadoun D, Bourlière M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol.* nov 2005;43(5):764-70.
27. Terrier B, Cacoub P. [Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation]. *Rev Med Interne.* oct 2011;32(10):622-7.
28. Chevaliez S. Tests virologiques dans les hépatites B et C. 2008;15:9.
29. 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.* févr 2008;134(2):405-15.
30. al BE et. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factors+that+predict+response+of+pati>

ents+with+hepatitis+B+e+antigenpositive+chronic+hepatitis+B+to+peginterferon-  
alfa.+Gastroenterology+2009%3B

31. Mak L-Y, Wong DK-H, Cheung K-S, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2018;47(1):43-54.
32. Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol.* févr 2017;66(2):460-2.
33. van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Krüger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatol Baltim Md.* janv 2015;61(1):66-76.
34. Chen C-J, Yang H-I. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2011;26(4):628-38.
35. Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut.* août 2014;63(8):1325-32.
36. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut.* août 2015;64(8):1289-95.
37. Long-Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection Is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with No Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD\\_144.htm](http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_144.htm)
38. English-report.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.easl.eu/medias/cpg/Non-invasive/English-report.pdf>
39. Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol.* août 2012;57(2):442-50.
40. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* juin 2015;61(6):1809-20.
41. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatol Baltim Md.* juill 2014;60(1):87-97.
42. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* oct 2013;59(4):814-29.
43. Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* janv 2016;63(1):307-18.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students.

- MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 6 juill 2012;61(RR-3):1-12.
45. Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology*. 2014;57(3-4):202-11.
  46. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. nov 2016;1(3):196-206.
  47. A Phase 3 Study Comparing Tenofovir Alafenamide to Tenofovir Disoproxil Fumarate in Patients With HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety Results at Week 96 [Internet]. [cité 15 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.natap.org/2017/EASL/EASL\\_126.htm](http://www.natap.org/2017/EASL/EASL_126.htm)
  48. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. nov 2016;1(3):185-95.
  49. Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3197-204.
  50. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*. avr 2016;64(1 Suppl):S117-31.
  51. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut*. août 2015;64(8):1314-26.
  52. III. ORGANISATION SPATIALE DU NEPHRON - Publication du CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique36>
  53. Fernandes A. Réabsorption et sécrétion tubulaires - Knoow [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://knoow.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/reabsorption-et-secretion-tubulaires/>
  54. II Comportement rénal du phosphate - Publication du CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique74>
  55. Chan TM. Hepatitis B and Renal Disease. *Curr Hepat Rep*. mai 2010;9(2):99-105.
  56. Lai KN, Ho RT, Tam JS, Lai FM. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV related glomerulonephritis. *Kidney Int*. déc 1996;50(6):1965-77.
  57. Sun IO, Hong YA, Park HS, Choi SR, Chung BH, Park CW, et al. Clinical characteristics and treatment of patients with IgA nephropathy and hepatitis B surface antigen. *Ren Fail*. 2013;35(4):446-51.
  58. Sakai K, Morito N, Usui J, Hagiwara M, Hiwatashi A, Fukuda K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of hepatitis B virus infection. *Nephrol*

- Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. janv 2011;26(1):371-3.
59. Saha A, Theis JD, Vrana JA, Dubey NK, Batra VV, Sethi S. AA amyloidosis associated with hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 2011;26(7):2407-12.
  60. Trepo C, Thivolet J. Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa (PAN). *Vox Sang.* oct 1970;19(3):410-1.
  61. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun.* mai 2001;16(3):269-74.
  62. 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).* sept 1995;74(5):238-53.
  63. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):616-26.
  64. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* juin 2016;15(6):564-70.
  65. 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.* févr 1993;20(2):289-98.
  66. 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.* mai 1994;53(5):334-7.
  67. 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.* 15 juin 2004;51(3):482-7.
  68. 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 Lond Engl.* 31 juill 1971;2(7718):234-7.
  69. 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).* juill 1990;69(4):200-16.
  70. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol.* avr 2004;24(2):198-211.
  71. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy | SpringerLink [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00868249>

72. Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med*. 23 mai 1991;324(21):1457-63.
73. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janv 2018;38(1):23-32.
74. Li S-J, Xu S-T, Chen H-P, Zhang M-C, Xu F, Cheng S-Q, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with HBV-associated cryoglobulinaemia. *Nephrol Carlton Vic*. juin 2017;22(6):449-55.
75. Yang Y, Ma Y, Chen D, Zhuo L, Li W. A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *PLoS ONE* [Internet]. 6 sept 2016 [cité 4 août 2018];11(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012684/>
76. Chen L, Wu C, Fan X, Gao J, Yin H, Wang T, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mai 2009;13(3):394-8.
77. 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*. 21 mars 2006;12(11):1752-6.
78. Zhou Y, Zhu N, Wang X, Wang L, Gu L-J, Yuan W-J. The role of the toll-like receptor TLR4 in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Arch Virol*. févr 2013;158(2):425-33.
79. He P, Zhang B, Liu D, Bian X, Li D, Wang Y, et al. Hepatitis B Virus X Protein Modulates Apoptosis in NRK-52E Cells and Activates Fas/FasL Through the MLK3-MKK7-JNK3 Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;39(4):1433-43.
80. Hepatitis B virus X protein modulates apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hepatitis+B+virus+X+protein+modulate+s+apoptosis+in+human+renal+proximal+tubular+epithelial+cells+by+activating+the+JAK2%2FSTAT3+signaling+pathway>
81. Wang X, Wang L, Zhu N, Zhou Y, Gu L-J, Yuan W-J. Hepatitis B virus X protein modulates renal tubular epithelial cell-induced T-cell and macrophage responses. *Immunol Cell Biol*. mars 2016;94(3):266-73.
82. Tsai M-C, Chen C-H, Tseng P-L, Hung C-H, Chiu K-W, Wang J-H, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2016;22(1):95.e1-95.e7.
83. Telbivudine Improves Renal Function in Patients With Chronic Hepatitis B - ScienceDirect [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513013590>
84. Uteng M, Mahl A, Beckmann N, Piaia A, Ledieu D, Dubost V, et al. Editor's Highlight: Comparative Renal Safety Assessment of the Hepatitis B Drugs, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine and Entecavir in Rats. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2017;155(1):283-97.

85. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodríguez FG, et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2017;62(3):784-93.
86. Wu X, Cai S, Li Z, Zheng C, Xue X, Zeng J, et al. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Virology.* 9 avr 2016;13:64.
87. Lee S, Park JY, Song K, Kim DY, Kim BK, Kim SU, et al. Comparison of the Effects of Telbivudine and Entecavir Treatment on Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gut Liver.* 23 2015;9(6):776-83.
88. Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, Cherng D, Miller M, Cherrington J, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 22 déc 1999;282(24):2305-12.
89. Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, Grant LB, Alston B, Brosgart CL, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS Lond Engl.* 7 sept 2001;15(13):1695-700.
90. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 27 févr 2003;348(9):808-16.
91. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B | NEJM [Internet]. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa021812>
92. 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.* déc 2006;131(6):1743-51.
93. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology Baltim Md.* sept 2009;50(3):727-34.
94. Jung YK, Yeon JE, Choi JH, Kim CH, Jung ES, Kim JH, et al. Fanconi's Syndrome Associated with Prolonged Adefovir Dipivoxil Therapy in a Hepatitis B Virus Patient. *Gut Liver.* sept 2010;4(3):389-93.
95. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2012;35(11):1317-25.
96. Wang B-F, Wang Y, Wang B-Y, Sun F-R, Zhang D, Chen Y-S. Osteomalacia and Fanconi's syndrome caused by long-term low-dose adefovir dipivoxil. *J Clin Pharm Ther.* juin 2015;40(3):345-8.
97. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS Lond Engl.* 30 avr 2004;18(7):1074-6.
98. 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-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 14 juill 2004;292(2):191-201.
99. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 19 janv 2006;354(3):251-60.
  100. Verhelst D, Monge M, Meynard J-L, Fouqueray B, Mougnot B, Girard P-M, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. déc 2002;40(6):1331-3.
  101. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDs*. févr 2008;22(2):99-103.
  102. Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. sept 2010;55(1):78-81.
  103. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2010;51(5):496-505.
  104. Gayet-Ageron A, Ananworanich J, Jupimai T, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Ubolyam S, et al. No change in calculated creatinine clearance after tenofovir initiation among Thai patients. *J Antimicrob Chemother*. mai 2007;59(5):1034-7.
  105. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. avr 2005;20(4):743-6.
  106. R Nelson M, Katlama C, S Montaner J, A Cooper D, 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 Lond Engl*. 1 juill 2007;21:1273-81.
  107. 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 Lond Engl*. 27 mars 2009;23(6):689-96.
  108. Ezinga M, Wetzels JFM, Bosch MEW, van der Ven AJAM, Burger DM. Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration. *Antivir Ther*. 2014;19(8):765-71.
  109. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS Patient Care STDs*. mars 2017;31(3):105-12.
  110. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 4 déc 2008;359(23):2442-55.

111. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B monoinfection. *Antivir Ther.* 2013;18(7):945-8.
112. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, Zaltron S, Mangia G, Facchetti F, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2014;61(4):600-3.
113. Conti F, Vitale G, Cursaro C, Bernardi M, Andreone P. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Ann Hepatol.* avr 2016;15(2):273-6.
114. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239496>
115. Isnard-Bagnis C, Aloy B, Deray G, Turret J. Néphrotoxicité du ténofovir. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juin 2016;12(3):179-89.
116. Libório AB, Andrade L, Pereira LVB, Sanches TRC, Shimizu MH, Seguro AC. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int.* oct 2008;74(7):910-8.
117. Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2010;9(4):545-59.
118. Mingione A, Maruca K, Chiappori F, Pivari F, Brasacchio C, Quirino T, et al. High parathyroid hormone concentration in tenofovir-treated patients are due to inhibition of calcium-sensing receptor activity. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* janv 2018;97:969-74.
119. Brim NM, Cu-Uvin S, Hu SL, O'Bell JW. Bone disease and pathologic fractures in a patient with tenofovir-induced Fanconi syndrome. *AIDS Read.* juin 2007;17(6):322-8, C3.
120. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2016;30(9):1423-31.
121. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* mars 2009;15(2):72-4.
122. Kim DH, Sung DH, Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review. *J Bone Miner Metab.* mars 2013;31(2):240-6.
123. 738 SWITCH FROM LONG-TERM DE-NOVO LAMIVUDINE + ADEFOVIR THERAPY TO TENOFOVIR OR/AND ENTECAVIR IMPROVES VIRAL RESPONSE AND RENAL/BONE SAFETY - *Journal of Hepatology* [Internet]. [cité 6 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)60740-0/abstract?code=jhepat-site](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)60740-0/abstract?code=jhepat-site)

124. Viganò M, Lampertico P, Eller-Vainicher C, Soffredini R, Facchetti F, Chiodini I, et al. F-33 High prevalence of reduced bone mineral density in patients with chronic hepatitis B under nucleos(t)ides analogues treatment. *Dig Liver Dis.* 1 févr 2011;43:S102.
125. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJW, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis.* 1 févr 2015;211(3):374-82.
126. Gill US, Al-shamma S, Burke K, Ross V, Marley RTC, Kooner P, et al. P61 Bone mineral density loss in tenofovir treated Chronic Hepatitis B Virus (HBV) patients is a consequence of Vitamin D deficiency and not Tenofovir therapy. *Gut.* 1 sept 2011;60(Suppl 2):A28-A28.
127. Nguyen NVH-L, Al-Freah MA, Sherwood R, Carey I, Joe D, Suddle A, et al. NO EFFECT OF TENOFOVIR OR ENTECAVIR ON VITAMIN D LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B MONO-INFECTED PATIENTS. SINGLE CENTRE « REAL LIFE » COHORT EXPERIENCE. In: *Hepatology [Internet].* 2011 [cité 7 juill 2018]. p. 610A-611A. Disponible sur: [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/no-effect-of-tenofovir-or-entecavir-on-vitamin-d-levels-in-chronic-hepatitis-b-monoinfected-patients-single-centre-real-life-cohort-experience\(2bfe5408-3fae-4a08-8a77-843917239230\)/export.html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/no-effect-of-tenofovir-or-entecavir-on-vitamin-d-levels-in-chronic-hepatitis-b-monoinfected-patients-single-centre-real-life-cohort-experience(2bfe5408-3fae-4a08-8a77-843917239230)/export.html)
128. Factors determining bone mineral density loss in chronic hepatitis B patients: is tenofovir disoproxil fumarate the main culprit? | *Gut [Internet].* [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: [https://gut.bmj.com/content/60/Suppl\\_1/A230.2](https://gut.bmj.com/content/60/Suppl_1/A230.2)
129. European Association For The Study Of The Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B.* *J Hepatol.* févr 2009;50(2):227-42.
130. Yang Y-M, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV mono-infection. *Ther Clin Risk Manag.* 26 sept 2017;13:1273-85.
131. Chan HLY, Shaikh J, Gupta S, Hamed K. Renal Function in Nucleos(t)ide Analog-Treated Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2016;33:862-75.
132. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* févr 2018;38 Suppl 1:84-9.
133. Tien C, Xu JJ, Chan LS, Chang M, Lim C, Lee S, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. *Dig Dis Sci.* févr 2015;60(2):566-72.
134. Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, et al. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *J Clin Gastroenterol.* oct 2016;50(9):779-89.
135. Inc MG. Incidence and clinical consequences of reduced tubular phosphate... by Dr. Mauro Viganò [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: [https://liverlearning.aasld.org/aasld/2013/thelivermeeting/35931/mauro.vigano.incidence.and.clinical.consequences.of.reduced.tubular.phosphate.html?f=menu=14\\*topic=1395\\*media=3\\*speaker=185432](https://liverlearning.aasld.org/aasld/2013/thelivermeeting/35931/mauro.vigano.incidence.and.clinical.consequences.of.reduced.tubular.phosphate.html?f=menu=14*topic=1395*media=3*speaker=185432)

136. Sobhonslidsuk A, Numthavaj P, Wanichanuwat J, Sophonsritsuk A, Petraksa S, Pugasub A, et al. Reversal of Proximal Renal Tubular Dysfunction after Nucleotide Analogue Withdrawal in Chronic Hepatitis B. *BioMed Res Int.* 2017;2017:4327385.
137. Norden AGW, Lapsley M, Unwin RJ. Urine retinol-binding protein 4: a functional biomarker of the proximal renal tubule. *Adv Clin Chem.* 2014;63:85-122.
138. Jaafar A, Séronie-Vivien S, Malard L, Massip P, Chatelut E, Tack I. Urinary cystatin C can improve the renal safety follow-up of tenofovir-treated patients. *AIDS Lond Engl.* 14 janv 2009;23(2):257-9.
139. Essig M, Duval X, Kaied FA, Iordache L, Gervais A, Longuet P, et al. Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2007;46(2):256-8.
140. AFEF» Congrès» Communications orales :: AFEF - Communications orales 2015 [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <http://www.afef.asso.fr/CONGRES/2010>
141. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* avr 2015;70(4):1150-4.
142. Hoan NX, Tong HV, Song LH, Meyer CG, Velavan TP. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol.* 28 janv 2018;24(4):445-60.
143. BEH n°16-17/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-16-17-2012>
144. 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 Soc Exp Biol Med N Y N.* oct 1983;174(1):86-92.
145. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim Y-S, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* avr 2018;68(4):672-81.
146. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 sept 2014;67(1):52-8.
147. Minimal Changes in Urine Markers of Tubular Dysfunction in CHB Patients Receiving Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_87.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_87.htm)

## Annexes

---

Centres hospitaliers ayant participé à l'étude :

- Aix en Provence : 1 patient
- Amiens : 6 patients
- Angers : 2 patients
- Beaujon : 3 patients
- Besançon : 9 patients
- Bondy : 9 patients
- Bordeaux : 1 patient
- Bordeaux/Pessac : 12 patients
- Caen : 5 patients
- Clermont-Ferrand : 1 patient
- Dijon : 2 patients
- Hyères : 5 patients
- La Roche sur Yon : 1 patient
- Lille : 7 patients
- Limoges : 131 patients
- Lyon : 11 patients
- Montpellier I : 1 patient
- Montpellier II : 1 patient
- Paris/Bichat : 5 patients
- Paris/La Pitié Salpêtrière : 3 patients

## 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 qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser 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, puissé-je avoir un sort contraire.

## Prévalence et incidence à deux ans de la tubulopathie proximale infraclinique (TPI) chez des patients mono-infectés par le virus de l'hépatite B chronique (VHB) traités par entécavir (ETV) ou ténofovir disoproxil (TDF).

---

**Introduction :** Le TDF est à risque potentiel de néphrotoxicité par tubulopathie contrairement à l'ETV. L'objectif principal de notre étude était de comparer, à l'aide de marqueurs précoces, la prévalence de la TPI à deux ans chez des patients traités (TDF ou ETV) versus naïfs.

**Méthodes :** Etude prospective, multicentrique avec suivi sur deux ans de patients mono-infectés chroniquement par le VHB, naïfs ou débutant un traitement (ETV ou TDF). Le DFGe, la phosphatémie, la 25(OH)D3 et les marqueurs de TPI ont été recueillis trimestriellement. La TPI était définie par un seuil de réabsorption tubulaire du phosphate (TmPi/DFGe) inférieur à 0.8 mmol/L et/ou un taux d'excrétion fractionnelle de l'acide urique (EFAU) supérieur à 10%.

**Résultats :** Parmi 196 patients analysables, 138 n'avaient pas de TPI à l'inclusion : 84 naïfs, 28 traités par ETV et 26 traités par TDF. A deux ans, aucun patient n'avait un DFGe inférieur à 50 mL/min ou une hypophosphatémie (< 0.48 mmol/L). La prévalence de la TPI à deux ans n'était statistiquement pas différente entre le groupe ETV vs Naïf (21.1% versus 30.7%, p=0.4172) et le groupe TDF vs Naïf (50% versus 30.7%, p=0.3167). L'incidence de la TPI au cours du suivi était respectivement de 13,3%, 25,5% et 52,9% dans le groupe ETV, Naïf, et TDF. La médiane de survie sans TPI, analysable uniquement dans le groupe TDF, était de 5.9 mois.

**Conclusion :** La TPI semble plus fréquente chez les patients traités par TDF comparativement au groupe Naïf, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

---

Mots-clés : Hépatite B chronique, ténofovir, entécavir, tubulopathie proximale infraclinique.

## Prevalence and incidence of subclinical proximal tubulopathy (SPT) over 96 weeks in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with entecavir (ETV) or tenofovir disoproxil (TDF).

---

**Introduction:** TDF is at risk of SPT unlike ETV. The recommended monitoring tools, eGFR and phosphatemia, are late markers of proximal tubulopathy. Our objective was to compare the 96-weeks prevalence of SPT defined by early markers in CHB patients treated with TDF or ETV compared to naive monoinfected patients.

**Methods:** 96 weeks prospective and multicentric study of CHB patients, either naive or starting treatment (ETV or TDF) at Day 0; eGFR, phosphatemia, 25-Hydroxyvitamin D3 and SPT were determined every 3 months. SPT was defined by a maximal tubular reabsorption of Pi (TmPi/eGFR) below 0.8 mmol/L and/or an uric acid fractional excretion (UAFE) beyond 10%.

**Results:** Out of the 196 included patients, 138 patients had no SPT at Day 0: 84 naive, 28 starting ETV and 26 starting TDF. At W96, no patient had an eGFR < 50 mL/min or hypophosphatemia < 0.48 mmol/L. The prevalence of SPT at W96 was not statistically different between naive and ETV group and naive and TDF group (21.1% vs 30.7% p=0.4172 and 50.0% vs 30.7% p=0.3167 respectively). The incidence of SPT over 96 weeks was 13.3%, 25.5% and 52.9% in the ETV, naive and TDF group respectively. The median of survival without SPT, evaluable only in the TDF group, was 5.9 months.

**Conclusion:** SPT is frequent in patients treated with TDF although the difference vs Naive is not statistically significant.

---

Keywords : Hepatitis B virus, tenofovir, entecavir, subclinical proximal tubular dysfunction

