



HAL
open science

Prévalence des hépatites B et C, facteurs de risque de non vaccination et risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le Nord-Est de la France

Jean-Baptiste Chevaux

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Chevaux. Prévalence des hépatites B et C, facteurs de risque de non vaccination et risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le Nord-Est de la France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01732307

HAL Id: hal-01732307

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732307>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jean-Baptiste CHEVAUX

Le lundi 21 Septembre 2009

**PREVALENCE DES HEPATITES B ET C, FACTEURS DE RISQUE DE NON
VACCINATION ET RISQUE DE REACTIVATION VIRALE SOUS
IMMUNOSUPPRESSEURS AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES INTESTINALES DANS LE NORD-EST DE LA FRANCE.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Marc-André BIGARD	Professeur	Président
Monsieur Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur	Juge
Monsieur Christian RABAUD	Professeur	Juge
Madame Véronique VENARD	Maître de conférence	Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jean-Baptiste CHEVAUX

Le lundi 21 Septembre 2009

**PREVALENCE DES HEPATITES B ET C, FACTEURS DE RISQUE DE NON
VACCINATION ET RISQUE DE REACTIVATION VIRALE SOUS
IMMUNOSUPPRESSEURS AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES INTESTINALES DANS LE NORD-EST DE LA FRANCE.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Marc-André BIGARD	Professeur	Président
Monsieur Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur	Juge
Monsieur Christian RABAUD	Professeur	Juge
Madame Véronique VENARD	Maître de conférence	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETAYAYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

**A notre Maître et président de thèse,
Mr le Professeur Marc-André BIGARD,**

Professeur d'Hépatogastroentérologie,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Dans votre service j'ai apprécié l'étendue de vos connaissances en Hépatogastroentérologie, en particulier dans le domaine de l'endoscopie digestive, de la proctologie et des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Votre disponibilité, votre écoute ont été précieuses pendant ces années. Merci pour l'enseignement que vous nous transmettez quotidiennement, que celui-ci dure le plus longtemps possible.

J'ai admiré votre sens de l'humour, de la dérision et de la répartie à toute épreuve.

J'ai également admiré votre passion pour la grammaire française qui m'a souvent fait défaut.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI,

Professeur en Hépatogastroentérologie,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

L'étendue de vos connaissances en Hépatogastroentérologie est immense, continuez à nous les transmettre.

Dans le service, j'ai apprécié votre justesse quotidienne et vos qualités de synthèse.

J'ai admiré votre accessibilité, votre simplicité et votre attention à chacun de nos choix.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Mr le Professeur Christian RABAUD,

Professeur en Maladies infectieuses, Maladies tropicales,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Soyez-en remercié et recevez l'assurance de mon plus profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur Véronique VENARD,

Docteur en Bactériologie, Virologie et Hygiène hospitalière.

Vous me faites le grand honneur d'accepter de juger mon travail.

Merci pour votre disponibilité, vos qualités de simplicité et l'aide fournie tout au long de ma thèse.

Puisse ce travail exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET,

Je te remercie de la confiance que tu m'as faite en me proposant ce vaste sujet. Ton expérience, l'étendue de tes connaissances m'ont permis de progresser pas à pas. Ta disponibilité, tes réponses rapides, concises, pertinentes, de jour comme de nuit ont rendu ce travail agréable et facile. Dans le service, j'ai pu apprécier tes qualités humaines, ta capacité de travail impressionnante et le goût à la recherche clinique que tu nous as transmis. Ton humour et ton sens de l'autodérision sont des qualités que j'apprécie. En espérant travailler encore à tes côtés et profiter de ton expérience internationale, puisse ce travail exprimer toute mon amitié et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Abderrahim OUSSALAH,

Je te suis éternellement reconnaissant de l'ensemble des conseils et connaissances que tu m'as transmis. Merci pour ta passion pour les statistiques. Nous avons formé un binôme soudé et complémentaire. Je te souhaite ainsi qu'à toute ta famille, l'épanouissement personnel et professionnel que vous méritez. Que notre amitié dure.

A Monsieur le Docteur Jean-Louis MOUGENEL,

Cher « Maître », je vous remercie pour votre disponibilité et votre patience dans l'apprentissage de l'endoscopie digestive. J'ai pu apprécier la grandeur de vos connaissances, de votre humanité et de votre humour.

A Monsieur le Docteur Simon ZIRABE,

J'ai apprécié apprendre l'exercice de la gastroentérologie avec philosophie à vos côtés. Vos qualités humaines sont nombreuses.

A Monsieur le Docteur Marc REVILLE,

Dans votre service, je vous remercie de m'avoir proposé une formation complète dans les différentes sous-spécialités qui composent l'hépatogastroentérologie. J'ai pu apprécier votre justesse et votre rigueur au travail. Merci de m'avoir accueilli pendant ce semestre avec simplicité.

A Madame le Docteur Laurence CHONE,

J'ai pu apprécier l'importance de vos qualités humaines et professionnelles. L'étendue de vos connaissances est grande, en particulier dans le domaine de la cancérologie, je vous remercie de nous les avoir transmises avec justesse lors de vos visites.

A Madame le Docteur Hélène BARRAUD,

Merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés. Travailler à tes côtés a été un grand plaisir.

A Monsieur le Docteur Hervé HUDZIAK,

Dans le service, j'ai pu apprécier tes qualités de synthèse et de rigueur dans l'exercice de la médecine. Je t'en remercie.

A Monsieur le Docteur Abdelbasset NANI,

J'ai admiré ta patience, ta gentillesse et ta réserve. Merci pour l'ensemble des connaissances en Hépatologie que tu nous as transmises. Puisse ce travail exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le Docteur Cécile LACLOTTE,

Je t'ai toujours connue en tant que « chef ». Merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés professionnels et personnels. Je te souhaite ainsi qu'à toute ta nouvelle famille un bon début dans le Sud-ouest de la France.

A Madame le Docteur Frédérique BECK,

Merci pour ta gentillesse, tes capacités humaines et de travail. L'étendue de tes connaissances est grande.

A tous nos aînés qui ont participé à notre formation :

Monsieur le Docteur J. WATELET,

Monsieur le Professeur J.F. CHABOT,

Monsieur le Docteur E. GOMEZ,

Monsieur le Docteur M. LEFEBVRE,

Madame le Docteur L. TOURNIER-RANGEARD,

Madame le Docteur M. DEBLOCK,

Mesdames et Messieurs les Oncologues, Centre Alexis Vautrin.

A NADIA,

Tu es partie trop vite. Ton sens de l'empathie, ton dévouement auprès des patients, ta conscience professionnelle faisaient de toi un excellent médecin mais fragile. Ton humour chaleureux, ton rire communicatif dénouaient les situations les plus délicates et agrémentaient nos journées les plus difficiles. Que ton souvenir me porte tout au long de mon métier de médecin et me rappelle à l'ordre si nécessaire. Puisse ce travail exprimer toute l'admiration et le respect que j'ai pour toi.

A Isabelle et Laurence

Travailler avec vous a été un plaisir, je vous souhaite tous mes vœux de réussite professionnelle et personnelle. J'espère que nos chemins se croiseront encore.

A mes co-internes et amis,

Jean-Charles, Axelle, Anne-Agathe, Abdenour, Mouni, Laura, Claudia, Claire, Vincent, Nicolas, Nafissa, Arthur, Fabien, Ronan et Cécile.

A tout le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de Brabois,

A tout le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de l'hôpital Saint André,

A tout le personnel du service d'oncologie médicale du Centre Alexis Vautrin.

A Maman,

Je te dédie cette thèse. Merci pour ton amour, ta disponibilité et le sens des valeurs que tu nous as inculqué depuis tout petit. Merci de ton soutien et de ton aide dans nos choix personnels et professionnels. Ton courage dans les épreuves nous a renforcés. J'espère que tu es fière, là haut, du parcours de tes trois enfants. Veille sur nous et ta nouvelle famille qui s'agrandit. Tu nous manques.

A Sophie,

Reçois tout mon amour. A tes côtés, la vie vaut la peine d'être vécue. Merci de m'avoir fait le plus beau cadeau. Je t'aime.

A Timothée,

Tu es encore tout petit mais tu prends une place importante dans mon cœur. Je te souhaite une vie heureuse et pleine de surprises. Nous veillerons chaque jour à réaliser tes rêves.

A Papa,

Ta gentillesse et ta bienveillance nous ont aidés à nous épanouir. Je te remercie éternellement de toute l'aide précieuse que tu continues à nous donner chaque jour. Trouve ici l'expression de l'admiration que je te porte.

A ma sœur Chrystelle,

Merci de ta gentillesse quotidienne. Ton amour est sans limite. Tu es une épaule solide sur laquelle on peut s'appuyer dans toutes les circonstances. Je te souhaite ainsi qu'à Thomas tout le bonheur que vous méritez.

A mon frère Nicolas,

Je suis fier de ton parcours. Merci de ta bonne humeur communicative en toute circonstance.

Je te souhaite ainsi qu'à Virginie une vie heureuse pleine de voyages.

A mes grands-parents,

De là haut, trouvez ici l'expression de l'affection que je vous porte.

A mes amis de Beaune, Dijon et Nancy,

Toujours présents dans les bons moments et dans les coups durs. Vous prenez une place fondamentale.

A Loïc et Fred.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

PLAN

1. Introduction.....	21
2. Rappels.....	22
2.1. Prévalence des hépatites B et C au cours des MICI.....	22
2.2. Réactivation virales B, C et traitements immunosuppresseurs...25	
2.2.1. Corticothérapie.....	27
2.2.2. Analogues des bases puriques (Azathioprine-6-Mercaptopurine)...	28
2.2.3. Méthotrexate.....	29
2.2.4. Ciclosporine.....	30
2.2.5. Anti-TNF α	31
3. Etude.....	35
3.1. Objectifs.....	35
3.2. Méthodes.....	35
3.2.1. Critères d'inclusion.....	35
3.2.2. Patients.....	35
3.2.3. Marqueurs de l'infection virale B et C.....	36
3.2.4. Terminologie.....	36
3.2.5 Analyse statistique.....	36
3.3 Résultats.....	37
3.3.1. Caractéristiques de la population d'étude.....	37
3.3.2. Prévalence des marqueurs viraux.....	39
3.3.2.1. VHB.....	40
3.3.2.2. VHC.....	41
3.3.3. Vaccination anti-VHB et facteurs de risque de non vaccination.....	41

3.3.4. Risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs.....	42
3.3.4.1. VHB.....	42
3.3.4.2. VHC.....	43
3.4. Discussion.....	44
4. Recommandations pour la pratique.....	49
4.1. Doit-on dépister ?.....	49
4.2. Situations cliniques.....	49
4.2.1. VHB.....	49
4.2.1.1. Patients séronégatifs.....	49
4.2.1.2. Patients AgHBs +.....	50
4.2.1.3. Patients AgHBs -.....	50
4.2.1.4. Hépatite B aigüe acquise sous immunosuppresseurs.....	51
4.2.2. VHC.....	52
4.2.2.1. Patients séronégatifs.....	52
4.2.2.2. Infection chronique (Ac anti-VHC+, ARN VHC+).....	52
4.2.2.3. Infection aigüe.....	52
5. Conclusion.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	54
ANNEXES.....	70
- Maladies inflammatoires chroniques intestinales et hépatites B et C. Gastroenterol Clin Biol 2009. (sous presse).....	71
- Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for non-vaccination in inflammatory bowel disease patients in the North-East of France. Inflamm Bowel Dis. (soumis).....	111

Introduction

Les hépatites B et C représentent un enjeu mondial de santé publique du fait d'une prévalence importante, d'une évolution chronique et de l'existence de traitements efficaces mais coûteux. Une enquête transversale menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)¹ en 2004 a permis d'estimer leurs prévalences en France. Celles des anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) et de l'antigène HBs (AgHBs) étaient superposables à celles de 1994¹. La proportion d'anticorps anti-VHC était de 0,84 % soit 367 055 personnes. Parmi elles, 65 % étaient ARN-VHC positives, 221 386 individus étant donc potentiellement porteurs d'une hépatite C chronique sur l'ensemble de notre territoire. La prévalence de l'antigène HBs était quant à elle de 0,65 % correspondant à 280 821 personnes. Les pratiques sexuelles à risque, la toxicomanie et les transfusions sanguines avant 1991² sont clairement identifiées comme des facteurs de risque. En revanche le risque nosocomial, bien que reconnu, est plus difficile à évaluer. Certaines études se sont par exemple intéressées au risque lié aux gestes endoscopiques avec biopsies³. Les patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sont sujets à des hospitalisations répétées et à la pratique d'actes invasifs (endoscopie ou chirurgie). Ces patients pourraient donc être à risque de contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VHC.

Les immunosuppresseurs ont un rôle clé dans l'arsenal thérapeutique des MICI. Des réactivations virales ont été décrites sous traitements immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou les molécules anti-TNF α ⁴⁻⁶. Ce risque est surtout présent pour le VHB, avec la survenue de cas mortels⁷. Pour le VHC, des cas de cytolyses hépatiques ont été décrits sous corticoïdes⁸ et molécules anti-TNF α ⁹ sans retentissement clinique. Ces situations cliniques ont fait l'objet d'une conférence de consensus publiée par l'ECCO¹⁰ qui préconise une vaccination systématique de tous les patients.

Nous verrons dans un premier temps quelles sont les données disponibles dans la littérature sur la prévalence de ces infections virales et la couverture vaccinale chez les sujets atteints de MICI, puis nous ferons le point sur l'ensemble des cas rapportés des réactivations virales sous immunosuppresseurs. Dans un second temps, nous détaillerons l'étude réalisée sur 315 patients porteurs d'une MICI dans le nord-est de la France. Les objectifs étaient d'évaluer la prévalence des hépatites B et C, les facteurs de risque de non vaccination et le risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs. Finalement, nous verrons quelles sont les recommandations émanant des sociétés savantes sur la prise en charge de ces situations cliniques.

2. Rappels

2.1. Prévalence des hépatites B et C au cours des MICI

Peu d'études se sont intéressées à la prévalence des hépatites au cours des MICI (Tableau 1). L'essor des molécules anti-TNF à la fin des années 1990 a souligné l'importance de connaître le statut virologique afin de prévenir une éventuelle réactivation qui peut-être fatale. Dans ce contexte, Longo *et al.*¹¹ en France et Biancone *et al.*¹² en Italie ont réalisé des enquêtes épidémiologiques de prévalence dans leurs populations de sujets atteints de MICI. Ces études ont inclus respectivement 117 et 332 patients aux caractéristiques cliniques similaires, avec un âge moyen de 41 ans et une durée d'évolution de la maladie de 8,2 ans^{11, 12}. Elles se sont déroulées respectivement de janvier 1998 à septembre 1998 et de juin 1997 à mars 1999^{11, 12}. L'équipe Française¹¹ s'est uniquement attachée à la recherche des anticorps anti-hépatite C par un test Elisa de 3^e génération. La prévalence des anticorps anti-VHC était de 5,98 % (7/117), soit supérieure à leur population de référence composée par des assurés sociaux volontaires (1,15 %)¹³. En analyse multivariée, seule la transfusion sanguine était un facteur de risque indépendant significativement associé à une augmentation de la prévalence

des Ac anti-VHC. Les antécédents chirurgicaux, le nombre de coloscopies ainsi que la classe d'immunosuppresseur n'étaient pas des facteurs de risque de transmission virale C¹¹.

Tableau 1 : Prévalences des marqueurs du VHB et du VHC au cours des MICI

Etudes	Type de MICI	Nombre de patients	Moyenne d'âge (années)	AgHBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBc (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HCV (%) MICI/groupe contrôle
Longo et al. ¹¹ 2000	MC	117	41 ± 16	-	-	-	5,98/1,15
	RCH						
Biancone et al. ¹² 2001	MC	332	41 ± 15	2,1/2,1	14,4/7,7	10,9/5,1	7,4/5,1
	RCH	162		0,64/2,1	15,8/7,7	11,5/5,1	0,6/5,1
Esteve et al. ⁵ 2004	MC	80	38,2	3,7/-	-	-	1,2/-
Bargiggia et al. ¹⁴ 2005	MC	302	38	-	-	-	6,2/-
	RCH	211	39	-	-	-	10,9/-
Loras et al. ¹⁵ 2009	MC	1128	44,1	0,6/1,7	17	7,1/10,6	2,3/2,6
	RCH	928		0,8/1,7	14,9	8/10,6	1,3/2,6

L'étude multicentrique de Biancone¹² s'est intéressée à la recherche des marqueurs viraux des hépatites B et C. Leur population d'étude comprenait 332 patients atteints de maladie de Crohn (MC) et 162 sujets avec une rectocolite hémorragique (RCH). Une sérologie positive pour l'hépatite B ou C était retrouvée chez 24,7 % des sujets avec une MC. La proportion de patients porteurs d'Ac anti-VHC n'était pas significativement différente entre le groupe témoin (5,1 %) et le groupe MICI (7,4 %). En revanche dans le sous groupe de patients âgés de moins de 50 ans, il était noté une prévalence des Ac anti-VHC plus importante dans le groupe MICI (6,8 %) par rapport au groupe témoin (1,9 % ; p=0,01.) Cette différence s'expliquait par une proportion importante de patients opérés précocement dans leur vie du fait de la maladie elle-même dans 44 % des cas ; 54,2 % des patients Ac anti-VHC positifs étaient virémiques¹². Leur population de sujets avec une RCH n'était pas à

risque de VHC. La prévalence des Ac anti-HBc était plus grande chez les patients porteurs de MC (10,9 %, $p=0.016$) et de RCH (11,5 %, $p=0,02$) par rapport au groupe contrôle (5,1 %). La prévalence de l'AgHBs était superposable entre le groupe MC (7/332) et le groupe témoin (8/374)¹². Dans ces deux études réalisées à la fin des années 1990, les MICI sont considérées comme une population à risque d'hépatite B et C. Les deux principaux facteurs de risque étaient une transfusion sanguine et une chirurgie, suggérant l'existence d'une transmission nosocomiale. Une étude italienne menée à la fin des années 1990 testant l'efficacité et la tolérance de l'interféron- α chez les sujets atteints de MICI retrouvait quant à elle une prévalence élevée des Ac anti-VHC à 8 % ; la moitié de leurs patients étaient virémiques¹⁴.

Une étude espagnole prospective, multicentrique s'est intéressée de janvier 2000 à juillet 2003 au risque de réactivation virale B et C sous anti-TNF α chez les sujets atteints de MICI⁵. Sur 80 malades, la prévalence des marqueurs sérologiques des hépatites était faible, avec 7,5 % de positivité pour le VHB et de 1,2 % pour le VHC.

Récemment, une étude espagnole multicentrique transversale de prévalence comprenant 2076 patients porteurs de MICI a été réalisée¹⁵. Une sérologie positive pour l'hépatite B ou C était constatée dans 9,7 % des cas. Le portage de l'AgHBs était de 0,6 % et de 0,8 % pour respectivement la MC et la RCH. Le portage de l'Ac anti-VHC était de 2,3 % et de 1,3 % pour respectivement la MC et la RCH¹⁵. En Espagne, on note une prévalence intermédiaire pour les hépatites B et C (AgHBs 0,9-1,7 % et anti-HCV 1-2.6 %). Les auteurs concluaient que les prévalences des hépatites B et C chez les MICI étaient similaires voire plus basses que dans la population générale. Ces résultats s'expliquent pour le VHB, par une diminution du portage chronique de l'Ag HBs depuis la généralisation de la vaccination en Espagne et par une faible prévalence des comportements à risque liés au sexe et à l'usage à risque de drogues dans leur population de MICI¹⁵. Pour le VHC, le risque transfusionnel n'était plus significatif après 1991. En analyse univariée, une relation était

retrouvée entre le nombre de procédures invasives, la sévérité de la maladie (nombre d'hospitalisations, utilisation d'immunosuppresseurs) et la prévalence des hépatites B et C, suggérant une transmission nosocomiale. Toutefois devant des prévalences globales faibles chez les patients atteints de MICI en comparaison à la population générale, les auteurs s'accordaient sur l'existence de mesures préventives efficaces dans les hôpitaux espagnols¹⁵. Finalement une vaccination efficace contre le VHB couvrirait seulement 12% de la population de patients avec MICI, amenant les auteurs à insister sur l'importance d'intensifier le programme de vaccination chez ces patients.

Contrairement aux premières études menées en 2000 qui retrouvaient des sérologies positives pour l'hépatite B ou C allant jusqu'à 24 % dans leur population de MICI, l'étude la plus large et la plus récente menée par une équipe espagnole retrouvait des prévalences égales à la population générale¹⁵. La sécurisation des dons sanguins, la généralisation de la vaccination, les progrès du dépistage et la lutte contre les infections nosocomiales expliquent en partie ces résultats. Actuellement, les sujets atteints de MICI ne semblent donc pas représenter une population à risque d'hépatites.

2.2. Réactivation virales B, C et traitements immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs ont une place centrale dans l'arsenal thérapeutique des MICI. Le prescripteur est souvent prudent dans leur usage en cas d'hépatite virale associée. Toutefois, il faut noter que même si de nombreux cas isolés de réactivations virales ont été rapportés freinant l'utilisation des immunosuppresseurs chez ces patients, les conclusions tirées de ces observations restent contradictoires^{4, 5, 16, 17}. De nombreuses spécialités se sont impliquées sur ce sujet, en particulier les rhumatologues et les dermatologues, mais aussi les onco-hématologues, avec l'utilisation de chimiothérapies aplasiantes et les équipes de transplantation. Les études expérimentales et cliniques ont montré que l'immunité à médiation

cellulaire T est impliquée dans la physiopathologie des infections à virus B et C¹⁸. Les immunosuppresseurs, en modifiant la réaction immunitaire T, pourraient donc réduire la cytolysé hépatique et la clairance virale immunomédiées.

On distingue deux phases dans la survenue d'une réactivation virale sous immunosuppresseurs¹⁹: a) après l'introduction du traitement, on note une ascension de la virémie associée à une diminution de la cytolysé et des lésions hépatiques immunomédiées ; b) puis, à l'arrêt du traitement, il existe un rebond immunitaire avec destruction des hépatocytes infectés et chute de la charge virale (Figure 1). Ainsi, plusieurs cas de guérison d'hépatites ont été décrits à l'arrêt du traitement immunosuppresseur²⁰. Par ailleurs, plus l'immunosuppression est forte et plus le rebond immunitaire sera important, avec des conséquences cliniques et biologiques plus délétères.

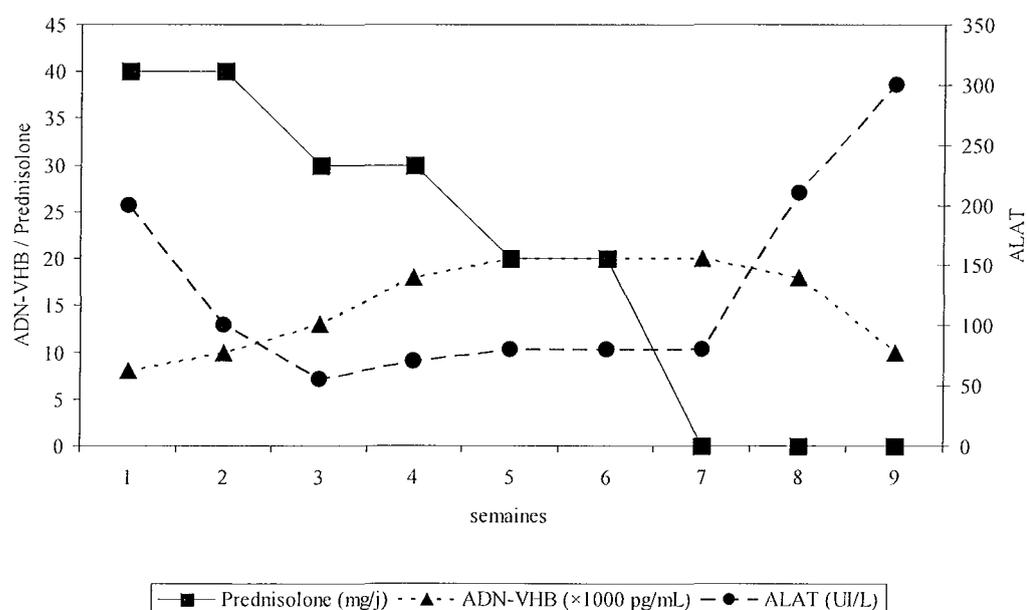


Figure 1 : Evolution de l'alanine aminotransférases (ALT) et de l'ADN du VHB chez un patient durant et après un sevrage en corticoïdes (prednisolone). D'après Liaw *et al.*¹⁹

Le délai de la réactivation semble être compris entre un et trois mois, correspondant à la restauration immunitaire. Ces réactivations sont généralement bien tolérées. En revanche, de sérieux cas de détérioration de la fonction hépatique ont été décrits chez des patients avec une fibrose hépatique²¹. Pour l'hépatite B, des études cliniques ont démontré l'intérêt d'un traitement préventif par lamivudine pour réduire le risque de réactivation, la sévérité du rebond immunologique et la mortalité²²⁻²⁴.

2.2.1. Corticothérapie

► VHB

Dès le début des années 1980, l'usage des corticoïdes a été incriminé dans la surexpression virale B et de l'antigène HBc au niveau du foie²⁵. Ce phénomène s'explique in vivo par une diminution de l'activité des lymphocytes T et par conséquent une diminution de la cytolysse hépatique et donc de la clairance virale. *In vitro*, Tur-Kaspa *et al.* ont décrit l'existence du *Glucocorticosteroid Responsive Element* situé dans le génome du VHB, permettant la surexpression virale²⁶. A l'arrêt ou à la décroissance de la corticothérapie, il apparaît un rebond immunitaire avec lyse des cellules infectées²⁷.

Aucune étude prospective n'a étudié les effets des corticoïdes chez les sujets atteints de MICI. Des réactivations virales, parfois fatales, ont été décrites principalement dans le cadre d'hémopathies malignes incluant des protocoles de chimiothérapie comportant des corticoïdes²⁸⁻³⁰. Parmi les facteurs prédictifs de réactivation, il était retenu l'utilisation de corticoïdes, la présence de l'Ag HBs, une charge virale pré-thérapeutique importante, le sexe masculin et l'âge jeune^{24, 31}. Ce risque est difficilement évaluable, allant de 20 % à 48 % et associé à une mortalité de 7 à 41 % selon les études^{32, 33}. D'autres cas sont survenus dans le cadre de maladies chroniques inflammatoires bénignes telles la polyarthrite rhumatoïde³⁴, le pemphigus vulgaire et la dermatomyosite³⁵. La sévérité de la réactivation dépend pour une

grande partie de l'existence préalable d'une hépatopathie sous-jacente³⁶. En cas de doute une ponction biopsie hépatique pourra être discutée.

► VHC

Aucune étude prospective n'a été réalisée afin d'étudier l'effet des corticoïdes sur l'histoire naturelle du VHC chez les sujets atteints de MCI. Quelques études ont démontré que l'administration de corticoïdes augmentait la charge virale et diminuait l'activité sérique des transaminases. A l'arrêt, il apparaissait un rebond immunitaire avec majoration de la cytolysse hépatique sans traduction clinique⁸. Les données disponibles sur la récurrence au niveau du greffon après transplantation hépatique suggèrent l'intérêt d'une décroissance lente de la corticothérapie afin de limiter la récurrence précoce liée au VHC et le risque d'hépatite fibrosante cholestatique^{37, 38}.

Des hépatites aiguës sévères liées au VHC ont été décrites chez des patients soumis à une forte immunosuppression lors de polychimiothérapies pour hémopathies malignes³⁹. Toutefois, un stade d'insuffisance hépatocellulaire sévère était rarement observé. Biancone *et al.* rapportent une série de 8 patients avec une MC porteurs d'hépatites B et C dont la poursuite du traitement immunosuppresseur n'a pas influencé l'histoire naturelle de l'hépatite C. En revanche pour un patient, à l'arrêt de la corticothérapie, il était noté une réactivation virale C avec une cytolysse à dix fois la normale.

2.2.2. Analogues des bases puriques (Azathioprine-6-Mercaptopurine)

► VHB

En plus de son effet immunosuppresseur, l'azathioprine semble favoriser *in vitro* la réplication virale B⁴⁰. Aucune étude prospective n'a évalué l'histoire naturelle du VHB sous azathioprine dans une population de MCI. Dans une étude monocentrique prospective, David-Neto *et al.* ont confirmé les effets délétères de l'azathioprine dans une population de

greffés rénaux atteints d'hépatites virales. A l'arrêt de ce traitement immunosuppresseur, on notait une diminution de la cytolysé hépatique, de la progression de la maladie chronique hépatique et de la mortalité secondaire à la cirrhose et aux infections^{41, 42}. Enfin, une toxicité hépatique directe de l'azathioprine peut survenir mais dans ce cas, il faut toujours penser à éliminer une hépatite virale sous jacente⁴³.

► VHC

In vitro, l'azathioprine inhibe la réplication virale des flaviviridae dont fait partie le VHC⁴⁴. Une étude rétrospective réalisée chez des patients transplantés hépatiques sous azathioprine, atteints d'hépatites C, retrouvait un bénéfice de cet immunosuppresseur en termes de diminution de l'activité histologique et de la progression du VHC sur le greffon⁴⁵. Les études réalisées chez les transplantés rénaux conduisent aux mêmes conclusions⁴⁶.

2.2.3. Méthotrexate

Dans les années 1970-1980, plusieurs cas de cirrhose induite par le méthotrexate ont été décrits incitant les sociétés savantes à proposer à l'époque une ponction biopsie hépatique pour des doses cumulées supérieures à 1500 mg. Actuellement, le méthotrexate semble intervenir dans la progression de la fibrose comme un cofacteur associé à une consommation d'alcool excessive ou un syndrome dysmétabolique⁴⁷. Les recommandations de l'ECCO préconisent ainsi une surveillance des transaminases sans recours à la biopsie hépatique de façon systématique⁴⁸.

► VHB

A faible dose, il entraînerait une diminution de la réponse immunitaire sans toutefois d'action directe connue sur la réplication virale. Aucune étude prospective n'a été réalisée au cours des MICI. Plusieurs cas de réactivations ont été rapportés, parfois fatals, pendant et à l'arrêt du méthotrexate en rhumatologie⁷ et en hématologie⁴⁹.

► VHC

Une fois de plus, en extrapolant les données provenant de séries de malades d'hépatite C et atteints de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate ne semblerait pas jouer sur l'histoire naturelle du VHC³⁴. Une première série rétrospective retrouvait chez sept patients sous méthotrexate, l'absence de réactivation pour six d'entre eux et dans un cas, une réactivation sans traduction clinique, d'évolution favorable sous ribavirine⁵⁰. Enfin, trois patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate depuis plus de six mois, ont bénéficié d'une biopsie de foie ne retrouvant pas de fibrose ni d'argument pour une cirrhose⁵¹.

2.2.4. Ciclosporine

► VHB

Utilisée depuis la fin des années 1980 dans les MICI, la ciclosporine est un puissant immunosuppresseur prescrit en association dans les colites aiguës graves corticorésistantes⁵². *In vitro*, elle semblerait inhiber la réplication virale B⁵³. A l'inverse, *in vivo*, les études disponibles chez les transplantés rénaux porteurs de l'Ag HBs, retrouvent une progression plus rapide de la fibrose allant au stade de cirrhose dans 15 % des cas en cas de prise de ciclosporine⁵⁴. Des cas d'hépatites fulminantes fatales ont même été décrits⁵⁵.

► VHC

In vitro, la ciclosporine diminuerait la réplication du génome ainsi que l'expression des protéines virales C en plus de son rôle immunosuppresseur⁵⁶. Cette inhibition passerait par la voie des ciclophilines qui représente une nouvelle cible thérapeutique chez ces patients^{57, 58}. Aucune étude prospective n'a été réalisée dans une population de MICI pour évaluer l'histoire naturelle du VHC. En 2006, une étude multicentrique, prospective de 66 patients greffés hépatiques pour VHC en récurrence, comparait l'influence du traitement immunosuppresseur sur la charge virale et le score histologique de fibrose. Ces deux paramètres n'étaient pas significativement modifiés par la ciclosporine⁵⁹. En rhumatologie,

certains auteurs préconisent l'utilisation de la ciclosporine chez les patients porteurs de maladies auto-immunes et d'hépatite C dans le sens où celle-ci semble efficace et sans risque de réactivation⁶⁰.

2.2.5. Anti-TNF α

Les molécules anti-TNF α ont principalement été accusées d'augmenter le risque de complications infectieuses sévères, en particulier les infections à germes intracellulaires dont *Mycobacterium tuberculosis*⁶¹.

► VHB

In vitro et dans les modèles animaux, le TNF α favoriserait l'élimination et le contrôle de la réplication virale B⁶². Ce phénomène serait dépendant d'une part de la quantité de TNF α et d'autre part de la balance avec l'interféron- α ⁶³. Ainsi, le blocage du TNF α pourrait théoriquement stimuler la réplication virale et par conséquent aggraver la maladie hépatique. L'effet des molécules anti-TNF α sur l'histoire naturelle du VHB n'a pas été étudié prospectivement dans une population de MICI. Une quinzaine de cas de réactivation, parfois fatale, ont été décrits chez des porteurs de l'AgHBs dans des populations de MICI, de rhumatologie et de dermatologie (Tableau 2). Les molécules disponibles en rhumatologie comprennent l'infliximab, l'adalimumab ainsi que l'éta nercept. Actuellement, aucun cas de réactivation n'a été rapporté avec l'utilisation d'adalimumab en monothérapie. La réactivation aurait lieu en moyenne 2 à 3 mois après l'arrêt de l'infliximab⁵ et généralement après la troisième perfusion⁶³. Ces réactivations se produisent à faible dose, dès 3 mg/kg. Dans la littérature, l'éta nercept semble induire moins de réactivation virale par rapport à l'infliximab. Cette différence s'expliquerait par leurs différences pharmacologiques et biochimiques, l'éta nercept ne se liant qu'au récepteur soluble du TNF α ⁶³. Ceci mérite toutefois confirmation.

Tableau 2 : Réactivation virale B et traitement par anti-TNF α

Etudes	Patients	Age/sexe	Immunosuppresseurs	Durée traitement par Anti-TNF	Résultats
Ostuni <i>et al.</i> ⁶⁴ 2003	1 PR	49/H	IFX, MTX	16 mois	Hépatite Aigue secondaire à une réactivation du VHB, évolution favorable sous Lamivudine
Michel <i>et al.</i> ⁶⁵ 2003	1 maladie de Still	28/F	IFX	2 perfusions	2 semaines après la deuxième perfusion, hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique
Esteve <i>et al.</i> ⁵ 2004	3 MC	34/H, 38/H, 26/H	IFX, IFX/AZA, IFX/AZA	3-5 perfusions	2 cas de réactivation du VHB à l'arrêt de l'IFX (2 à 3 mois après la dernière perfusion) avec 1 mort par rupture de varice
Ontankitan <i>et al.</i> ⁶⁶ 2004	1 SPA	32/H	IFX	1 an	Sous lamivudine, pas de réactivation
Del Valle Garcia-Sanchez <i>et al.</i> ⁶⁷ 2004	1 MC	40/F	IFX	6 perfusions	Diminution de la cytolysé hépatique mais poursuite de la répléation virale malgré l'introduction de la lamivudine
Wending <i>et al.</i> ⁶⁸ 2005	1 SPA	35/F	IFX/MTX	3 perfusions	Normalisation du bilan hépatique après traitement par lamivudine
Ueno <i>et al.</i> ⁶⁹ 2005	1 MC	28/F	IFX	1 perfusion	Cytolysé à 2N avec retour spontanée à la normale. Persistance de l'ADN viral dans le sang
Anelli <i>et al.</i> ⁷⁰ 2005	1 PR	36/F	IFX	> 2 perfusions	Clairance de l'ADN du VHB dans le sang, avec paradoxalement une majoration de la cytolysé hépatique
Millonig <i>et al.</i> ⁷¹ 2006	1 MC	50/H	IFX/AZA	3 perfusions	1 mois après la 3ème perfusion, réactivation du VHB sous la forme d'une hépatite subfulminante. Evolution favorable sous lamivudine
Roux <i>et al.</i> ⁷² 2006	1 SPA	49/H	IFX	7 mois	Prophylaxie par lamivudine, pas de réactivation virale
	2PR	54/H	ETA/MTX puis ADA/MTX	11 mois puis 10 mois	Prophylaxie par lamivudine dès l'introduction de l'anti-TNF, pas d'anomalie du bilan hépatocellulaire
		53/H	ETA	26 mois	Introduction de la lamivudine 20 mois après début de l'ETA, diminution de la charge virale B
Colbert <i>et al.</i> ¹ 2007	1 MC	54/H	IFX/AZA/Prednisone	2 ans	Apparition d'une hépatite aigue, arrêt de l'AZA, de l'IFX et début d'un traitement par lamivudine. Après 1 mois, décès par hépatite fulminante
Madonia <i>et al.</i> ⁷³ 2007	1 MC	41/F	IFX/Prednisone	6 perfusions	1 mois après dernière perfusion, tableau d'hépatite cytolytique avec ADN VHB +. Introduction de lamivudine. 10 mois après l'épisode, séroconversion anti-HBs
Montiel <i>et al.</i> ⁷⁴ 2008	1 SPA	73/H	ETA/Prednisone	14 mois	Réactivation après 14 mois d'ETA d'évolution favorable sous lamivudine. Pas de nouvelle réactivation après réintroduction de l'ETA sous
Ojira <i>et al.</i> ⁷⁵ 2008	1 MC	43/F	IFX/6-MP	4 perfusions	Répléation virale B et cytolysé hépatique. Evolution favorable à l'arrêt de l'IFX et début de la lamivudine. Réintroduction de l'IFX sous couvert de lamivudine, pas de récédive.
Caroll <i>et al.</i> ⁶³ 2008	1 PR	73/H	ETA	5 mois	Répléation virale et F2 à la PBF, introduction de lamivudine permettant une chute de la charge virale

PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SPA : Spondylarthrite Ankylosante ; MTX : Méthotrexate ; IFX : Infliximab ; MC : Maladie de Crohn ; AZA : Azathioprine ; ETA : Etanercept ; ADA : Adalimumab ; 6-MP : 6-Mercaptopurine ; PBF : Ponction Biopsie Hépatique ; H : Homme ; F : Femme

Des cas de réactivation ont été décrits chez des porteurs occultes du VHB avec comme profil sérologique un AgHBs négatif et un Ac anti-HBc positif⁷³. Dans ces cas, la biopsie

hépatique à la recherche de l'ADN viral, serait l'examen le plus sensible pour évaluer le risque mais non réalisable en routine. L'examen proposé doit donc être la recherche d'ADN viral par technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ultrasensible en temps réel sur sérum malgré un manque de sensibilité et de spécificité⁷⁶. En s'appuyant sur l'expérience des onco-hématologues, plusieurs cas de réactivation sous anti-TNF α ont été traités avec succès par la lamivudine (un inhibiteur nucléosidique)^{5, 72}.

► VHC

Le TNF α joue un rôle clé dans le processus inflammatoire lié au VHC. Son taux serait significativement corrélé à la sévérité biologique et histologique de la maladie mais non à la réplication virale⁷⁷. Il interviendrait dans la résistance au traitement par l'interféron α ⁷⁸. Ainsi, les molécules anti-TNF α auraient un rôle théoriquement bénéfique sur l'histoire naturelle du VHC. Une étude de phase 2 contrôlée, randomisée, en double aveugle s'est intéressée à l'intérêt de l'éta nercept en adjuvant chez des patients naïfs porteurs d'une hépatite chronique C recevant une bithérapie par interféron- α et ribavirine⁷⁹. A 24 mois, l'ARN du VHC était indétectable chez 63 % des patients du groupe éta nercept comparé à 32 % dans le groupe contrôle ($p=0,04$). De plus la survenue d'effets secondaires était moins importante dans le groupe éta nercept renforçant sa sécurité d'utilisation dans le cadre de l'hépatite chronique C.

Plusieurs autres cas et séries de patients traités par l'éta nercept ou d'autres molécules anti-TNF confirment l'absence de survenue d'hépatite aiguë grave en cas d'hépatite chronique C associée (Tableau 3). Une des principales limites de ces études est l'absence de biopsies en pré- et post-traitement. En effet, l'absence d'élévation des transaminases ou de la charge virale C n'exclut pas la survenue de lésions histologiques sévères⁸⁰. Dans ce contexte le clinicien pourra s'aider des marqueurs non invasifs comme bilan initial et de suivi.

La classe thérapeutique des anti-TNF α , comme la majorité des immunosuppresseurs, n'a pas de toxicité directe connue au niveau hépatique. Toutefois, il est précisé dans leur

résumé des caractéristiques du produit (RCP), la possibilité de survenue d'une cytolysé hépatique qui au-delà de cinq fois la normale doit nécessiter un arrêt du traitement.

Au vu de ces données, il apparaît que le risque et la gravité de la réactivation virale sous immunosuppresseurs sont majeurs pour le VHB avec possibilité de survenue de cas mortels. Concernant le VHC, seuls quelques cas de cytolysé hépatique ont été décrits sous immunosuppresseurs sans traduction clinique.

Tableau 3 : Cas rapportés de patients porteurs chroniques du VHC mis sous anti-TNF α

Etudes	Patients	Age (année)/sexe	Immunosuppresseurs	Durée de traitement par IFX	Résultats
Campbell <i>et al.</i> ⁸¹ 2001	1 MC	39/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique, pas de réactivation virale
Peterson <i>et al.</i> ⁸² 2003	24 PR	NR	IFX ou ETA	≥ 1 mois	Stabilité du bilan hépatique. Stabilité de la charge virale, dans un cas, ARN indétectable 1 mois après le début de l'ETA
Holtmann <i>et al.</i> ⁸³ 2003	2 MC	26/F	IFX/AZA	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
		32/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
Parke <i>et al.</i> 2004	5 PR	Age moyen : 47,2 ± 3,77 ans 2F et 3H	IFX/ETA	8 ± 4,4 mois (IFX) 18 ± 9,3 mois (ETA)	Stabilité du bilan hépatique pendant le traitement. Diminution de la réplication virale chez un patient à l'arrêt du traitement
Oniankitan <i>et al.</i> ⁸⁴ 2004	1 PR	66/F	IFX/MTX	≥ 4 perfusions	Stabilité de la charge virale
Magliocco <i>et al.</i> ⁸⁵ 2004	3 Pso + RPso	51/H, 54/H, 52/H	ETA	≥ 3 mois	Stabilité du bilan hépatique
Roux <i>et al.</i> ²² 2006	3 PR	49/F, 50/F, 63/F	ETA/ADA/MTX, ETA/MTX, ETA	≥ 6 mois	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
De Simone <i>et al.</i> ⁸⁶ 2006	2 Pso	43/H, 62/H	ETA	≥ 1 an	Pas d'effet sur le bilan hépatique et la charge virale
Rokhsar <i>et al.</i> ⁸⁷ 2006	1 Pso + RPso	53/H	ETA/MTX	≥ 1 an	Stabilité de la charge virale
Cecchi <i>et al.</i> ⁸⁸ 2006	1 Pso	45/H	ETA	1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Aslanidis <i>et al.</i> ⁸⁹ 2007	1 SPA, 1 RPso	41/H, 47/F	IFX, IFX puis ADA	≥ 1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Marotte <i>et al.</i> ⁹⁰ 2007	9 patients avec manifestations rhumatologiques	Age moyen : 57 ans/ 1H et 8F	ETA	3 mois	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Cansu <i>et al.</i> ⁹¹ 2008	3 PR	55/F, 62/F, 58/F	ETA, ETA, ETA/MTX	≥ 21 mois	Stabilité des transaminases, augmentation de la réplication virale chez 2 patients à un seuil non significatif
Ferri <i>et al.</i> ⁹ 2008	31 PR	59 ± 13 ans/23F et 8H	11 IFX/ 17 ETA/ 3 ADA	≥ 3 mois	Persistance d'ALAT élevées entraînant 1 arrêt. Augmentation significative (≥2Log) dans 4 cas. Stabilité du bilan hépatique pour le reste

PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SPA : Spondylarthrite Ankylosante ; MTX : Méthotrexate ; IFX : Infliximab ; ETA : Etanercept ; MC : Maladie de Crohn ; AZA : Azathioprine ; PSO : Psoriasis ; RPso : Rhumatisme Psoriasique ; H : Homme ; F : Femme ; NR : Non Renseigné.

3. Etude

3.1. Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient : 1) d'estimer la prévalence du VHB et du VHC chez les patients atteints de MICI dans le nord-est de la France et 2) de rechercher des facteurs de risque de non vaccination pour le VHB.

3.2. Méthodes

3.2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients porteurs d'une MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) vus consécutivement en consultation ou en hospitalisation entre juin 2005 et mai 2009 dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy (Pr Bigard) étaient éligibles. Après signature d'un consentement écrit, un bilan biologique comprenait systématiquement les sérologies virales B et C. Le diagnostic de MICI reposait sur des critères cliniques, biologiques, endoscopiques et/ou radiologiques.

3.2.2. Patients

Un total de 315 patients atteints de MICI (134 hommes, 181 femmes) ont été inclus dans cette étude. Les données de 252 patients porteurs d'une MC et 63 d'une RCH ont été analysées. Les variables quantitatives étudiées comprenaient l'âge au diagnostic, la durée d'évolution de la MICI et l'âge le jour de l'inclusion. Les variables qualitatives analysées étaient le sexe, le type de la MICI, sa topographie selon la classification de Montréal⁹², l'existence d'un traitement immunosuppresseur le jour de l'inclusion. La population de référence pour la France et la région Nord-Est était celle de l'enquête épidémiologique sur la prévalence des hépatites B et C réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004¹.

3.2.3. Marqueurs de l'infection virale B et C

Les sérums des 315 patients étaient testés pour l'antigène HBs (Ag HBs), l'anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs), l'anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc) et l'anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) par dosage immunologique sur microparticules par chimiluminescence (CMIA, Architect, laboratoires Abbott, Rungis, France). En cas de positivité de l'Ag HBs, l'antigène HBe (Ag HBe) et l'anticorps anti-HBe (Ac anti-HBe) étaient recherchés par la même technique. En cas de positivité de l'Ag HBs et/ou de l'Ac anti-HBc, la quantification de l'ADN viral B était réalisée par PCR en temps réel avec un seuil de détection à 34 copies/ml (de juin 2005 à avril 2006 par M1000 puis M2000 Real Time, laboratoires Abbott, Rungis, France). Les résultats positifs pour les Ac anti-VHC ont été confirmés par recherche quantitative par PCR en temps réel de l'ARN viral C avec un seuil de détection à 12 UI/ml (de juin 2005 à avril 2006 par M1000 puis M2000 Real Time, laboratoires Abbott, Rungis, France).

3.2.4. Terminologie

Dans notre étude, l'infection virale B ancienne ou chronique était définie en accord avec les critères de l'EASL de 2008⁹³. L'infection chronique incluait les immunotolérants (positivité de l'Ag HBe, répllication virale importante, absence ou discrète cytolysse hépatique, absence ou légère activité et/ou fibrose) et les porteurs inactifs de l'Ag HBs (charge virale faible ou indétectable, absence de cytolysse). L'infection virale ancienne correspondait à la perte de l'Ag HBs et la persistance de l'Ac anti-HBc associé ou non à la présence de l'Ac anti-HBs. La vaccination efficace était définie par un taux d'Ac anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml en l'absence d'Ac anti-HBc.

3.2.5. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées par une moyenne \pm écart-type ou par une médiane et les percentiles (IQR pour Inter Quartile Range : 25 % et 75 %) en cas de variable à

distribution anormale. Les proportions sont exprimées par un pourcentage et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95%). La comparaison des moyennes a été réalisée par le test T de Student ou bien par le test U de Mann-Whitney dans le cas d'une variable de distribution anormale. La comparaison des proportions a été effectuée par le test de Fischer. Afin de rechercher des facteurs prédictifs pour un statut vaccinal positif, les variables suivantes ont été étudiées (groupe vacciné versus non vacciné) : 3 variables continues (âge à l'inclusion, âge lors du diagnostic de MICI, durée de la maladie lors de l'inclusion), et 5 variables binaires (sexe, type de la MICI (RCH versus MC) et type du traitement utilisé (azathioprine, methotrexate, anti-TNF)). Dans un second temps, les variables continues ressortant en analyse univariée ont été étudiées par la méthode ROC (Receiver Operating Characteristic) afin d'en définir les seuils significatifs en vue d'une analyse dichotomique. Dans un 3^e temps, toutes les variables significatives en analyse univariée (variables binaires et variables continues dichotomisées), ont été intégrées dans un modèle de régression logistique binaire (méthode stepwise) afin de définir les paramètres prédictifs d'un statut vaccinal positif.

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques des 315 patients avec MICI

L'âge médian de la population d'étude à l'inclusion était de 33 ans (IQR : 24-43). La durée médiane d'évolution de la MICI au moment de l'inclusion dans l'étude était de 5 ans (IQR : 2-11). Parmi les patients, 68,9 % avaient un traitement immunosuppresseur et 33,7 % avaient au moins un antécédent de chirurgie lié à la MICI (Tableau 4). L'âge médian des patients atteints d'une MC au diagnostic était de 22 ans (IQR : 18-30) pour une durée médiane

Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude.

	Maladie de Crohn (n=252)	Rectocolite hémorragique (n=63)	P-Value (MC vs RCH)
Age (ans) au diagnostic (IQR, 25-75%)	22 (18-30)	30 (25-39,75)	<0,0001
Age (ans) à l'inclusion (IQR, 25-75%)	31 (23-41,5)	37 (29,25-49,75)	0,0023
Sexe ratio (H/F) (IC 95%)	0,38 (0,32-0,44)	0,62 (0,50-0,74)	<0,0001
Durée d'évolution (ans) de la maladie à l'inclusion (IQR, 25-75%)	5 (2-13)	5 (2-9)	0,38
Antécédent de chirurgie liée à la MICI :	% (IC 95%)	% (IC 95%)	MICI (n=315) % (IC 95%)
résection iléale	21 (16-26,1)	-	-
colectomie	11,5 (7,54-15,5)	7,94 (1,07-14,8)	33,7 (28-39)
chirurgie périnéale	14,3 (9,94-18,6)	-	-
Traitement immunosuppresseur à l'inclusion :	% (IC 95%)	% (IC 95%)	MICI (n=315) % (IC 95%)
azathioprine	52 (45,8-58,2)	31,7 (19,9-43,6)	68,9 (63-74)
méthotrexate	4,8 (2,11-7,41)	15,9 (6,6-25,2)	
ciclosporine	0	0	
anti-TNF α	52,4 (46,2-58,6)	27 (15,7-38,3)	

d'évolution de la maladie à l'inclusion de 5 ans (IQR : 2-13). L'âge médian des patients atteints d'une RCH au diagnostic était de 30 ans (IQR : 24-39,5) pour une durée médiane d'évolution de la maladie à l'inclusion de 5 ans (IQR : 2-9). La population de MC était significativement plus jeune que celle de RCH ($p < 0,0001$). La répartition des patients selon la classification de Montréal est résumée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des patients selon la classification de Montréal.

Maladie de Crohn (n= 252)	
Age au diagnostic (A)	% (IC 95%)
A1 (≤ 16 ans)	14,7 (10,3-19,1)
A2 (17-40 ans)	73,4 (67,9-78,9)
A3 (≥ 40 ans)	11,9 (7,88-15,9)
Topographie (L)	% (IC 95%)
L1 (iléale)	27 (21,5-32,5)
L2 (colique)	29,4 (23,7-35)
L3 (iléocolique)	42,9 (36,7-49)
L4 (tractus gastrointestinal supérieur)	5,2 (2,41-7,91)
Phénotype (B)	% (IC 95%)
B1 (non sténosant, non pénétrant)	36,5 (30,5-42,5)
B2 (sténosant)	20,2 (15,2-25,2)
B3 (pénétrant)	41,7 (35,5-47,8)
Atteinte anopérinéale (p)	% (IC 95%)
p	42,5 (36,3-48,6)
Rectocolite hémorragique (n=63)	
Etendue	% (IC 95%)
E1 (rectite)	14,3 (5,4-23,2)
E2 (colite gauche)	23,8 (13-34,6)
E3 (pancolite)	61,9 (49,6-74,2)

3.3.2. Prévalence des marqueurs viraux pour le VHB et le VHC

Une sérologie positive pour le VHB ou le VHC était retrouvée chez 2,86 % des patients. Une sérologie positive pour l'Ac anti-VHC et l'Ac anti-HBc était retrouvée chez deux patients porteurs de MC et aucun patient porteur d'une RCH. La prévalence des différents marqueurs viraux est détaillée dans le tableau 6.

	RCH (n =63)	MC (n=252)	P-Value (RCH vs MC)
AgHBs (% , IC 95%)	1,59 (0-4,76)	0,79 (0-1,9)	0,489
Anti-HBs (% , IC 95%)	61,90 (49,6-74,2)	46,83 (40,6-53)	0,028
Anti-HBc (% , IC 95%)	1,59 (0-4,76)	2,78 (0,74-4,82)	0,528
Anti-HCV (% , IC 95%)	1,59 (0-4,76)	0,79 (0-1,9)	0,635
Vaccination (% , IC 95%)	61,90 (49,6-74,2)	45,63 (39,4-5,18)	0,018

Tableau 6 : Prévalence des marqueurs sériques du VHB et du VHC dans la cohorte MICI du Nord-Est

3.3.2.1. VHB (tableau 7)

Seulement 0,95 % de notre population de MICI était porteuse de l'Ag HBs. La prévalence de l'Ag HBs chez les patients porteurs d'une RCH (1,59 %) n'était significativement pas différente de celle dans la MC (0,79 %, p=0,489). Chez les trois patients porteurs de l'Ag HBs, aucune cytolysé, ni aucune charge virale supérieure à 10⁴ copies/ml n'étaient observées.

Patient	Age (an) / durée d'évolution de la maladie (an)	Sexe	MICI	Corticoïdes/ Immunosuppresseurs	Profil sérologique	Charge virale (cop d'ADN/ml)	Cytolyse	Facteur de risque
1	59/16	Homme	MC	anti-TNF α	AgHBs+ AgHBe- AcHBe+ AcHBs- AcHBe+	8128	Non	Transfusion en 1967 (AVP)
2	28/4	Homme	MC	MTX	AgHBs- AcHBs+ AcHBe+	indéetectable	Non	Origine pays haute endémie
3	33/3	Femme	MC	-	AgHBs+ AgHBe- AcHBe+ AcHBs- AcHBe+	2042	Non	NR
4	35/9	Homme	MC	-	AgHBs- AcHBs- AcHBe+	indéetectable	Non	Origine pays haute endémie
5	38/11	Homme	RCH	anti-TNF α	AgHBs+ AgHBe- AcHBe+ AcHBs- AcHBe+	78	Non	Origine pays haute endémie
6	52/15	Homme	MC	-	AgHBs- AcHBs+ AcHBe+	indéetectable	Non	Transfusion avant 1991
7	39/9	Femme	MC	-	AgHBs- AcHBs+ AcHBe+	indéetectable	Non	NR
8	45/2	Homme	MC	-	AgHBs- AcHBs- AcHBe+	indéetectable	ASAT et ALAT = 2N	Toxicomanie IV (1998)

NR : Non Renseigné

Tableau 7: Caractéristiques des malades ayant des anticorps dirigés contre le VHB à l'inclusion

Les patients 1 et 3, atteints de la MC, étaient des porteurs inactifs. Le patient 5 était sous traitement par analogues nucléotidique/nucléosidique (NUC) pour une hépatite B chronique active. L'Ac anti-HBc était retrouvé chez 2,54 % des patients témoignant d'un contact antérieur avec le VHB. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe RCH et MC

($p=0,528$). Dans deux cas, l'Ac anti-HBc était isolé et dans trois cas, il était associé à une séroconversion avec apparition de l'Ac anti-HBs. L'ADN viral B dans le sang, à la recherche d'une infection occulte⁹⁴, était indétectable chez ces cinq patients. La prévalence de l'Ac anti-HBs dans le groupe RCH (61,9 %) était significativement plus élevée que dans la population de MC (46,83 %, $p=0,028$).

3.3.2.2. VHC (tableau 8)

Sur les 315 patients dépistés, seulement 3 avaient des Ac anti-VHC (0,95 %). Chez tous les patients, un facteur de risque « classique » de contamination par le VHC a été retrouvé ; 2 avaient été transfusés avant 1991 et 1 avait eu des expériences de toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'Ac anti-VHC chez les patients porteurs de RCH (1,59 %) n'était significativement pas différente de celle dans la MC (0,79 %, $p=0,18$). Seulement un patient avait un ARN du VHC détectable.

Patient	Age (an) / durée d'évolution de la maladie (an)	Sexe	MICl	Corticoïdes/ Immunosuppresseurs	Charge virale C (UI/ml)	Cytolyse	Facteur de risque
6	52/15	Homme	MC	-	indétectable	Non	Transfusion avant 1991 (splénectomie)
8	45/2	Homme	MC	-	365 020	ASAT et ALAT = 2N	Toxicomanie IV en 1998
9	56/30	Homme	RCH	-	indétectable	Non	Transfusion avant 1991

Tableau 8: Caractéristiques des malades ayant des anticorps dirigés contre le VHC à l'inclusion

3.3.3. Vaccination anti-VHB et facteurs de risque de non vaccination

Une vaccination efficace était retrouvée chez 48,9 % des patients. Le groupe RCH avec 39 patients (61,9 %) était significativement plus vacciné que le groupe MC (45,63 %, $p=0,018$). En analyse univariée, l'âge médian des patients à l'inclusion avec une vaccination efficace était significativement plus bas que le reste de la population (27 ans pour les vaccinés et 39

ans pour les non vaccinés ; $p < 0,0001$). Le statut MC ($p = 0,020$), l'âge au diagnostic ($p < 0,003$) et la durée d'évolution de la maladie ($p = 0,0001$) étaient également des facteurs de risque de non vaccination. En analyse ROC, les seuils suivants étaient retrouvés : âge au diagnostic ≤ 31 ans (Likelihood Ratio positif (LR+)=1,42 ; $p = 0,0023$), âge à l'inclusion ≤ 33 ans (LR+=2,09 ; $p = 0,0001$), et durée d'évolution de la maladie ≤ 7 ans (LR+=1,44 ; $p = 0,0001$). En analyse multivariée (Tableau 9), les patients âgés de plus de 31 ans étaient significativement moins vaccinés (Odds ratio (OR) 0,29; IC95 % 0,15-0,58; $p = 0,005$). En effet, 57,58 % des moins de 31 ans avaient des Ac anti-HBs positifs avec des Ac anti-HBc négatifs contre 25 % des plus âgés. Les trois autres facteurs de risque indépendants de non vaccination étaient la durée d'évolution de la MICI supérieure à 7 ans (OR 0,43; IC95 % 0,23-0,83; $p = 0,005$), l'âge à l'inclusion supérieur à 33 ans (OR 0,44; IC95 % 0,20-0,94; $p = 0,005$) et le statut MC (OR 0,29; IC95 % 0,15-0,58; $p = 0,005$).

	Vaccination (-)	Vaccination (+)	P-Value		Odds Ratio (IC 95%)
			Univ.	Multi.	Vaccination (+)
MC (%)	85,09	74,68	0,020	< 0,0001	0,2913 (0,1464-0,5794)
Age au diagnostic > 31 ans (%)	39,13	13,64	< 0,0001	0,005	0,2927 (0,1233-0,6949)
Durée d'évolution > 7 ans (%)	45,96	22,08	< 0,0001	0,011	0,4315 (0,2255-0,8256)
Age à l'inclusion > 33 ans (%)	65,22	27,27	< 0,0001	0,035	0,4356 (0,2016-0,9413)

Tableau 9 : Facteurs de risque de non-vaccination (modèle de régression logistique binaire ; méthode stepwise.)

3.3.4. Risque de réactivation virale sous immunosuppresseurs

3.3.4.1. VHB

Parmi les patients Ag HBs positifs, le patient 1 a bénéficié d'un traitement par anti-TNF α (infliximab, 5 mg/kg tous les 2 mois) pendant 10 mois pour une sténose inflammatoire sus-

anastomotique de sa MC iléocœcale opérée en 1989. Une reprise chirurgicale de l'anastomose était réalisée en août 2005 devant l'échec du traitement par anti-TNF α . Durant et à l'arrêt du traitement par anti-TNF α , il n'était pas mis en évidence de signes cliniques ni biologiques de réactivation virale. Le patient 3, porteur inactif de l'Ag HBs, a bénéficié d'emblée d'une résection iléocœcale lors du diagnostic de MC en 2006. Depuis, aucun traitement immunosuppresseur n'a été instauré. Le patient 5 avait reçu six perfusions d'infliximab au jour de l'inclusion pour une RCH corticorésistante diagnostiquée en 1997. Parallèlement, il était suivi pour une hépatite B chronique active diagnostiquée en 2002. Un traitement par lamivudine avait été instauré au diagnostic associé à de l'adéfovir en mai 2007 devant l'apparition de résistances. L'échec du traitement par infliximab a conduit à une coloprotectomie totale en janvier 2009. Pendant et à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il n'était pas mis en évidence de signe clinique, biologique ni virologique de réactivation sous analogues nucléotidique/nucléosidique (NUC). La fibrose hépatique, estimée à F2 par les marqueurs non invasifs, était stable pour cette période.

3.3.4.2. VHC

Un seul patient sur trois était virémique. Les patients 6 et 9 étaient considérés comme guéris après contrôle à 6 mois d'un ARN viral indétectable. Le score de fibrose était estimé à F0 par les marqueurs non invasifs pour ces 2 patients. Le patient 8, ancien toxicomane, était suivi dans notre centre depuis 1999 pour une hépatite chronique C active. En octobre 2003, le diagnostic de MC colique était porté endoscopiquement devant des rectorragies associées à des douleurs abdominales. L'évolution était favorable sous corticothérapie (9 mois) et azathioprine (12 mois). Le traitement par azathioprine était arrêté en décembre 2004 devant la survenue d'une pancytopenie sévère 3 mois après le début d'un traitement antiviral par PEG-interféron et ribavirine. En janvier 2006, il développait une myasthénie auto-immune nécessitant une reprise temporaire de la corticothérapie (3 mois) et la reprise de l'azathioprine

pendant 21 mois jusqu'en décembre 2007. Un nouveau traitement antiviral débuté en septembre 2008 s'est soldé par un échec. Lors des différents traitements immunosuppresseurs, il n'y a pas eu d'aggravation clinique, biologique ni virologique de son hépatite C chronique. Les ponctions biopsies hépatiques réalisées respectivement en avril 2004 et juin 2007 retrouvaient une stabilité de la maladie hépatique classée A2F3 à ces deux dates. Aucune reprise de la symptomatologie de la MC n'a été constatée lors des deux épisodes de traitement par PEG-interféron.

3.4. Discussion

Les études de prévalence réalisées à la fin des années 1990 suggéraient que les populations de MICI étaient un groupe à risque d'infection par le VHB et le VHC^{11, 12}. Dans notre étude réalisée sur des patients non sélectionnés vus consécutivement en consultation ou en hospitalisation, les prévalences sont inférieures à celles précédemment décrites (Tableau 10). La prévalence du VHC chez les patients atteints de MICI a pour la première fois été étudiée dans un même pays à deux périodes différentes. Nos résultats sont conformes à ceux retrouvés récemment dans une étude prospective espagnole multicentrique¹⁵ qui retrouvaient pour la MC, une prévalence de 0,6 % d'Ag HBs et de 7,1 % d'Ac anti-HBc. Dans l'étude de Biancone *et al.*¹², une plus forte prévalence des marqueurs du VHB était retrouvée dans la MC comparé à la RCH. Dans notre cohorte aucune différence significative n'était notée entre les 2 types de MICI. Pour le VHC, la prévalence des marqueurs sériques était de 0,95 %, ce qui est bien en dessous de celle retrouvée en 1998 par Longo *et al.* (5,98 %)¹¹. Un facteur de contamination classique¹ était retrouvé pour chacun des cas. Étonnamment, un seul patient était virémique.

Tableau 10 : Prévalences des marqueurs du VHB et du VHC au cours des MICI.

Etudes	Type de MICI	Nombre de patients	Moyenne d'âge (années)	AgHBs %	Anti-HBs %	Anti-HBc %	Anti-HCV %
Longo <i>et al.</i> 2000 France [11]	MC	117	41 ± 16	-	-	-	5,98
	RCH						
Biancone <i>et al.</i> 2001 Italie [12]	MC	332	41 ± 15	2,1	14,4	10,9	7,4
	RCH	162		0,64	15,8	11,5	0,6
Loras <i>et al.</i> 2009 Espagne [15]	MC	1128	44,1	0,6	17	7,1	2,3
	RCH	928		0,8	14,9	8	1,3
Nancy 2009 France	MC	252	33	0,79	46,8	2,78	0,79
	RCH	63		1,59	61,9	1,59	1,59

Notre population de référence comprenait la cohorte Nord-Est de l'enquête de prévalence des hépatites B et C menée en France en 2004 par l'InVS¹ (Tableau 11). Pour le VHC, avec une prévalence de 0,78 % dans la région Nord-Est, aucune différence significative n'était retrouvée ($p=0,9984$). Dans la population de référence, le portage de l'Ag HBs était estimé à 1,12 % et à 7,30 % pour l'Ac anti-HBc. Les prévalences retrouvées dans notre étude, étaient largement inférieures. Pour l'Ac anti-HBc, une différence significative était même observée ($p=0,0004$). Ces données confortent celles de Loras *et al.* qui concluaient à des prévalences similaires pour le VHB ou le VHC chez les patients porteurs de MICI par rapport à la population générale. Ces faibles prévalences peuvent s'expliquer par plusieurs raisons. Premièrement, la population de MICI, avec un âge médian de 33 ans à l'inclusion est plus jeune que celles précédemment étudiées et a bénéficié des programmes de vaccination dans le cadre du VHB. La sécurité transfusionnelle après 1991, l'amélioration des règles d'asepsie en péri-opératoire, l'utilisation de matériel à usage unique et les procédures de décontamination des endoscopes⁹⁵ expliquent en partie ces résultats. Ces données suggèrent donc une bonne prévention du risque infectieux nosocomial au sein de nos hôpitaux. Par ailleurs, dans l'étude espagnole¹⁵, leur population de MICI était moins sujette aux comportements à risque (sexuel

et usage de drogue) par rapport à leur population de référence. En effet, les patients porteurs d'une maladie chronique éviteraient tout comportement à risque qui pourrait aggraver leur état de base.

	n	Cohorte de Nancy		n	France		P-Value
		%			%		
Ag HBs	315		0,95	14416		0,65	P = 0,7645
		IC95%	0 - 2,03		IC95%	0,45 - 0,93	
	315	Cohorte de Nancy		4088	Population Nord Est		P = 0,9987
		%	0,95		%	1,12	
		IC 95%	0 - 2,03		IC95%	0,76 - 1,66	
Ac anti-HBc	315	Cohorte de Nancy		14416	France		P = 0,0018
		%	2,54		%	7,30	
		IC95%	0,79-4,29		IC95%	6,48-8,22	
	315	Cohorte de Nancy		4088	Population Nord Est		P = 0,0004
%		2,54	%		8,30		
		IC 95%	0,79-4,29		IC95%	6,99-9,83	
Ac anti-VHC	315	Cohorte de Nancy		14416	France		P = 0,9232
		%	0,952		%	0,84	
		IC95%	0 - 2,03		IC95%	0,65-1,10	
	315	Cohorte de Nancy		4088	Population Nord Est		P = 0,9984
%		0,952	%		0,78		
		IC95%	0 - 2,03		IC95%	0,5-1,23	

Tableau 11 : Tableau comparatif des prévalences des marqueurs sérologiques du VHB et du VHC.

Dans l'étude de Loras *et al*¹⁵, 12 % de leur population de MICI était vaccinée contre le VHB. 56,5 % des patients de moins de 27 ans avaient des Ac anti-HBs positifs avec des Ac anti-HBc négatifs, contre 12,3% chez les plus âgés¹⁵. En France peu de données sont disponibles sur la couverture vaccinale contre le VHB. En 2002, dans les tranches d'âge des 19-24 ans et des 25-34 ans, on estimait respectivement le pourcentage de vaccination à 47,3 % et 32,1 %⁹⁶. Avec 48,9 % de patients vaccinés, notre cohorte semble être dans la moyenne nationale. Toutefois, en raison du risque parfois fatal de réactivation sous immunosuppresseur pour une maladie pouvant être prévenue^{65, 71}, l'ECCO recommande d'une part le dépistage systématique pour le VHB de tous les patients atteints de MICI et une vaccination

systématique des patients non immunisés¹⁰. En analyse multivariée, un âge au diagnostic supérieur à 31 ans, une durée d'évolution de la MICI supérieure à 7 ans, un âge à l'inclusion supérieure à 33 ans et la MC étaient significativement liés à l'absence de vaccination. Le clinicien devra être vigilant par rapport à ces facteurs prédictifs de non vaccination et surtout aux patients plus âgés qui n'ont pas fait partie des campagnes françaises de vaccination. Cette donnée épidémiologique était retrouvée par l'équipe espagnole qui confirmait que le taux de vaccination efficace était maximal chez les plus jeunes patients ayant bénéficié des programmes de vaccination¹⁵. Dans notre cohorte, la MC avec un OR à 0,29 (IC95 % : 0,15-0,58 ; p=0,005) serait un facteur de risque de non vaccination. Premièrement, l'administration d'un traitement immunosuppresseur lors du schéma vaccinal pourrait expliquer ce risque⁹⁷. L'efficacité du vaccin étant dépendante du nombre d'immunosuppresseurs prescrits^{98, 99}, L'ECCO recommande de mesurer la réponse sérique à la fin du schéma vaccinal afin de compléter par d'éventuelles injections de rappel. Finalement, une réponse de type Th1 est classiquement observée dans la MC¹⁰⁰. En modifiant la balance Th1/Th2, la MC diminuerait la réponse à la vaccination en perturbant la sécrétion des cytokines¹⁰¹.

Dans notre étude, aucun cas de réactivation virale B ni C n'a été détecté sous immunosuppresseurs. Le patient 1, immunotolérant, était suivi en 2005 et n'a pas présenté de réactivation virale B sous anti-TNF α malgré l'absence de traitement préemptif. A la fin des années 1990, les chimiothérapeutes proposaient la lamivudine en prévention de la réactivation virale B lors des chimiothérapies aplasiantes¹⁰². Une méta-analyse réalisée en 2008 confirmait l'intérêt d'un traitement préemptif par NUC pour diminuer le risque de réactivation et la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire lors de chimiothérapies¹⁰³. Par analogie, cette stratégie thérapeutique a fait l'objet de recommandations par l'AASLD¹⁰⁴, l'EASL⁹³ et l'ECCO¹⁰ qui préconisent l'instauration précoce d'un traitement par NUC chez tous les patients porteurs de l'Ag HBs nécessitant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

Plusieurs cas publiés dans la littérature confirment cette stratégie et insistent sur l'intérêt de poursuivre l'analogue plusieurs mois à l'arrêt du traitement immunosuppresseurs pour éviter un rebond immunitaire délétère^{75, 105}. Des réactivations virales B ont été décrites sous immunosuppresseurs en particulier sous anti-TNF α chez des patients porteurs occultes du VHB⁷³. Dans notre série, les patients 3 et 8 étaient considérés comme porteurs occultes du VHB (Ac anti-HBc +/- Ac anti-HBs) et n'ont pas présenté de signe virologique de réactivation respectivement sous méthotrexate et corticoïdes/azathioprine. Finalement, le patient 8 n'a pas présenté de réactivation virale C sous corticoïdes et azathioprine. Le score Metavir est resté inchangé sur une période de 3 ans malgré les différents traitements immunosuppresseurs successifs. Une réponse immunitaire de type Th1 est décrite dans le MC. Certains auteurs ont décrits des cas d'aggravation de la MC sous interféron qui potentialise la réponse immunitaire de type Th1¹⁰⁶. La MC du patient 8 est restée quiescente lors des deux essais de traitements antiviraux par interféron. L'interféron n'aurait aucun effet sur la RCH¹⁰⁷. Une pancytopenie sévère est survenue chez le patient 8 sous PEG-interféron, ribavirine et azathioprine. L'étude des métabolites de ces molécules suggère une interaction entre les métabolites de l'azathioprine et de la ribavirine¹⁰⁸. La surveillance hématologique doit être accrue s'il est décidé de débiter une bithérapie antivirale chez un patient sous azathioprine.

Dans notre étude rétrospective, les facteurs de risque d'infection par le VHB et le VHC ont seulement été décrits de façon descriptive pour chaque cas. Pour seulement deux patients, aucun facteur classique de contamination n'était retrouvé. Toutefois avec une prévalence faible à 2,86 % pour le VHB et/ou le VHC dans notre cohorte de MICI aucune analyse comparative n'aurait pu être réalisée. Aucun cas de réactivation n'a été rapporté sous immunosuppresseur. Cependant en raison d'un nombre limité de cas, aucune conclusion ne peut être tirée.

4. Recommandations pour la pratique

4.1. Doit-on dépister ?

► VHB

La recherche de l'AgHBs, des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc doit être systématique avant d'initier un traitement immunosuppresseur pour d'une part connaître le statut sérologique du patient et d'autre part le vacciner si nécessaire^{10, 93}. En se basant sur les avis d'experts en gastroentérologie¹⁰⁹, rhumatologie¹¹⁰ et dermatologie¹¹¹, cette recherche est indispensable avant le début d'un traitement par anti-TNF α . L'hépatite chronique B figure dans les mises en garde et précautions d'emploi dans le libellé des autorisations de mise sur le marché de l'infliximab et de l'adalimumab. Nous recommandons en première intention la recherche de l'Ag HBs, de l'Ac anti-Hbc et de l'Ac anti-HBs.

► VHC

Le dépistage systématique de l'hépatite C peut paraître moins consensuel¹⁰. En effet, aucun cas de réactivation fatale n'a été rapporté sous immunosuppresseurs et le portage chronique de l'hépatite C ne figure pas dans les mises en garde et les RCP de l'infliximab et de l'adalimumab. Toutefois, nous conseillons son dépistage systématique par la recherche de l'Ac anti-VHC. En effet d'une part un traitement curatif existe et d'autre part l'évolution cirrhogène chez un patient porteur d'une MICI serait une comorbidité néfaste dans la prise en charge. Une sérologie positive pour le VHB ou le VHC imposerait de réaliser de principe une sérologie VIH.

4.2. Situations cliniques

4.2.1. VHB (Figure 2)

4.2.1.1. Patients séronégatifs

Bien que cette population ne semble pas à risque¹⁵, la vaccination doit être obligatoire. La contamination par le VHB et ses potentielles conséquences, notamment le risque de

réactivation sous immunosuppresseurs, doivent être prévenues. Le vaccin anti-VHB étant inactivé, les immunosuppresseurs ne sont pas une contre-indication. En revanche, l'efficacité de cette vaccination sous immunosuppresseurs est incertaine. La réponse sérologique devrait donc être mesurée afin d'administrer une dose de rappel si besoin^{10, 99}.

4.2.1.2. Patients AgHBs +

D'après les recommandations de l'EASL⁹³ (European Association for the Study of the Liver) et de l'AASLD¹⁰⁴ (American Association for the Study of Liver diseases), les patients sous immunosuppresseurs doivent recevoir un traitement préventif antiviral par un analogue (nucléotidique ou nucléosidique) à poursuivre 6 à 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppresseur. Les patients avec une charge virale initiale inférieure à 2 000 UI/ml doivent poursuivre l'analogue 6 mois. En cas de charge virale initiale supérieure à 2 000 UI/ml, l'analogue doit être poursuivi jusqu'à l'obtention des mêmes objectifs que chez un malade immunocompétent c'est-à-dire 6 à 12 mois après séroconversion HBe chez un sujet AgHBe positif et jusqu'à clairance de l'AgHBs chez un sujet HBe négatif. Dans la plupart des cas rapportés, la lamivudine était utilisée et semble suffisante chez les patients avec une charge virale basse et un faible risque de résistance⁹³. Toutefois en cas de charge virale élevée, de risque important de résistance et de durée de traitement estimée à plus de 12 mois, l'entécavir ou le ténofovir doivent être préférés⁹³. L'INF α ne doit pas être utilisé car il pourrait d'une part exacerber la maladie de Crohn¹¹² et d'autre part favoriser la myélosuppression.

4.2.1.3. Patients AgHBs -

Des cas de réactivation ont été décrits chez des patients AgHBs négatif mais Ac anti-HBc positifs associés ou non à des Ac anti-HBs⁷³. Devant le manque d'information sur ces réactivations occultes, l'EASL⁹³ et l'ECCO¹⁰ préconise une surveillance rapprochée des

transaminases et de l'ADN viral B afin de débiter rapidement un traitement par analogue avant l'apparition de la cytolyse.

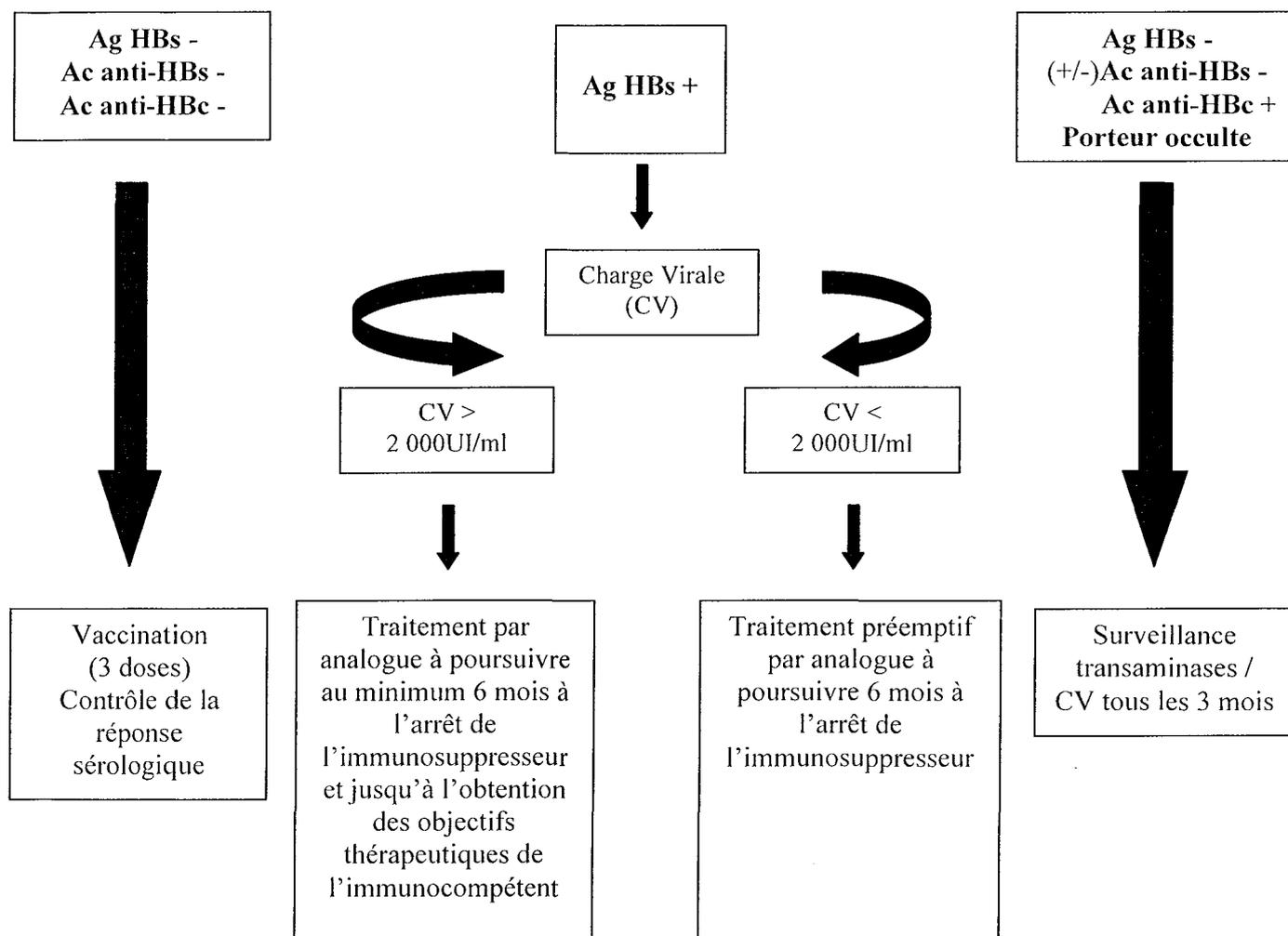


Figure 2 : Proposition d'une stratégie préventive contre le VHB chez les sujets sous traitement immunosuppresseur. CV : Charge virale

4.2.1.4. Hépatite B aiguë acquise sous immunosuppresseurs

Lors d'une hépatite B aiguë, le passage à la chronicité varie de 90 % chez le nouveau-né à 5 % chez l'adulte¹¹³. Dans les populations d'immunodéprimés, le passage à la chronicité

est plus important¹¹⁴. Par analogie, chez les patients sous immunosuppresseurs ce risque de chronicité serait important d'autant plus que certains immunosuppresseurs favorisent directement la réplication virale. L'arrêt du traitement immunosuppresseur doit donc être conseillé¹⁰.

4.2.2. VHC

4.2.2.1. Patients séronégatifs

En l'absence de vaccination, des mesures préventives générales pour réduire le risque de contamination doivent être prises.

4.2.2.2. Infection chronique (Ac anti-VHC+, ARN VHC+)

Les immunosuppresseurs peuvent être prescrits dans cette population de MICI¹⁰. La ciclosporine par la voie des ciclophilines⁵⁸ ou l'anti-TNF α ⁷⁹ auraient même un rôle bénéfique. Seuls quelques cas de majoration des transaminases sans traduction clinique ont été décrits chez des patients soumis à une forte immunosuppression en onco-hématologie. On pourrait alors préconiser une surveillance hépatique plus rapprochée chez les patients traités par une association d'immunosuppresseurs. La place des marqueurs non invasifs de la fibrose voire de la biopsie doivent être discutés¹¹⁵. Classiquement, une réponse immunitaire de type Th1 est décrite dans la MC. *In vitro*, l'interféron- α potentialise la réponse immunitaire de type TH1 et par conséquent aggraverait l'histoire naturelle de la MC^{106, 112}. Pourtant, pour certains auteurs, l'utilisation de l'interféron- α n'influencerait pas l'activité clinique de la maladie^{12, 14}. Dans la RCH, l'utilisation de l'interféron ne semble pas avoir d'effet délétère¹⁰⁷.

4.2.2.3. Infection aiguë

Aucun cas d'infection aiguë par le VHC n'a été décrit sous immunosuppresseur. Dans cette situation, nous recommandons une prise en charge standard sans arrêt systématique de l'immunosuppresseur¹⁰.

5. Conclusion

La prévalence de l'infection par le VHB et le VHC chez les patients porteurs d'une MICI dans le Nord-Est de la France est similaire à celle du reste de la population générale et bien en dessous de celle des études antérieures¹¹⁶. Une population plus jeune avec une meilleure prise en charge du risque nosocomial transfusionnel et chirurgical explique en partie ce résultat. Alors que l'ECCO recommande une vaccination efficace chez tous les patients atteints d'une MICI, seulement la moitié de notre cohorte était vaccinée contre le VHB¹¹⁷. Ce faible pourcentage nous oblige à intensifier cette pratique. Les facteurs prédictifs de non vaccination identifiés précédemment permettraient de cibler les patients à risque. Aucune réactivation virale n'est survenue sous immunosuppresseurs dans cette étude. L'instauration d'un traitement préemptif par NUC chez les patients AgHBs positifs avant le début d'un traitement immunosuppresseur est la règle. A ce jour aucun consensus n'existe sur le dépistage du VHC dans cette population. En effet, les patients porteurs d'une MICI ne sont pas une population à risque et les traitements immunosuppresseurs ne sont pas nécessairement contre-indiqués en cas d'hépatite C chronique active. Des études prospectives paraissent souhaitables pour confirmer ces données épidémiologiques et valider ces critères prédictifs de non vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Institut de Veille Sanitaire, 2004.
2. Pillonel J CA, Laporte A, Brunet JB. Le dépistage du VIH , de la syphilis et des hépatites B et C dans les établissements de transfusion sanguine (E.T.S.). Bull Epidemiol Hebdo (France) 1992;39:185-187.
3. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, Hudziak H, Rihn B, Delanoe C, LeFaou A, Bigard MA, Gaucher P. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med 1997;337:237-40.
4. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1453-4.
5. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut 2004;53:1363-5.
6. Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussirot E, Herbein G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. Joint Bone Spine 2009;76:308-11.
7. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2007;25:888-9.
8. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994;107:196-9.
9. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, Triolo G, Valentini G, Valesini G. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol 2008;35:1944-9.

10. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, G. D'Haens G et al. European evidence- based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohn & Colitis* 2009;3:47-91.
11. Longo F, Hebuterne X, Tran A, Staccini P, Hastier P, Schneider S, Benzaken S, Tirtaine C, Rampal P. Prévalence de l'hépatite C chez les malades atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans la région niçoise et évaluation des facteurs de risque. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:77-81.
12. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F, Doldo P, Cosco F, Vavassori P, Bresci GP, Arrigoni A. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
13. Dubois F DJ, Mariotte N, Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires pour un examen de santé de la sécurité sociale *bull Epidemiol Hebdo (France)*;5:17-19.
14. Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A, Ardizzone S, Giorgi A, Bianchi Porro G, Parente F. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:209-15.
15. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, Barrio J, Bernal A, Gutierrez A, Piqueras M, Calvet X, Andreu M, Abad A, Ginard D, Bujanda L, Panes J, Torres M, Fernandez-Banares F, Viver JM, Esteve M. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:57-63.

16. Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Castiglione F, Bresci G, Sturniolo G. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593-4.
17. Laskus T, Slusarczyk J, Cianciara J, Loch T. Exacerbation of chronic active hepatitis type B after short-term corticosteroid therapy resulting in fatal liver failure. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1414-7.
18. Chu CM, Liaw YF. Coexpression of intercellular adhesion molecule-1 and class I major histocompatibility complex antigens on hepatocyte membrane in chronic viral hepatitis. *J Clin Pathol* 1993;46:1004-8.
19. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20.
20. Nagai H, Matsumaru K, Shiozawa K, Momiyama K, Wakui N, Shinohara M, Watanabe M, Ishii K, Nonaka H, Hasegawa A, Teramoto T, Yamamuro W, Sumino Y, Miki K. Disappearance of HCV after cessation of immunosuppression in a patient with ulcerative colitis and renal transplantation. *J Gastroenterol* 2005;40:848-53.
21. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-22.
22. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
23. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.

24. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
25. Sagnelli E, Manzillo G, Maio G, Pasquale G, Felaco FM, Filippini P, Izzo CM, Piccinino F. Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Lancet* 1980;2:395-7.
26. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, Shafritz DA. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 1988;167:630-3.
27. Scullard GH, Smith CI, Merigan TC, Robinson WS, Gregory PB. Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology* 1981;81:987-91.
28. Dillon R, Hirschfield GM, Allison ME, Rege KP. Fatal reactivation of hepatitis B after chemotherapy for lymphoma. *BMJ* 2008;337:a423.
29. Iwai K, Tashima M, Itoh M, Okazaki T, Yamamoto K, Ohno H, Marusawa H, Ueda Y, Nakamura T, Chiba T, Uchiyama T. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:105-8.
30. Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-9.
31. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy

- decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-8.
32. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
 33. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
 34. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:363-8.
 35. Yang CH, Wu TS, Chiu CT. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2007;157:587-90.
 36. Sitruk V, Fain O, Gordien E, Ganne-Carrie N, Deny P, Beaugrand M, Trinchet JC. Traitement chimiothérapique ou immunosuppresseur chez les malades infectés par les virus de le l'hépatite B ou C. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1002-7.
 37. Magy N, Cribier B, Schmitt C, Ellero B, Jaeck D, Boudjema K, Wolf P, Labouret N, Doffoel M, Kirn A, Stoll-Keller F. Effects of corticosteroids on HCV infection. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:253-61.
 38. Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, D'Errico A, Guido M, Merenda R, Neri D, Zanella M, Giannini FM, Grazi GL, Cillo U, Pinna AD. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793-8.

39. Taliani G, Tozzi A, Fanci R, Biliotti E, Bosi A. Fatal acute hepatitis C virus infection in patients with hematological malignancies. *J Chemother* 2006;18:662-4.
40. McMillan JS, Shaw T, Angus PW, Locarnini SA. Effect of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication in vitro. *Hepatology* 1995;22:36-43.
41. David-Neto E, Americo da Fonseca J, Jota de Paula F, Nahas WC, Sabbaga E, Ianhez LE. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. *Transplantation* 1999;68:976-80.
42. Grotz W, Rasenack J, Benzing T, Berthold H, Peters T, Walter E, Schollmeyer P, Rump LC. Occurrence and management of hepatitis B virus reactivation following kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1998;49:385-8.
43. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, Thervet E, Chkoff N, Brechot C, Berthelot P, Kreis H. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996;61:1774-6.
44. Stangl JR, Carroll KL, Illichmann M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on Flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;77:562-7.
45. Hunt J, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, Khettry U. Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 2001;7:1056-63.
46. Melon S, Galarraga MC, Villar M, Laures A, Boga JA, de Ona M, Gomez E. Hepatitis C virus reactivation in anti-hepatitic C virus-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2083-5.

47. Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, de Ledinghen V. The liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134-42.
48. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
49. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A, Maina AM, Oliveri F, Brunetto MR, Bonino F. Severe liver disease is caused by HBV rather than HCV in children with hematological malignancies. *Hematol J* 2003;4:321-7.
50. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016-20.
51. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;49:843-5.
52. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
53. Xie HY, Xia WL, Zhang CC, Wu LM, Ji HF, Cheng Y, Zheng SS. Evaluation of hepatitis B virus replication and proteomic analysis of HepG2.2.15 cell line after cyclosporine A treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28:975-84.
54. Huang CC, Lai MK, Fong MT. Hepatitis B liver disease in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1990;49:540-4.

55. Bang BK, Yang CW, Yoon SA, Kim YS, Chang YS, Yoon YS, Koh YB. Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in ciclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephron* 1995;70:397-401.
56. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282-8.
57. Heck JA, Meng X, Frick DN. Cyclophilin B stimulates RNA synthesis by the HCV RNA dependent RNA polymerase. *Biochem Pharmacol* 2009;6:6.
58. Yang F, Robotham JM, Nelson HB, Irsigler A, Kenworthy R, Tang H. Cyclophilin A is an essential cofactor for hepatitis C virus infection and the principal mediator of cyclosporine resistance in vitro. *J Virol* 2008;82:5269-78.
59. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno-Planas JM, Barrios C, Garrido A, Cuervas V. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.
60. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, Menegatti E, Olivieri I, Puoti M, Palazzi C, Roccatello D, Vergani D, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S39-47.
61. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
62. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.

63. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208-17.
64. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62:686-7.
65. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.
66. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, Claudepierre P. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
67. del Valle Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho F, Poyato-Gonzalez A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-2.
68. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussirot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:788-9.
69. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Sumii M, Chayama K. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6.
70. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, Schena FP, Lapadula G. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus

- DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2005;52:2519-20.
71. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-6.
 72. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1294-7.
 73. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
 74. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, a Casis B, Sanchez F, Rodriguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.
 75. Ojiro K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, Iwao Y, Saito H, Hibi T. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008;43:397-401.
 76. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-70.
 77. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, Bach JF, Brechot C, Zavala F. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.
 78. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:210-7.

79. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
80. Cheung RC, Currie S, Shen H, Bini EJ, Ho SB, Anand BS, Hu KQ, Wright TL, Morgan TR. Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using routine blood tests in our daily practice? *J Clin Gastroenterol* 2008;42:827-34.
81. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
82. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
83. Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003;98:504-5.
84. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51:800-4.
85. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-4.
86. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1102-4.
87. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:361-2.

88. Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J* 2006;12:4.
89. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:261-4.
90. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:97-9.
91. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008;35:421-4.
92. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
93. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;29:29.
94. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, Craxi A, Donato F, Ferrari C, Gaeta GB, Gerlich WH, Levrero M, Locarnini S, Michalak T, Mondelli MU, Pawlotsky JM, Pollicino T, Prati D, Puoti M, Samuel D, Shouval D, Smedile A, Squadrito G, Trepo C, Villa E, Will H, Zanetti AR, Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
95. Circulaire DBS/DH n°236 du 2 avril 1996 relative aux modalités de désinfection des endoscopes dans les lieux de soins. *Bull Epidemiol hebd* 1996;22:97-9.

96. Denis F, Abitbol V, Aufrere A. Evolution of strategy and coverage rates for hepatitis B vaccination in France, a country with low endemicity. *Med Mal Infect* 2004;34:149-58.
97. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
98. Wagner D, Wagenbreth I, Stachan-Kunstyr R, Flik J. Failure of vaccination against hepatitis B with Gen H-B-Vax-D in immunosuppressed heart transplant recipients. *Clin Investig* 1992;70:585-7.
99. Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, Lohse AW, Galle PR, Hohler T. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138-46.
100. Pallone F, Monteleone G. Interleukin 12 and Th1 responses in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;43:735-6.
101. Jafarzadeh A, Shokri F. The antibody response to HBs antigen is regulated by coordinated Th1 and Th2 cytokine production in healthy neonates. *Clin Exp Immunol* 2003;131:451-6.
102. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, Chapman BA, Patton WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:385-7.
103. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
104. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.

105. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airo P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188-94.
106. Villa F, Rumi MG, Signorelli C, Saibeni S, Del Ninno E, Ferrero Bogetto S, de Franchis R, Vecchi M. Onset of inflammatory bowel diseases during combined alpha-interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1243-5.
107. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Kruger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:1728-33.
108. Peyrin-Biroulet L, Cadranet JF, Nousbaum JB, Oussalah A, Seddik M, Canva V, Cortot A, Sogni P, Gueant JL, Bigard MA, Roblin X, Bronowicki JP. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:984-93.
109. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-58.
110. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL, Jr., Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.

111. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
112. Khalil A, Lucidarme D, Desurmont P, Hamdan-Khalil R, Filoche B. Maladie de Crohn au cours du traitement de l'hépatite chronique C par interféron et ribavirine. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:193-6.
113. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
114. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994;18:339-47.
115. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
116. Chevaux JB, et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et hépatites B et C. *Gastroenterol Clin Biol* 2009. (sous presse).
117. Chevaux JB, et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for non-vaccination in inflammatory bowel disease patients in the North-East of France. *Inflamm Bowel Dis*. (soumis).

ANNEXES

Maladies inflammatoires chroniques intestinales et hépatites B et C

Jean-Baptiste Chevaux¹, Marc-André Bigard¹, Mouni Bensenane¹, Abderrahim Oussalah¹,
Sophie Jarlot², Arthur Belle¹, Abdelbasset Nani¹, Jean-Pierre Bronowicki¹, Laurent Peyrin-
Biroulet¹

¹Inserm, U724, et Service d'Hépto-Gastroentérologie, CHU de Nancy

²Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie, CHU de Nancy.

Correspondance et tirés à part :

Dr Laurent Peyrin-Biroulet

Service d'Hépto-Gastroentérologie,

Hôpital de Brabois, CHU de Nancy,

F-54511 Vandoeuvre Cedex

Tél : 03 83 15 33 63/ Fax : 03 83 13 36 33

Email : peyrin-biroulet@netcourrier.com

Nombre de mots:

Résumé : 198

Texte : 4431

Plan :

Introduction

Prévalence des hépatites B et C au cours des MICI

Réactivation des hépatites B, C et traitements médicaux des MICI

Corticothérapie

Analogues des bases puriques (azathioprine-6-mercaptopurine)

Méthotrexate

Ciclosporine

Anti-TNF α

Recommandations pour la pratique

Doit-on dépister ?

Situations Cliniques

► VHB

- Patients séronégatifs
- Patients AgHBs +
- Patients AgHBs –
- Hépatite B acquise sous immunosuppresseurs

► VHC

- Patients séronégatifs
- Infection chronique
- Infection aigue

Conclusion

Abréviations :

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Ac anti-VHC : Anticorps anti-VHC

Ag HBs : Antigène HBs

Ac anti-HBc : Anticorps anti-HBc

Ac anti-HBs : Anticorps anti-HBs

Ag HBc : Antigène HBc

CV : Charge Virale

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

TNF : Tumour Necrosis Factor

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

EASL : European Association for the Study of the Liver

AASLD : American Association for the Study of Liver diseases

Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C

Abstract

Patients suffering from inflammatory bowel diseases (IBD) have long-been regarded to be at risk for B and C hepatitis. The two main risk factors may include blood transfusion and surgery, suggesting the role of nosocomial transmission. However, recent epidemiologic surveys find similar or even lower prevalence rates in IBD patients than in general population. HBV vaccination on one hand and blood transfusion secure for HCV may partly explain these recent data. Viral reactivations, sometimes fatal, have been associated with immunosuppressive therapy. Two periods have to be distinguished under immunosuppressive drugs: a) during therapy, a rise of viremia associated with a decrease of immune-mediated hepatic lesions; b) after cessation of therapy, an immunologic rebound with a destruction of virus-infected hepatocytes. For HBV, pre-emptive strategy consisting of an antiviral analog is efficient in chronic HBs antigen carriers. For HCV, the impact of immunosuppressives on its natural history is unclear. Most studies provide comfort although no biopsies were performed before and after immunosuppressive treatment. Every physician managing IBD patients should be concerned by screening program and preventive measures for B and C hepatitis.

Résumé

Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ont longtemps été considérés comme à risque d'hépatites B et C. Les deux principaux facteurs de risque comprenaient la transfusion sanguine et la chirurgie, suggérant l'existence d'une transmission nosocomiale. Cependant, des études épidémiologiques récentes retrouvent des prévalences similaires voire plus faibles que dans la population générale. La vaccination universelle pour le VHB et la sécurisation des transfusions sanguines pour le VHC expliquent en partie ces résultats. Des réactivations virales, parfois fatales ont été décrites sous immunosuppresseurs. Deux phases doivent être distinguées sous immunosuppresseurs : a) lors du traitement, une ascension de la virémie et une diminution des lésions hépatiques immunomédiées ; b) à l'arrêt, un rebond immunitaire avec destruction des hépatocytes infectés. Pour le VHB, une stratégie préventive avec un traitement antiviral par analogues est efficace chez les porteurs chroniques de l'antigène HBs. Pour le VHC, l'impact des immunosuppresseurs sur son histoire naturelle reste mal connu. La plupart des études sont rassurantes bien qu'une des limites majeures soit l'absence de biopsies en pré- et post-traitement. Tout clinicien prenant en charge des patients atteints de MICI doit être sensibilisé au dépistage et aux mesures préventives des hépatites B et C.

Introduction

Les hépatites B et C représentent un enjeu mondial de santé publique du fait d'une prévalence importante, d'une évolution chronique et de l'existence de traitements efficaces mais coûteux. Une enquête transversale menée par l'Institut de Veille sanitaire [1] en 2004 a permis d'estimer leur prévalence en France. Celle des anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) était superposable à celle rapportée en 1994 ; en revanche celle de l'antigène HBs était en augmentation [1]. La proportion d'anticorps anti-VHC était de 0,84 %, soit 367 055 personnes. Parmi elles, 65 % étaient ARN-VHC positives, 221 386 individus étant donc potentiellement porteurs d'une hépatite C chronique sur l'ensemble de notre territoire. La prévalence de l'antigène HBs était quant à elle de 0,65 %, correspondant à 280 821 personnes. Les pratiques sexuelles à risque, la toxicomanie et les transfusions sanguines avant 1991 [2] sont clairement identifiées comme des facteurs de risque. En revanche le risque nosocomial, bien que reconnu, est plus difficile à évaluer. Certaines études se sont par exemple intéressées au risque lié aux gestes endoscopiques avec biopsies [3]. Les patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sont sujets à des hospitalisations répétées et à la pratique d'actes invasifs (endoscopie ou chirurgie). Ces patients pourraient donc être à risque de contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VHC.

Les immunosuppresseurs, corticoïdes, analogues des purines (azathioprine, 6-mercaptopurine), ciclosporine, méthotrexate ont une place centrale dans le traitement des MICI. En 1995, une nouvelle classe thérapeutique, les molécules anti-TNF dont l'infliximab (Rémicade®), a révolutionné le traitement des formes réfractaires de MICI [4], et ses indications n'ont cessé de croître devant l'importance du bénéfice clinique rendu [5]. Plusieurs cas de réactivations virales ont été décrits sous traitement immunosuppresseur pour une MICI, se compliquant parfois d'hépatites graves voire fatales. Ces données ne sont disponibles que sous la forme de cas isolés ou de séries incluant un faible nombre de malades.

Nous verrons dans une première partie quel est le risque d'hépatites B et C au cours des MICI. Puis, nous ferons le point sur l'ensemble des cas rapportés de réactivations virales sous immunosuppresseurs, sur les conséquences pratiques et sur les recommandations émanant des sociétés savantes.

Prévalence des hépatites B et C au cours des MICI

Peu d'études se sont intéressées à la prévalence des hépatites au cours des MICI (Tableau 1). L'essor des molécules anti-TNF à la fin des années 1990 a souligné l'importance de connaître le statut virologique afin de prévenir une éventuelle réactivation qui peut être fatale. Dans ce contexte, Longo *et al.* [6] en France et Biancone *et al.* [7] en Italie ont réalisé des enquêtes épidémiologiques de prévalence dans leurs populations de sujets atteints de MICI. Ces études ont inclus respectivement 117 et 332 patients aux caractéristiques cliniques similaires, avec un âge moyen de 41 ans et une durée d'évolution de la maladie de 8,2 ans [6, 7]. Elles se sont déroulées respectivement de janvier 1998 à septembre 1998 et de juin 1997 à mars 1999 [6, 7]. L'équipe Française [6] s'est uniquement attachée à la recherche des anticorps anti-hépatite C par un test Elisa de 3^e génération. La prévalence des anticorps anti-VHC était de 5,98 % (7/117), soit supérieure à leur population de référence composée par des assurés sociaux volontaires (1,15 %) [8]. En analyse multivariée, seule la transfusion sanguine était un facteur de risque indépendant significativement associé à une augmentation de la prévalence des Ac anti-VHC. Les antécédents chirurgicaux, le nombre de coloscopies ainsi que la classe d'immunosuppresseur n'étaient pas des facteurs de risque de transmission virale C [6].

L'étude multicentrique de Biancone [7] s'est intéressée à la recherche des marqueurs viraux des hépatites B et C. Leur population d'étude comprenait 332 patients atteints de maladie de Crohn (MC) et 162 sujets avec une rectocolite hémorragique (RCH). Une

sérologie positive pour l'hépatite B ou C était retrouvée chez 24,7 % des sujets avec une MC. La proportion de patients porteurs d'Ac anti-VHC n'était pas significativement différente entre le groupe témoin (5,1 %) et le groupe MICI (7,4 %). En revanche dans le sous groupe de patients âgés de moins de 50 ans, il était noté une prévalence des anticorps anti VHC plus importante dans le groupe MICI (6,8 %) par rapport au groupe témoin (1,9 % ; $p = 0,01$). Cette différence s'expliquait par une proportion importante de patients opérés précocement dans leur vie du fait de la maladie elle-même dans 44 % des cas ; 54,2 % des patients anticorps VHC positifs étaient virémiques [7]. Leur population de sujets avec une RCH n'était pas à risque de VHC. La prévalence des Ac anti-HBc était plus grande chez les patients porteurs de MC (10,9 %, $p=0,016$) et de RCH (11,5 %, $p=0,02$) par rapport au groupe contrôle (5,1 %). La prévalence de l'Ag HBs était superposable entre le groupe MC (7/332) et le groupe témoin (8/374) [7]. Dans ces deux études réalisées à la fin des années 1990, les MICI sont considérées comme une population à risque d'hépatite B et C. Les deux principaux facteurs de risque étaient une transfusion sanguine et une chirurgie, suggérant l'existence d'une transmission nosocomiale. Une étude italienne menée à la fin des années 1990 testant l'efficacité et la tolérance de l'interféron- α chez les sujets atteints de MICI retrouvait quant à elle une prévalence élevée des Ac anti-VHC (8 %) dont 50 % de sujets virémiques [9].

Une étude espagnole prospective, multicentrique s'est intéressée de Janvier 2000 à juillet 2003 au risque de réactivation virale B et C sous anti-TNF α chez sujets atteints de MICI [10]. Sur 80 malades, la prévalence des marqueurs sérologiques des hépatites était faible, avec 7,5 % de positivité pour le VHB et de 1,2 % pour le VHC.

Récemment, une étude espagnole multicentrique transversale de prévalence comprenant 2076 patients porteurs de MICI a été réalisée [11]. Une sérologie positive pour l'hépatite B ou C était constatée dans 9,7 % des cas. Le portage de l'AgHBs était de 0,6 % et de 0,8 % pour respectivement la MC et La RCH. Le portage de l'Ac anti-VHC était de 2,3 %

et de 1,3 % pour respectivement la MC et la RCH [11]. En Espagne, on note une prévalence intermédiaire pour les hépatites B et C (AgHBs 0,9-1,7 % et anti HCV 1-2,6 %). Les auteurs concluaient que les prévalences des hépatites B et C chez les MICI étaient similaires voire plus basses que dans la population générale. Ces résultats s'expliquent pour le VHB, par une diminution du portage chronique de l'Ag HBs depuis la généralisation de la vaccination en Espagne et par une faible prévalence des comportements à risque liés au sexe et à l'usage à risque de drogues dans leur population de MICI [11]. Pour le VHC, le risque transfusionnel n'était plus significatif après 1991. En analyse univariée, une relation était retrouvée entre le nombre de procédures invasives, la sévérité de la maladie (nombre d'hospitalisations, utilisation d'immunosuppresseurs) et la prévalence des hépatites B et C, suggérant une transmission nosocomiale. Toutefois devant des prévalences globales faibles chez les patients atteints de MICI en comparaison à la population générale, les auteurs s'accordaient sur l'existence de mesures préventives efficaces dans les hôpitaux espagnols [11]. Finalement une vaccination efficace contre le VHB couvrait seulement 12% de la population de patients avec MICI, amenant les auteurs à insister sur l'importance d'intensifier le programme de vaccination chez ces patients.

Contrairement aux premières études menées en 2000 qui retrouvaient des sérologies positives pour l'hépatite B ou C allant jusqu'à 24 % dans leur population de MICI, l'étude la plus large et la plus récente menée par une équipe espagnole retrouvait des prévalences égales à la population générale [11]. La sécurisation des dons sanguins, la généralisation de la vaccination, les progrès du dépistage et la lutte contre les infections nosocomiales expliquent en partie ces résultats. Actuellement les sujets atteints de MICI ne semblent donc pas représenter une population à risque d'hépatites.

Réactivation des hépatites B et C et traitements médicaux des MICI

Les immunosuppresseurs ont une place centrale dans l'arsenal thérapeutique des MICI. Le prescripteur est souvent prudent dans leur usage en cas d'hépatites virales associées. Toutefois, il faut noter que même si de nombreux cas isolés de réactivations virales ont été rapportés freinant l'utilisation des immunosuppresseurs chez ces patients, les conclusions tirées de ces observations restent contradictoires [10, 12-14]. De nombreuses spécialités se sont impliquées sur ce sujet, en particulier les rhumatologues et les dermatologues, mais aussi les onco-hématologues, avec l'utilisation de chimiothérapies aplasiantes, et les équipes de transplantation. Les études expérimentales et cliniques ont montré que l'immunité à médiation cellulaire T est impliquée dans la physiopathologie des infections à virus B et C [15]. Les immunosuppresseurs, en modifiant la réaction immunitaire T, pourraient donc réduire la cytolysse hépatique et la clairance virale immunomédiées.

On distingue deux phases dans la survenue d'une réactivation virale sous immunosuppresseurs [16]: a) après l'introduction du traitement, on note une ascension de la virémie associée à une diminution de la cytolysse et des lésions hépatiques immunomédiées ; b) puis, à l'arrêt du traitement, il existe un rebond immunitaire avec destruction des hépatocytes infectés et chute de la charge virale (Figure 1). Ainsi, plusieurs cas de guérison d'hépatites ont été décrits à l'arrêt du traitement immunosuppresseur [17]. Par ailleurs, plus l'immunosuppression est forte et plus le rebond immunitaire sera important, avec des conséquences cliniques et biologiques plus délétères. Le délai de la réactivation semble être compris entre un et trois mois, correspondant à la restauration immunitaire. Ces réactivations sont généralement bien tolérées. En revanche, de sérieux cas de détérioration de la fonction hépatique ont été décrits chez des patients avec une fibrose hépatique [18]. Pour l'hépatite B, des études cliniques ont démontré l'intérêt d'un traitement préventif par lamivudine pour réduire le risque de réactivation, la sévérité du rebond immunologique et la mortalité [19-21].

Corticothérapie

► VHB

Dès le début des années 1980, l'usage des corticoïdes a été incriminé dans la surexpression virale B et de l'antigène HBc au niveau du foie [22]. Ce phénomène s'explique *in vivo* par une diminution de l'activité des lymphocytes T et par conséquent une diminution de la cytolysse hépatique et donc de la clairance virale. *In vitro*, Tur-Kaspa *et al* ont décrit l'existence du Glucocorticosteroid Responsive Element situé dans le génome du VHB, permettant la surexpression virale [23]. A l'arrêt ou à la décroissance de la corticothérapie, il apparaît un rebond immunitaire avec lyse des cellules infectées [24].

Aucune étude prospective n'a étudié les effets des corticoïdes chez les sujets atteints de MCI. Des réactivations virales, parfois fatales, ont été décrites principalement dans le cadre d'hétopathies malignes incluant des protocoles de chimiothérapie comportant des corticoïdes [25-27]. Parmi les facteurs prédictifs de réactivation, il était retenu l'utilisation de corticoïdes, la présence de l'Ag HBs, une charge virale pré-thérapeutique importante, le sexe masculin et l'âge jeune [21, 28]. Ce risque est difficilement évaluable, allant de 20 % à 48 % et associé à une mortalité de 7 à 41 % selon les études [29, 30]. D'autres cas sont survenus dans le cadre de maladies chroniques inflammatoires bénignes telles la polyarthrite rhumatoïde [31], le pemphigus vulgaire et la dermatomyosite [32]. La sévérité de la réactivation dépend pour une grande partie de l'existence préalable d'une hépatopathie sous-jacente [33]. En cas de doute une ponction biopsie hépatique pourra être discutée.

► VHC

Aucune étude prospective n'a été réalisée afin d'étudier l'effet des corticoïdes sur l'histoire naturelle du VHC chez les sujets atteints de MCI. Quelques études ont démontré que l'administration de corticoïdes augmentait la charge virale et diminuait l'activité sérique des transaminases. A l'arrêt, il apparaissait un rebond immunitaire avec majoration de la cytolysse

hépatique sans traduction clinique [34]. Les données disponibles sur la récurrence au niveau du greffon après transplantation hépatique suggèrent l'intérêt d'une décroissance lente de la corticothérapie afin de limiter la récurrence précoce liée au VHC et le risque d'hépatite fibrosante cholestatique [35, 36].

Des hépatites aiguës sévères liées au VHC ont été décrites chez des patients soumis à une forte immunosuppression lors de polychimiothérapies pour hémopathies malignes [37]. Toutefois, un stade d'insuffisance hépatocellulaire sévère était rarement observé. Biancone *et al* rapportent une série de 8 patients avec une MC porteurs d'hépatites B et C dont la poursuite du traitement immunosuppresseur n'a pas influencé l'histoire naturelle de l'hépatite C [12]. En revanche pour un patient, à l'arrêt de la corticothérapie, il était noté une réactivation virale C avec une cytolysse à dix fois la normale.

Analogues des bases puriques (azathioprine , 6-mercaptopurine)

► VHB

En plus de son effet immunosuppresseur, l'azathioprine semble favoriser *in vitro* la réplication virale B [38]. Aucune étude prospective n'a évalué l'histoire naturelle du VHB sous azathioprine dans une population de MICI. Dans une étude monocentrique prospective David-Neto *et al.* ont confirmé les effets délétères de l'azathioprine dans une population de greffés rénaux atteints d'hépatites virales. A l'arrêt de ce traitement immunosuppresseur, on notait une diminution de la cytolysse hépatique, de la progression de la maladie chronique hépatique et de la mortalité secondaire à la cirrhose et aux infections [39, 40]. Enfin, une toxicité hépatique directe de l'azathioprine peut survenir mais dans ce cas, il faut toujours penser à éliminer une hépatite virale sous jacente [41].

► VHC

In vitro, l'azathioprine inhibe la réplication virale des flaviviridae dont fait partie le VHC [42]. Une étude rétrospective réalisée chez des patients transplantés hépatiques sous azathioprine, atteints d'hépatites C, retrouvait un bénéfice de cet immunosuppresseur en termes de diminution de l'activité histologique et de la progression du VHC sur le greffon [43]. Les études réalisées chez les transplantés rénaux conduisent aux mêmes conclusions.[44]

Méthotrexate

Dans les années 1970-1980, plusieurs cas de cirrhose induite par le méthotrexate ont été décrits incitant les sociétés savantes à proposer à l'époque une ponction biopsie hépatique pour des doses cumulées supérieures à 1500 mg. Actuellement le méthotrexate semble intervenir dans la progression de la fibrose comme un cofacteur associé à une consommation d'alcool excessive ou un syndrome dysmétabolique [45]. Les recommandations de l'ECCO préconisent ainsi une surveillance des transaminases sans recours à la biopsie hépatique de façon systématique [46].

► VHB

A faible dose, il entraînerait une diminution de la réponse immunitaire sans toutefois d'action directe connue sur la réplication virale. Aucune étude prospective n'a été réalisée au cours des MICI. Plusieurs cas de réactivations ont été rapportés, parfois fatals, pendant et à l'arrêt du méthotrexate en rhumatologie [47] et en hématologie [48].

► VHC

Une fois de plus, en extrapolant les données provenant de séries de malades d'hépatite C et atteints de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate ne semblerait pas jouer sur l'histoire naturelle du VHC [31]. Une première série rétrospective retrouvait chez sept patients sous méthotrexate, l'absence de réactivation pour six d'entre eux et dans un cas, une réactivation

sans traduction clinique, d'évolution favorable sous ribavirine [49]. Enfin, trois patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate depuis plus de six mois, ont bénéficié d'une biopsie de foie ne retrouvant pas de fibrose ni d'argument pour une cirrhose [50].

Ciclosporine

► VHB

Utilisée depuis la fin des années 1980 dans les MICI, la ciclosporine est un puissant immunosuppresseur prescrit en association dans les colites aiguës graves corticorésistantes [51]. *In vitro*, elle semblerait inhiber la réplication virale B [52]. A l'inverse, *in vivo*, les études disponibles chez les transplantés rénaux porteurs de l'Ag HBs, retrouvent une progression plus rapide de la fibrose allant au stade de cirrhose dans 15 % des cas en cas de prise de ciclosporine [53]. Des cas d'hépatites fulminantes fatales ont même été décrits [54].

► VHC

In vitro, la ciclosporine diminuerait la réplication du génome ainsi que l'expression des protéines virales C en plus de son rôle immunosuppresseur [55]. Cette inhibition passerait par la voie des cyclophilines qui représente une nouvelle cible thérapeutique chez ces patients [56, 57]. Aucune étude prospective n'a été réalisée dans une population de MICI pour évaluer l'histoire naturelle du VHC. En 2006, une étude multicentrique, prospective de 66 patients greffés hépatiques pour VHC en récurrence, comparait l'influence du traitement immunosuppresseur sur la charge virale et le score histologique de fibrose. Ces deux paramètres n'étaient pas significativement modifiés par la ciclosporine [58]. En rhumatologie, certains auteurs préconisent l'utilisation de la ciclosporine chez les patients porteurs de maladies auto-immunes et d'hépatite C dans le sens où celle-ci semble efficace et sans risque de réactivation [59].

Anti-TNF α

Les molécules anti-TNF α ont principalement été accusées d'augmenter le risque de complications infectieuses sévères, en particulier les infections à germes intracellulaires dont *Mycobacterium tuberculosis* [60].

► VHB

In vitro et dans les modèles animaux, le TNF α favoriserait l'élimination et le contrôle de la réplication virale B [61]. Ce phénomène serait dépendant d'une part de la quantité de TNF α et d'autre part de la balance avec l'interféron- α [62]. Ainsi, le blocage du TNF α pourrait théoriquement stimuler la réplication virale et par conséquent aggraver la maladie hépatique. L'effet des molécules anti-TNF α sur l'histoire naturelle du VHB n'a pas été étudié prospectivement dans une population de MICI. Une quinzaine de cas de réactivation, parfois fatale, ont été décrits chez des porteurs de l'AgHBs dans des populations de MICI, de rhumatologie et de dermatologie (Tableau 2). Les molécules disponibles en rhumatologie comprennent l'infliximab, l'adalimumab ainsi que l'éta nercept. Actuellement, aucun cas de réactivation n'a été rapporté avec l'utilisation d'adalimumab en monothérapie. La réactivation aurait lieu en moyenne 2 à 3 mois après l'arrêt de l'infliximab [10] et généralement après la troisième perfusion [62]. Ces réactivations se produisent à faible dose, dès 3 mg/kg. Dans la littérature, l'éta nercept semble induire moins de réactivation virale par rapport à l'infliximab. Cette différence s'expliquerait par leurs différences pharmacologiques et biochimiques, l'éta nercept ne se liant qu'au récepteur soluble du TNF α [62]. Ceci mérite toutefois confirmation.

Des cas de réactivation ont été décrits chez des porteurs occultes du VHB avec comme profil sérologique un Ag HBs négatif et un Ac anti-HBc positif [63]. Dans ces cas, la biopsie hépatique à la recherche de l'ADN viral, serait l'examen le plus sensible pour évaluer le risque mais non réalisable en routine. L'examen proposé doit donc être la recherche d'ADN

viral par technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) ultrasensible en temps réel sur sérum malgré un manque de sensibilité et de spécificité [64]. En s'appuyant sur l'expérience des onco-hématologues, plusieurs cas de réactivation sous anti-TNF α ont été traités avec succès par la lamivudine (un inhibiteur nucléosidique) [10, 65].

► VHC

Le TNF α joue un rôle clé dans le processus inflammatoire lié au VHC. Son taux serait significativement corrélé à la sévérité biologique et histologique de la maladie mais non à la réplication virale [66]. Il interviendrait dans la résistance au traitement par l'interféron α . [67] Ainsi, les molécules anti-TNF α auraient un rôle théoriquement bénéfique sur l'histoire naturelle du VHC. Une étude de phase 2 contrôlée, randomisée, en double aveugle s'est intéressée à l'intérêt de l'éta nercept en adjuvant chez des patients naïfs porteurs d'une hépatite chronique C recevant une bithérapie par interféron- α et ribavirine [68]. A 24 mois, l'ARN du VHC était indétectable chez 63 % des patients du groupe éta nercept comparé à 32 % dans le groupe contrôle (p=0,04). De plus la survenue d'effets secondaires était moins importante dans le groupe éta nercept renforçant sa sécurité d'utilisation dans le cadre de l'hépatite chronique C.

Plusieurs autres cas et séries de patients traités par l'éta nercept ou d'autres molécules anti-TNF α confirment l'absence de survenue d'hépatite aigue grave en cas d'hépatite chronique C associée (Tableau 3). Une des principales limites de ces études est l'absence de biopsies en pré- et post-traitement. En effet, l'absence d'élévation des transaminases ou de la charge virale C n'exclut pas la survenue de lésions histologiques sévères [69]. Dans ce contexte le clinicien pourra s'aider des marqueurs non invasifs comme bilan initial et de suivi.

La classe thérapeutique des anti-TNF α , comme la majorité des immunosuppresseurs, n'a pas de toxicité directe connue au niveau hépatique. Toutefois, il est précisé dans leur

résumé des caractéristiques du produit (RCP), la possibilité de survenue d'une cytolysé hépatique qui au-delà de cinq fois la normale doit nécessiter un arrêt du traitement.

Au vu de ces données, il apparaît que le risque et la gravité de la réactivation virale sous immunosuppresseurs sont majeurs pour le VHB avec possibilité de survenue de cas mortels. Concernant le VHC, seuls quelques cas de cytolysé hépatique ont été décrits sous immunosuppresseurs sans traduction clinique.

Recommandations pour la pratique clinique

Doit-on dépister ?

► VHB

La recherche de l'AgHBs, des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc doit être systématique avant d'initier un traitement immunosuppresseur pour d'une part connaître le statut sérologique du patient et d'autre part le vacciner si nécessaire [70]. En se basant sur les avis d'experts en gastroentérologie [71], rhumatologie [72] et dermatologie [73], cette recherche est indispensable avant le début d'un traitement par anti-TNF α . L'hépatite chronique B figure dans les mises en garde et précautions d'emploi dans le libellé des autorisations de mise sur le marché de l'infliximab et de l'adalimumab. Nous recommandons en première intention la recherche de l'Ag HBs, de l'Ac anti-Hbc et de l'Ac anti-HBs.

► VHC

Le dépistage systématique de l'hépatite C peut paraître moins consensuel. En effet, aucun cas de réactivation fatale n'a été rapporté sous immunosuppresseurs et le portage chronique de l'hépatite C ne figure pas dans les mises en garde et les RCP de l'infliximab et de l'adalimumab. Toutefois, en accord avec les avis d'experts précédemment cités, nous conseillons son dépistage systématique par la recherche de l'Ac anti-VHC. En effet d'une part un traitement curatif existe et d'autre part l'évolution cirrhogène chez un patient porteur d'une

MICI serait une comorbidité néfaste dans la prise en charge. Une sérologie positive pour le VHB ou le VHC imposerait de réaliser de principe une sérologie VIH.

Situations cliniques

► VHB (Figure 2)

- Patients séronégatifs

Bien que cette population ne semble pas à risque [11], la vaccination doit être obligatoire. La contamination par le VHB et ses potentielles conséquences, notamment le risque de réactivation sous immunosuppresseurs, doivent être prévenues. Le vaccin anti-VHB étant inactivé, les immunosuppresseurs ne sont pas une contre-indication. En revanche, l'efficacité de cette vaccination sous immunosuppresseurs est incertaine. La réponse sérologique devrait donc être mesurée afin d'administrer une dose de rappel si besoin [74].

- Patients AgHBs + :

D'après les recommandations de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) [70] et de l'AASLD (American Association for the Study of Liver diseases) [75], les patients sous immunosuppresseurs doivent recevoir un traitement préventif antiviral par un analogue (nucléotidique ou nucléosidique) à poursuivre 6 à 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppresseur. Les patients avec une charge virale initiale inférieure à 2 000 UI/ml doivent poursuivre l'analogue 6 mois. En cas de charge virale initiale supérieure à 2 000 UI/ml, l'analogue doit être poursuivi jusqu'à l'obtention des mêmes objectifs que chez un malade immunocompétent c'est-à-dire 6 à 12 mois après séroconversion HBe chez un sujet Ag HBe positif et jusqu'à clairance de l'Ag HBs chez un sujet HBe négatif. Dans la plupart des cas rapportés, la lamivudine était utilisée et semble suffisante chez les patients avec une charge virale basse et un faible risque de résistance [70]. Toutefois en cas de charge virale élevée, de risque important de résistance et de durée de traitement estimée à plus de 12 mois, l'entécavir ou le ténofovir doivent être préférés [70]. L'INF α ne doit pas être utilisé car il

pourrait d'une part exacerber la maladie de Crohn [76] et d'autre part favoriser la myélosuppression.

- Patients AgHBs - :

Des cas de réactivation ont été décrits chez des patients AgHBs négatif mais Ac anti-HBc positifs associés ou non à des Ac anti-HBs [63]. Devant le manque d'information sur ces réactivations occultes, l'EASL préconise une surveillance rapprochée des transaminases et de l'ADN viral B afin de débiter rapidement un traitement par analogue avant l'apparition de la cytolysse.

- Hépatite B aigüe acquise sous immunosuppresseurs :

Lors d'une hépatite B aigüe, le passage à la chronicité varie de 90 % chez le nouveau-né à 5 % chez l'adulte [77]. Dans les populations d'immunodéprimés, le passage à la chronicité est plus important [78]. Par analogie, chez les patients sous immunosuppresseurs ce risque de chronicité serait important d'autant plus que certains immunosuppresseurs favorisent directement la réplication virale. L'arrêt du traitement immunosuppresseur doit donc être conseillé.

► VHC

- Patients séronégatifs :

En l'absence de vaccination, des mesures préventives générales pour réduire le risque de contamination doivent être prises.

- Infection chronique :

Les immunosuppresseurs peuvent être prescrits dans cette population de MICI. Seuls quelques cas de majoration des transaminases sans traduction clinique ont été décrits chez des patients soumis à une forte immunosuppression en onco-hématologie. On pourrait alors préconiser une surveillance hépatique plus rapprochée chez les patients traités par une association d'immunosuppresseurs. La place des marqueurs non invasifs de la fibrose voire de

la biopsie doivent être discutés [79]. Classiquement, une réponse immunitaire de type Th1 est décrite dans la MC. *In vitro*, l'interféron- α potentialise la réponse immunitaire de type TH1 et par conséquent aggraverait l'histoire naturelle de la MC [76, 80]. Pourtant, pour certains auteurs, l'utilisation de l'interféron- α n'influencerait pas l'activité clinique de la maladie [7, 9]. Dans la RCH, l'utilisation de l'interféron ne semble pas avoir d'effets délétères [81].

- Infection aigue :

Aucun cas d'infection aigue par le VHC n'a été décrit sous immunosuppresseur. Dans cette situation, nous recommandons une prise en charge standard sans arrêt systématique de l'immunosuppresseur.

Conclusion

A la fin des années 1990, les patients atteints de MICI étaient considérés comme une population à risque pour le VHB et le VHC. La transfusion sanguine et la chirurgie étaient incriminées, soulevant l'hypothèse d'une transmission nosocomiale. Récemment une large étude multicentrique espagnole comprenant plus de deux mille sujets avec une MICI a retrouvé une prévalence similaire à celle de la population générale [11]. La sécurité des transfusions sanguines, l'amélioration de l'asepsie chirurgicale, la vaccination contre le VHB universelle expliquent probablement ces résultats. L'existence de réactivations avec évolution parfois fatale sous immunosuppresseurs, en cas d'infection par le VHB, doit rendre le clinicien attentif au dépistage des hépatites virales chez ces sujets. Cette attention doit être d'autant plus importante avec l'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs plus puissants, augmentant l'ampleur du rebond immunitaire. Par analogie avec ce qui est fait en oncologie, un traitement préventif par lamivudine semble efficace et donc indiqué contre la réactivation virale B. L'impact des immunosuppresseurs sur l'histoire naturelle du VHC est

plus controversé. En l'absence de traitement préventif, une surveillance du bilan hépatique et de la fibrose par des marqueurs non invasifs doit être proposée. Tout clinicien prenant en charge un malade atteint de MICI devrait être sensibilisé aux mesures préventives comme la vaccination anti-VHB et le dépistage des hépatites avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

Légendes des figures

Figure 1. Evolution de l'alanine aminotransférases (ALT) et de l'ADN du VHB chez un patient durant et après un sevrage en corticoïdes (prednisolone). D'après Liaw *et al.*[16]

Figure 2. Proposition d'une stratégie préventive contre le VHB chez les sujets sous traitement immunosuppresseur. CV : Charge virale

Figure Legends

Figure 1. Changes in alanine aminotransferase (ALT) and serum hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) in a patient during and after withdrawal of prednisolone (pred). From LIAW *et al.*[16]

Figure 2. Proposal for the management of HBV in patients under immunosuppressive therapy.

Tableau 1 : Prévalences des marqueurs du VHB et du VHC au cours des MICI.

Table 1 : Prevalence of hepatitis B and C markers in IBD patients.

Etudes	Type de MICI	Nombre de patients	Moyenne d'âge (années)	AgHBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBc (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HCV (%) MICI/groupe contrôle
Longo et al. 2000 [6]	MC	117	41 ± 16	-	-	-	5,98/1,15
	RCH						
Biancone et al. 2001 [7]	MC	332	41 ± 15	2,1/2,1	14,4/7,7	10,9/5,1	7,4/5,1
	RCH	162		0,64/2,1	15,8/7,7	11,5/5,1	0,6/5,1
Esteve et al. 2004 [10]	MC	80	38,2	3,7/-	-	-	1,2/-
Bargiggia et al. 2005 [9]	MC	302	38	-	-	-	6,2/-
	RCH	211	39	-	-	-	10,9/-
Loras et al. 2009 [11]	MC	1128	44,1	0,6/1,7	17	7,1/10,6	2,3/2,6
	RCH	928		0,8/1,7	14,9	8/10,6	1,3/2,6

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ; RCH : Recto Colite-Hémorragique ;

MC : Maladie de Crohn.

Tableau 2 : Réactivation virale B et traitement par anti-TNF α .

Table 2: Viral B reactivation and anti-TNF α therapy.

Etudes	Patients	Age/sexe	Immunosuppresseurs	Durée traitement par Anti-TNF	Résultats
Ostuni <i>et al.</i> 2003 [82]	1 PR	49/H	IFX, MTX	16 mois	Hépatite Aigue secondaire à une réactivation du VHB, évolution favorable sous Lamivudine
Michel <i>et al.</i> 2003 [83]	1 maladie de Still	28/F	IFX	2 perfusions	2 semaines après la deuxième perfusion, hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique
Esteve <i>et al.</i> 2004 [10]	3 MC	34/H, 38/H, 26/H	IFX, IFX/AZA	3-5 perfusions	2 cas de réactivation du VHB à l'arrêt de l'IFX (2 à 3 mois après la dernière perfusion) avec 1 mort par rupture de varice
Oniankitan <i>et al.</i> 2004 [84]	1 SPA	32/H	IFX	1 an	Sous lamivudine, pas de réactivation
Del Valle Garcia-Sanchez <i>et al.</i> 2004 [85]	1 MC	40/F	IFX	6 perfusions	Diminution de la cytolysé hépatique mais poursuite de la réplication virale malgré l'introduction de la lamivudine
Wendling <i>et al.</i> 2005 [86]	1 SPA	35/F	IFX/MTX	3 perfusions	Normalisation du bilan hépatique après traitement par lamivudine
Ueno <i>et al.</i> 2005 [87]	1 MC	28/F	IFX	1 perfusion	Cytolysé à 2N avec retour spontanée à la normale. Persistance de l'ADN viral dans le sang
Anelli <i>et al.</i> 2005 [88]	1 PR	36/F	IFX	> 2 perfusions	Clairance de l'ADN du VHB dans le sang, avec paradoxalement une majoration de la cytolysé hépatique
Millonig <i>et al.</i> 2006 [89]	1 MC	50/H	IFX/AZA	3 perfusions	1 mois après la 3ème perfusion, réactivation du VHB sous la forme d'une hépatite subfulminante. Evolution favorable sous lamivudine
Roux <i>et al.</i> 2006 [65]	1 SPA	49/H	IFX	7 mois	Prophylaxie par lamivudine, pas de réactivation virale
	2PR	54/H	ETA/MTX puis ADA/MTX	11 mois puis 10 mois	Prophylaxie par lamivudine dès l'introduction de l'anti-TNF, pas d'anomalie du bilan hépatocellulaire
		53/H	ETA	26 mois	Introduction de la lamivudine 20 mois après début de l'ETA, diminution de la charge virale B
Colbert <i>et al.</i> 2007 [13]	1 MC	54/H	IFX/AZA/Prednisone	2 ans	Apparition d'une hépatite aigue, arrêt de l'AZA, de l'IFX et début d'un traitement par lamivudine. Après 1 mois, décès par hépatite fulminante
Madonia <i>et al.</i> 2007 [63]	1 MC	41/F	IFX/Prednisone	6 perfusions	1 mois après dernière perfusion, tableau d'hépatite cytolysé avec ADN VHB +. Introduction de lamivudine. 10 mois après l'épisode, séroconversion anti-HBs
Montiel <i>et al.</i> 2008 [90]	1 SPA	73/H	ETA/Prednisone	14 mois	Réactivation après 14 mois d'ETA d'évolution favorable sous lamivudine. Pas de nouvelle réactivation après réintroduction de l'ETA sous couvert de lamivudine
Ojio <i>et al.</i> 2008 [91]	1 MC	43/F	IFX/6-MP	4 perfusions	Réplication virale B et cytolysé hépatique. Evolution favorable à l'arrêt de l'IFX et début de la lamivudine. Réintroduction de l'IFX sous couvert de lamivudine, pas de récurrence.
Caroll <i>et al.</i> 2008 [62]	1 PR	73/H	ETA	5 mois	Réplication virale et F2 à la PBF, introduction de lamivudine permettant une chute de la charge virale

PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SPA : Spondylarthrite Ankylosante ; MTX : Méthotrexate ; IFX : Infliximab ; MC : Maladie de Crohn ; AZA : Azathioprine ; ETA : Etanercept ; ADA : Adalimumab ; 6-MP : 6-Mercaptopurine ; PBF : Ponction Biopsie Hépatique ; H : Homme ; F : Femme.

Tableau 3 : Cas rapportés de patients porteurs chroniques du VHC mis sous anti-TNF α .

Table 3 : Case reports of chronic hepatitis C patients under anti-TNF α .

Etudes	Patients	Age (année)/sexe	Immunosuppresseurs	Durée de traitement par IFX	Résultats
Campbell <i>et al.</i> 2001 [92]	1 MC	39/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique, pas de réactivation virale
Peterson <i>et al.</i> 2003 [93]	24 PR	NR	IFX ou ETA	≥ 1 mois	Stabilité du bilan hépatique. Stabilité de la charge virale, dans un cas. ARN indétectable 1 mois après le début de l'ETA
Holtmann <i>et al.</i> 2003 [94]	2 MC	26/F	IFX/AZA	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
		32/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
Parke <i>et al.</i> 2004 [95]	5 PR	Age moyen : 47,2 \pm 3,77 ans 2F et 3H	IFX/ETA	8 \pm 4,4 mois (IFX) 18 \pm 9,3 mois (ETA)	Stabilité du bilan hépatique pendant le traitement. Diminution de la réplication virale chez un patient à l'arrêt du traitement
Oniankitan <i>et al.</i> 2004 [84]	1 PR	66/F	IFX/MTX	≥ 4 perfusions	Stabilité de la charge virale
Magliocco <i>et al.</i> 2004 [96]	3 Pso + RPso	51/H, 54/H, 52/H	ETA	≥ 3 mois	Stabilité du bilan hépatique
Roux <i>et al.</i> 2006 [65]	3 PR	49/F, 50/F, 63/F	ETA/ADA/MTX, ETA/MTX, ETA	≥ 6 mois	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
De Simone <i>et al.</i> 2006 [97]	2 Pso	43/H, 62/H	ETA	≥ 1 an	Pas d'effet sur le bilan hépatique et la charge virale
Rokhsar <i>et al.</i> 2006 [98]	1 Pso + RPso	53/H	ETA/MTX	≥ 1 an	Stabilité de la charge virale
Cecchi <i>et al.</i> 2006	1 Pso	45/H	ETA	1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Aslanidis <i>et al.</i> 2007 [99]	1 SPA, 1 RPso	41/H, 47/F	IFX, IFX puis ADA	≥ 1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Marotte <i>et al.</i> 2007 [100]	9 patients avec manifestations rhumatologiques	Age moyen : 57 ans/ 1H et 8F	ETA	3 mois	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Cansu <i>et al.</i> 2008 [101]	3 PR	55/F, 62/F, 58/F	ETA, ETA, ETA/MTX	≥ 21 mois	Stabilité des transaminases, augmentation de la réplication virale chez 2 patients à un seuil non significatif
Ferri <i>et al.</i> 2008 [102]	31 PR	59 \pm 13 ans/23F et 8H	11 IFX/ 17 ETA/ 3 ADA	≥ 3 mois	Persistance d'ALAT élevées entraînant 1 arrêt. Augmentation significative (≥ 2 Log) dans 4 cas. Stabilité du bilan hépatique pour le reste

PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SPA : Spondylarthrite Ankylosante ; MTX : Méthotrexate ; IFX : Infliximab ; ETA : Etanercept ; MC : Maladie de Crohn ; AZA : Azathioprine ; PSO : Psoriasis ; RPso : Rhumatisme Psoriasique ; H : Homme ; F : Femme ; NR : Non Renseigné.

Références

1. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Institut de Veille Sanitaire. 2004.
2. Pillonel J CA, Laporte A, Brunet JB. Le dépistage du VIH , de la syphilis et des hépatites B et C dans les établissements de transfusion sanguine (E.T.S.). Bull Epidemiol Hebdo (France) 1992;39:185-187.
3. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med 1997;337:237-40.
4. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology 1995;109:129-35.
5. Peyrin-Biroulet L DP, Staligs C, Sandborn WJ, Colombel JF. Achieving long-term maintenance of remission in Crohn's disease: are all anti-TNF created equal? . Gut 2006;55 (Suppl):A131.
6. Longo F, Hebuterne X, Tran A, Staccini P, Hastier P, Schneider S, et al. [Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors]. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:77-81.
7. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F, et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease Inflamm Bowel Dis 2001;7:287-94.
8. Dubois F DJ, Mariotte N, Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires pour un examen de santé de la sécurité sociale bull Epidemiol Hebdo (France);5:17-19.
9. Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A, Ardizzone S, Giorgi A, Bianchi Porro G, et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and

- inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:209-15.
10. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
 11. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:57-63.
 12. Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Castiglione F, Bresci G, Sturniolo G. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593-4.
 13. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1453-4.
 14. Laskus T, Slusarczyk J, Cianciara J, Loch T. Exacerbation of chronic active hepatitis type B after short-term corticosteroid therapy resulting in fatal liver failure. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1414-7.
 15. Chu CM, Liaw YF. Coexpression of intercellular adhesion molecule-1 and class I major histocompatibility complex antigens on hepatocyte membrane in chronic viral hepatitis. *J Clin Pathol* 1993;46:1004-8.
 16. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20.

17. Nagai H, Matsumaru K, Shiozawa K, Momiyama K, Wakui N, Shinohara M, et al. Disappearance of HCV after cessation of immunosuppression in a patient with ulcerative colitis and renal transplantation. *J Gastroenterol* 2005;40:848-53.
18. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-22.
19. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
20. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
21. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
22. Sagnelli E, Manzillo G, Maio G, Pasquale G, Felaco FM, Filippini P, et al. Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Lancet* 1980;2:395-7.
23. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 1988;167:630-3.
24. Scullard GH, Smith CI, Merigan TC, Robinson WS, Gregory PB. Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology* 1981;81:987-91.
25. Dillon R, Hirschfield GM, Allison ME, Rege KP. Fatal reactivation of hepatitis B after chemotherapy for lymphoma. *Bmj* 2008;337:a423.

26. Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-9.
27. Iwai K, Tashima M, Itoh M, Okazaki T, Yamamoto K, Ohno H, et al. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:105-8.
28. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-8.
29. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
30. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
31. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:363-8.
32. Yang CH, Wu TS, Chiu CT. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2007;157:587-90.

33. Sitruk V, Fain O, Gordien E, Ganne-Carrie N, Deny P, Beaugrand M, et al. [Chemotherapy and immunosuppression in patients with hepatitis B or C]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1002-7.
34. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:196-9.
35. Magy N, Cribier B, Schmitt C, Ellero B, Jaeck D, Boudjema K, et al. Effects of corticosteroids on HCV infection. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:253-61.
36. Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793-8.
37. Taliani G, Tozzi A, Fanci R, Biliotti E, Bosi A. Fatal acute hepatitis C virus infection in patients with hematological malignancies. *J Chemother* 2006;18:662-4.
38. McMillan JS, Shaw T, Angus PW, Locarnini SA. Effect of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication in vitro. *Hepatology* 1995;22:36-43.
39. David-Neto E, Americo da Fonseca J, Jota de Paula F, Nahas WC, Sabbaga E, Ianhez LE. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. *Transplantation* 1999;68:976-80.
40. Grotz W, Rasenack J, Benzing T, Berthold H, Peters T, Walter E, et al. Occurrence and management of hepatitis B virus reactivation following kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1998;49:385-8.
41. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996;61:1774-6.

42. Stangl JR, Carroll KL, Illichmann M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on Flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;77:562-7.
43. Hunt J, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 2001;7:1056-63.
44. Melon S, Galarraga MC, Villar M, Laures A, Boga JA, de Ona M, et al. Hepatitis C virus reactivation in anti-hepatitic C virus-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2083-5.
45. Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al. [The liver and methotrexate]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134-42.
46. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
47. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-9.
48. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A, Maina AM, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Severe liver disease is caused by HBV rather than HCV in children with hematological malignancies. *Hematol J* 2003;4:321-7.
49. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016-20.

50. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;49:843-5.
51. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
52. Xie HY, Xia WL, Zhang CC, Wu LM, Ji HF, Cheng Y, et al. Evaluation of hepatitis B virus replication and proteomic analysis of HepG2.2.15 cell line after cyclosporine A treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28:975-84.
53. Huang CC, Lai MK, Fong MT. Hepatitis B liver disease in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1990;49:540-4.
54. Bang BK, Yang CW, Yoon SA, Kim YS, Chang YS, Yoon YS, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephron* 1995;70:397-401.
55. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282-8.
56. Heck JA, Meng X, Frick DN. Cyclophilin B stimulates RNA synthesis by the HCV RNA dependent RNA polymerase. *Biochem Pharmacol* 2009;6:6.
57. Yang F, Robotham JM, Nelson HB, Irsigler A, Kenworthy R, Tang H. Cyclophilin A is an essential cofactor for hepatitis C virus infection and the principal mediator of cyclosporine resistance in vitro. *J Virol* 2008;82:5269-78.
58. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.

59. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S39-47.
60. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
61. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
62. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208-17.
63. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
64. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-70.
65. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1294-7.
66. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.
67. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:210-7.

68. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
69. Cheung RC, Currie S, Shen H, Bini EJ, Ho SB, Anand BS, et al. Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using routine blood tests in our daily practice? *J Clin Gastroenterol* 2008;42:827-34.
70. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;29:29.
71. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-58.
72. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
73. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section I. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
74. Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138-46.
75. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.

76. Khalil A, Lucidarme D, Desurmont P, Hamdan-Khalil R, Filoche B. Crohn's disease associated with interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:193-6.
77. 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* 1985;151:599-603.
78. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994;18:339-47.
79. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
80. Villa F, Rumi MG, Signorelli C, Saibeni S, Del Ninno E, Ferrero Bogetto S, et al. Onset of inflammatory bowel diseases during combined alpha-interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1243-5.
81. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:1728-33.
82. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62:686-7.
83. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.

84. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
85. del Valle Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho F, Poyato-Gonzalez A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-2.
86. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:788-9.
87. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6.
88. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2005;52:2519-20.
89. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-6.
90. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, a Casis B, Sanchez F, Rodriguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.

91. Ojiro K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008;43:397-401.
92. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
93. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
94. Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003;98:504-5.
95. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51:800-4.
96. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-4.
97. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1102-4.
98. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:361-2.
99. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:261-4.

100. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:97-9.
101. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008;35:421-4.
102. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-9.

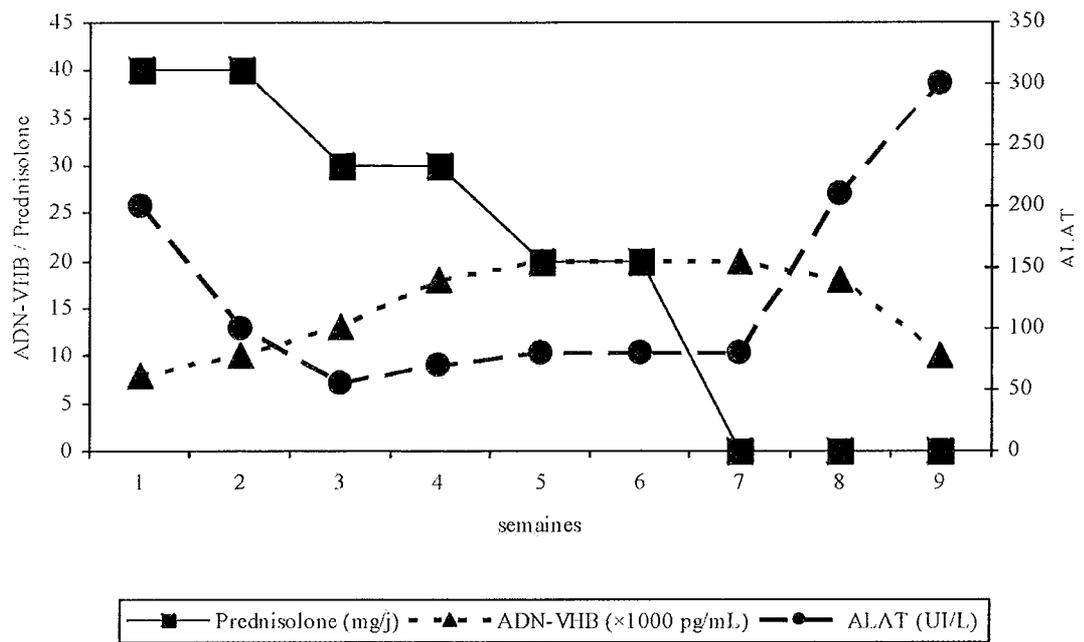


Figure 1. Chevaux et al.

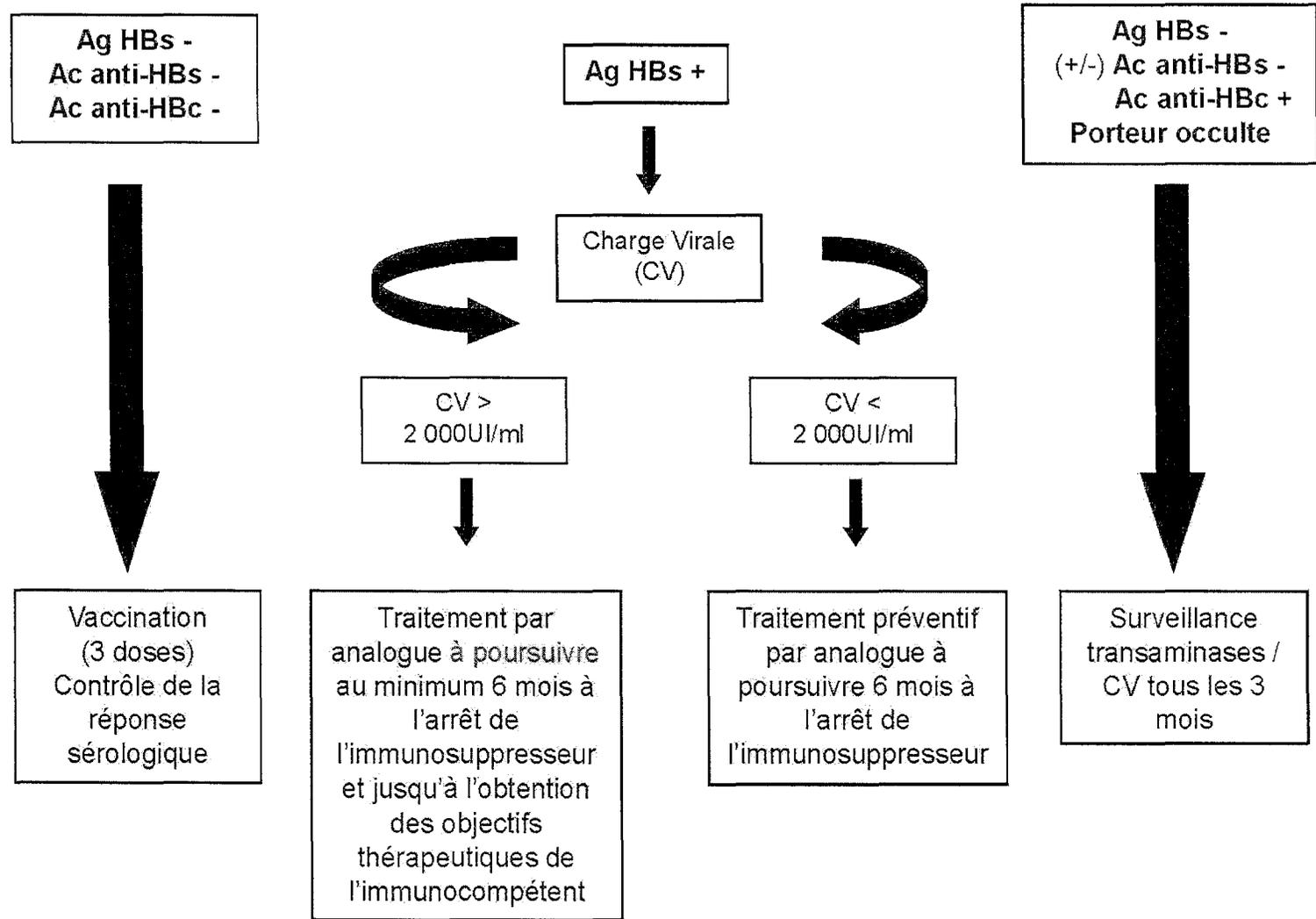


Figure 2. Chevaux et al.

Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for non-vaccination in inflammatory bowel disease patients in the North-East of France

Jean-Baptiste Chevaux¹, Abdelbasset Nani¹, Abderrahim Oussalah¹, Véronique Venard², Mouni Bensenane¹, Arthur Belle¹, Jean-Louis Gueant¹, Marc-André Bigard¹, Jean-Pierre Bronowicki¹, Laurent Peyrin-Biroulet¹

¹Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, Nancy University Hospital;

²Central Laboratory of Virology, Nancy University Hospital, France.

Competing interests

JBC, AN, AO, VV, MB, AB, JLG, MAB, JPB, LPB declare no conflict of interest.

Address correspondence and reprint requests to:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Phone: +33 3 83 15 33 63/ Fax: +33 3 83 13 36 33

Email: peyrin-biroulet@netcourrier.com

Short title: Viral hepatitis and IBD in France

Abstract word count: 249

Body text word count: 3,495

Number of tables: 6

Sources of support: this work did not receive any financial support.

Abstract

Background: Data regarding the prevalence of hepatitis C (HCV) and hepatitis B (HBV) in inflammatory bowel disease (IBD) patients are conflicting.

Methods: 315 IBD (252 Crohn's disease (CD) and 63 ulcerative colitis (UC)) patients were consecutively recruited between June 2005 and May 2009.

Results: Median age was 33 years (IQR: 24-43) and mean disease duration was 5 years (IQR: 2-11). Present and/or past HBV and HCV infection was found in 2.86% of 315 patients (CD: HBsAg 0.79%, anti-HBc 2.78%, anti-HCV 0.79%; UC: HBsAg 1.59%, anti-HBc 1.59%, anti-HCV 1.59%). Effective vaccination (anti-HBs without anti-HBc) was present in 48.9% of 315 patients. In multivariate analysis, age at diagnosis over 31 years (odds ratio (OR) 0.29; 95% confidence interval (CI) 0.15-0.58; $p=0.005$), disease duration over 7 years (OR 0.43; 95% CI 0.23-0.83; $p=0.005$), age at inclusion over 33 years (OR 0.44; 95% CI 0.20-0.94; $p=0.005$) and CD (OR 0.29; 95% CI 0.15-0.58; $p=0.005$) were associated with the lack of effective vaccination. Two HBsAg-positive patients, including one under curative nucleoside/nucleotide analogue treatment, had received 6 and 7 infliximab infusions, and one HCV RNA positive subject had been receiving corticosteroid and azathioprine therapies for 12 and 33 months, respectively. No viral reactivation occurred in these patients.

Conclusions: Prevalence of HBV and HCV infection in French IBD patients is similar to that of the general population. While the ECCO recommends an effective HBV vaccination in IBD, half of patients were not vaccinated. The non-vaccination risk factors identified in our study may allow targeted vaccination coverage.

INTRODUCTION

Chronic hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) infections are mostly asymptomatic and share risk factors related to blood and invasive procedures. The first data on the prevalence of HBV and HCV in inflammatory bowel disease (IBD) patients were published in the early 2000s. In a referral center study conducted in 1998 in the South of France¹, a high prevalence of HCV infection was found in 5.98% of IBD patients. An Italian study enrolled 332 patients with Crohn's disease (CD), 162 with ulcerative colitis (UC) and 374 control subjects between June 1997 and March 1999.² Markers of either HBV or HCV were found in 24.7% of CD patients. HCV prevalence was higher in CD (7.4%) than in UC (0.6%) ($p = 0.001$). HBcAb positivity was higher in CD (10.9%) and UC (11.5%) than in C (5.1%)². Thus, over the past decade, IBD patients have been considered to be at risk for HBV and HCV.² This high prevalence is related to blood transfusions and surgical procedures, suggesting the existence of a nosocomial transmission of these viral infections. Recently, in a prospective cross-sectional multicenter study in Spain, the prevalence of both HBV and HCV was similar to that of the general population.³ That study was carried out between March 2006 and April 2007 and included 2076 IBD patients. Present and/or past HBV and HCV infection was found in 9.7% of patients with UC or CD.³

Immunosuppressive drugs are increasingly used for the treatment of IBD. Viral reactivations have been described under therapies such as azathioprine or anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF α) agents⁴⁻⁷, with fatal hepatic failures occurring after reactivation of HBV.⁸ However, effective vaccination against HBV was detected in only 12% of IBD patients in the Spanish study.³ For this reason, the European Crohn and Colitis Organization (ECCO)⁹ recommends the vaccination in all HBV-seronegative patients with IBD. For HCV, the possible impact of immunosuppressive drugs on its natural history is unclear. A few cases

of asymptomatic hepatic cytolyses have been reported under corticosteroids¹⁰ and anti-TNF α agents.¹¹

Whether the data from Spain on viral infection prevalence and vaccination status can be extrapolated to other countries is unknown. In France, the prevalence of HBV infection in IBD is unknown, while that of HCV has not been recently evaluated in a large cohort of patients. We evaluated for the first time the evolution of the prevalence of HCV infection in IBD patients within the same country, France.

The aims of the study were: 1) to assess the prevalence of HBV and HCV infection in IBD in the North-East of France; 2) to investigate the risk factors for non-vaccination against HBV.

MATERIAL AND METHODS

Inclusion criteria

All inpatients or outpatients with IBD who were consecutively seen at the Department of Hepato-Gastroenterology in Nancy University Hospital between June 2005 and May 2009 were eligible for inclusion in the study. After informed consent was obtained, a blood sample was systematically drawn for assessment of HBV and HCV markers. These patients were part of a global ongoing study aimed at determining the environmental and genetic risk factors associated with IBD.¹² The diagnosis of IBD (CD or UC) was made at least 6 months before screening and was based on clinical, endoscopic, histological and/or radiologic criteria.

Patients

A total of 315 IBD (252 CD and 63 UC) patients were consecutively included. The following variables were recorded at study inclusion: diagnosis (CD or UC), age at diagnosis, age at inclusion, sex, disease duration, previous surgery related to IBD (ileal resection, colectomy,

perianal surgery), immunosuppressive therapies (thiopurines, methotrexate, cyclosporine, anti-TNF α agents), disease distribution according to Montreal classification¹³. The reference population for France and the North-East area was that from the national epidemiologic study on the prevalence of HBV and HCV performed by the French Institute of Health survey¹⁴ (InVS) in 2004.

HBV and HCV infection markers

Sera from 315 patients were tested for hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc) and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV), using a chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA, Architect, Abbott laboratories, Rungis, France). HBsAg-positive sera were tested for hepatitis B e antigen (HBeAg) and antibodies to hepatitis B e antigen (anti-HBe) by using the same technique. If HBsAg and/or anti-HBc were positive, HBV viral load was analyzed by the Abbott RealTime HBV (M1000 between June 2005 and April 2006, and thereafter the M2000 RealTime, Abbott Laboratories, Rungis, France). Anti-HCV positive sera were tested for HCV RNA using the Abbott RealTime HCV (M1000 between June 2005 and April 2006, and thereafter the M2000 RealTime, Abbott Laboratories, Rungis, France). Detection thresholds were 12 UI/mL for HCV quantification and 34 copies/mL for HBV.

Definitions

In this study, present or past HBV infection was defined according to the terminology adopted by the European Association for the Study of the Liver (EASL) in 2008.¹⁵ Present HBV infection included chronic hepatitis B, immune tolerant state (HBeAg positivity, high levels of HBV replication, normal or low levels of aminotransferases, mild or no liver necroinflammation and no or slow progression of fibrosis), and inactive HBsAg carrier state

(very low or undetectable serum HBV DNA levels and normal aminotransferases). Past HBV infection included loss of HBsAg, presence of anti-HBc with or without anti-HBs. Effective vaccination was defined as anti-HBs levels $\geq 10\text{mUI/ml}$ without anti-HBc.

Statistical analysis

Quantitative variables were described as means \pm standard deviation (S.D.) or as medians and percentiles (I.Q.R. for Inter Quartile Range: 25% and 75%) in the event of an abnormal distribution. Proportions were expressed as percentages and 95% confidence intervals (95% CI). Continuous variables were compared by the Student t-test and by the Mann-Whitney U test in the event of an abnormal distribution. Proportions were compared by the Fisher test. First, we looked for predictive factors of effective vaccination among baseline characteristics in univariate analysis by comparing vaccinated and non-vaccinated patients. For this purpose, baseline characteristics were binary categorical variables (gender, type of IBD, and medications) or continuous variables (age at diagnosis, age at study inclusion, and disease duration). Second, in order to be able to perform dichotomous analysis with continuous variables, cut-off values were determined by using receiver operating characteristic (ROC) analysis for all continuous variables that were predictive of effective vaccination in univariate analysis. Finally, to look for independent variables that were predictive of effective vaccination, all significant variables in univariate analysis were integrated into binary logistic regression using the stepwise method. Results are shown as Odds ratios and 95% confidence intervals. $P < .05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc® software (Frank Schoonjans, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Baseline characteristics of the 315 patients (Table 1)

The median age of the IBD patients at study inclusion was 33 years (IQR, 24-43). The median disease duration at study inclusion was 5 years (IQR, 2-11). Of the 315 patients, 68.9% (95% CI: 63-74) were treated with immunosuppressive therapy and 33.7% (95% CI: 28-39) had previous surgery related to IBD at time of inclusion. CD patients were younger than UC patients (22 versus 30 years, respectively, $P < 0.0001$).

Prevalence of HBV and HCV markers among the 315 patients

Present and/or past HBV and HCV infection was found in 2.86% of the 315 IBD patients. Combined anti-HCV and anti-HBc positivity was present in only two CD patients and in none of the UC subjects. Prevalence of the different viral markers in both CD and UC patients is shown in Table 2.

Eight HBV-positive patients (Table 3)

Anti-HBc was present in 8 of the 315 (2.54%) patients, indicating previous contact with HBV. No difference was observed between CD (2.78%) and UC (1.59%) groups regarding anti-HBc prevalence ($P=0.528$). Among the 8 HBV-positive patients, only 3 (0.95%) of the 315 IBD patients had positive HBsAg. HBsAg prevalence did not differ between UC (1.59%) and CD (0.79%, $P=0.489$) patients. No cytolysis and no viral load above 10^4 copies/ml were observed among the three HBsAg carrier patients, namely patients 1, 3, and 5. CD patients 1 and 3 were inactive HBsAg carriers. Patient 5 received a nucleoside/nucleotide analogue treatment (NUC) for active chronic hepatitis. Two patients had only anti-HBc (patients 4 and 8). Anti-HBs was associated with anti-HBc in three patients (patients 2, 6 and 7). In HBsAg-negative and anti-HBc-positive state, search for HBV occult infection¹⁶ by HBV DNA in blood was

negative. Anti-HBs prevalence in UC patients (61.9%) was significantly higher than in the CD group (46.83%, $P=0.028$).

Three HCV-positive patients (Table 4)

For the whole IBD group ($n=315$), anti-HCV was present in only 3 patients (0.95%). All 3 patients had a common risk factor for HCV transmission: 2 had been transfused before systematic testing for HCV markers in French blood banks, which became mandatory after 1991, and one subject had intravenous drug experience. Anti-HCV prevalence did not differ between UC (1.59%) and CD (0.79%, $P=0.18$). Only one patient was positive for HCV RNA.

Prevalence comparisons (Table 5)

Prevalence data for the general population of North-East France were extracted from the epidemiologic survey of HBV and HCV conducted in 2004 by the InVS¹⁴ and were used as the control population. For HCV, no difference was found when comparing our results with the prevalence in the North-East population (InVS data) (0.952% vs. 0.78%, respectively, $P=0.9984$). For HBV, the prevalence of HBsAg in our IBD cohort did not differ from that of the general population in the North-East. (0.95 vs 1.12%, respectively, $P=0.9987$). By contrast, the prevalence of anti-HBc in our IBD patients was significantly lower than that observed in the general population of North-East France (2.54% vs. 8.30%, respectively, $P=0.0004$).

Anti-HBV vaccination status and risk factors for non-vaccination

Effective vaccination was detected in 154 (48.9%) of the 315 IBD patients. UC patients (61.9%) were significantly more vaccinated than CD patients (45.63%, $P=0.018$). In univariate analysis, the median age of IBD patients with effective vaccination was significantly lower than in non-vaccinated subjects (27 versus 39 years, respectively, $P<0.0001$). Age at diagnosis ($P<0.003$), CD ($P=0.020$) and disease duration ($P=0.0001$) were

other risk factors for non-vaccination. ROC analysis identified the following thresholds for continuous variables: age at diagnosis ≤ 31 years (Likelihood Ratio positive (LR+) =1.42; P=0.0023), age at inclusion ≤ 33 years (LR+=2.09; P=0.0001), and disease duration ≤ 7 years (LR+=1.44; P=0.0001). In multivariate analysis (**Table 6**), patients older than 31 years were significantly less vaccinated (OR 0.29; 95% CI: 0.15-0.58, P=0.005): 57.58% of patients younger than 31 years had positive anti-HBs with negative anti-HBc compared to only 25% of the older patients. In multivariate analysis, the other independent risk factors for non-vaccination were a disease duration longer than 7 years (OR 0.43; 95% CI: 0.23-0.83, P=0.005), age at inclusion over 33 years (OR 0.44; 95% CI: 0.20-0.94, P=0.005), and CD diagnosis (OR 0.29; 95% CI: 0.15-0.58, P=0.005).

Risk of viral reactivation under immunosuppressive therapy

HBV

Among the 3 HBsAg-positive patients, one patient (patient 1) had undergone surgery in 1989 for ileocecal CD refractory to standard medications. In the postoperative setting, he received anti-TNF α therapy that was initiated in 2004 (infliximab, 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6 and thereafter every 8 weeks, with a total of 7 infusions) for 10 months to treat an inflammatory anastomotic stricture. Despite infliximab therapy, the anastomosis had to be resected in August 2005. No clinical or biological sign of HBV reactivation was observed during or after discontinuation of anti-TNF therapy. Patient 3, an inactive HBsAg carrier, had undergone an ileocecal resection at CD diagnosis in 2006. He has never received immunosuppressive therapy so far. At study inclusion, patient 5 had already received six infliximab infusions for a corticoreistant UC diagnosed in 1997. In addition, he had active chronic hepatitis B diagnosed in 2002. He had been receiving lamivudine since HBV diagnosis. Adefovir had to be added on in May 2007 for drug resistance. A coloproctectomy was performed in January

2009 owing to disease refractory to medical treatment. During and after withdrawal of infliximab, no clinical or biological sign of reactivation was observed under NUC. Liver fibrosis assessed by non-invasive tools showed stable lesions (F2) during follow-up.

HCV

One patient out of the three with positive HCV serology was HCV ARN-positive (patient 8). In patients 6 and 9, HCV ARN was undetectable and no liver fibrosis was observed. Patient 8 had had intravenous drug experiences and had chronic HCV diagnosed in 1999. In October 2003, the diagnosis of colonic CD was made. Clinical course was favorable under both oral corticosteroids (9 months) and azathioprine (12 months). Azathioprine was stopped in December 2004 owing to severe pancytopenia (case reported elsewhere¹⁷). In January 2006, he developed myasthenia gravis requiring temporary reintroduction of both corticosteroids for 3 months and azathioprine for 21 months until December 2008. A new antiviral treatment initiated in September 2008 was unsuccessful. No clinical or biological sign related to HCV infection was observed in patient 8 during or after withdrawal of immunosuppressive treatment. The Metavir score was A2F3 at both liver biopsies performed in April 2004 and June 2007. Of note, during HCV therapy, interferon alpha did not influence the course of CD.

DISCUSSION

In contrast to previous studies conducted at the end of the 1990s,^{1, 2} our study demonstrates that the prevalence of both HBV and HCV infection in IBD patients is now similar to that of the general population. Importantly, these results confirm data from a recent cross-sectional multicenter study³ in Spain and indicate that, at least in Western Europe, IBD patients should no longer be considered as a risk group for viral hepatitis infection.

The prevalence of HBV infection in our cohort of inpatients and outpatients recruited in a referral center in the North-East of France was broadly similar to that reported in a recent

Spanish multicenter study³, which found 0.6% positivity for AgHBs and 7.1% for anti-HBc. Biancone *et al.*² found a higher prevalence of HBV markers in CD than in UC. The prevalence of these markers was similar in UC and CD in our study.

To our knowledge, this is the first time that HCV prevalence in IBD has been assessed within the same country, France, during two different periods, January-September 1998¹ and 2005-2009 in our study. Regarding HCV, prevalence of markers was 0.95% in our study, which is much lower than that found in France in 1998 by Longo *et al.* (5.98%).¹ However, such a comparison should be interpreted with caution because the study by Longo *et al.* was conducted in the South of France¹ where HCV infection is more prevalent than in the North-East of France.¹⁸ Therefore, comparison of our results on HCV with epidemiological data from North-East of France in the general population¹⁴ is of interest, confirming the fact that IBD is not associated with an increased risk of HCV infection. Each HCV-positive patient had common risk factors¹⁴ for this infection, such as blood transfusions before 1991 and intravenous drug experiences, and only one patient was ARN HCV-positive.

Such a decrease in the prevalence of both HBV and HCV infection in France among IBD patients may be due to several factors. Blood transfusion safety after 1991, better aseptic perioperative rules, single-use materials and better decontamination procedures in endoscopy¹⁹ likely explain these results. In fact, this low prevalence suggests the implementation of satisfactory preventive measures in our hospital. In the Spanish study³, the IBD population had fewer risk behaviors (sexual and drug experiences) compared to the general population. IBD patients may avoid risk behaviors that could worsen their health status. This information was not collected in our study.

Risk factors for non-vaccination were partly investigated in the Spanish study, in which only 12% of IBD patients were vaccinated against HBV. In Spain, 56.5% of IBD patients younger than 27 years had positive anti-HBs with negative anti-HBc, whereas the

corresponding figure was 12.3% in older patients³. In France, the rate of effective vaccination coverage against HBV in IBD patients was unknown. In 2002, for the 19-24 years and 25-34 years-old age groups, vaccination prevalence was 47.3% and 32.1%, respectively, in the general population.²⁰ Hence, with 48.9% of vaccinated patients, our results are in line with the prevalence of HBV markers in the general population in France. Nevertheless, as life-threatening reactivations related to immunosuppressant may occur^{21, 22}, the ECCO recommends assessment of vaccination status at IBD diagnosis and vaccination of non-immune patients.⁹ Interestingly, in multivariate analysis, age at diagnosis over 31 years, disease duration over 7 years, age at inclusion over 33 years and CD diagnosis were significantly related to the lack of effective vaccination in our study. Physicians should be aware of these predictive factors of non-vaccination, particularly for older patients who have not been included in the French vaccination program. Loras *et al.* reached the same conclusion.³ In our study, with an OR of 0.29 (CI 95%: 0.15-0.58; P=0.005), CD was a main risk factor for non-vaccination. First, the increasing use of immunosuppressive drugs at time of vaccination may partly explain this finding.²³ Indeed, efficacy of hepatitis B vaccination is influenced by the number of immunomodulators given.^{24, 25} For this reason, the ECCO recommends higher doses of the immunizing antigen and measuring the serological response after the completion of vaccination. Second, cellular-mediated immune response driven by Th1 cytokines is a feature of CD.²⁶ By modulating Th1/Th2 balance, it has been speculated that CD may disturb cytokine secretion and vaccination response.²⁷

In our study, no case of HBV or HCV reactivation occurred under immunosuppressive therapy (corticosteroids, azathioprine, methotrexate, anti-TNF α). Patient 1 was an immunotolerant¹⁵. He had been treated with anti-TNF α therapy without receiving any preventive treatment against HBV in 2005, but no viral reactivation occurred. At the end of the 1990s, oncologists used to introduce lamivudine to prevent HBV reactivation during

aplasia.²⁸ A meta-analysis concluded that use of pre-emptive NUC treatment prevents viral reactivation risk and hepatocellular failure during chemotherapy.²⁹ By analogy, the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)³⁰, the EASL¹⁵ and the ECCO⁹ recommend early introduction of NUC for all HBsAg-positive patients requiring immunosuppressive therapy. Some case reports have confirmed the efficacy of this strategy, thus supporting the need to continue NUC after stopping immunosuppressive drugs in order to prevent a deleterious immune rebound.^{31, 32} Of note, IBD patients may experience reactivation of an occult HBV under immunosuppressive drugs such as infliximab.³³ In our cohort, occult HBV infection was present in two patients (patients 3 and 8: anti-HBc +/- anti-HBs); no virologic sign of reactivation occurred with methotrexate and corticosteroids in association with azathioprine. The ECCO recommends monitoring routinely for elevation of ASAT/ALAT, as well as for changes for HBV serology and HBV DNA, as clinically indicated for these patients.¹⁵ Patient 8 did not present any HCV reactivation under corticosteroids and azathioprine and the Metavir score remained unchanged for 3 years despite of the use of immunosuppressive therapy. Immunomodulators are not necessarily contraindicated in active chronic HCV (anti-HCV+, ARN HCV+).¹⁵ Cyclosporine via cyclophilins³⁴ and anti-TNF α ³⁵ were even found to be beneficial for the course of HCV. No consensus exists regarding HCV screening prior to starting immunosuppressive therapy.

CD is usually characterized by a Th1 immune response. Consistently, CD flares have been reported under interferon- α treatment known to stimulate Th1 immune response³⁶, whereas such treatment had no impact on the course of UC³⁷. In patient 8, CD remained quiescent during the two antiviral treatments by interferon- α . Overall, no definitive conclusions can be drawn from our study on the risk of viral reactivation under immunosuppressive therapy and the influence of interferon- α on the clinical course of IBD owing to the small sample size.

In our study, conventional risk factors were present in 7 out of 9 patients with HBV- and/or HCV-positive markers. For patients 3 and 7, no risk factor was identified. Because a positive serology for either HBV or HCV was found in only 2.86% of the overall IBD population studied (n=315), we were unable to compare patients positive for one of these two markers with subjects negative for HBV and/or HCV.

In conclusion, HBV and HCV prevalence of IBD patients in the North-East of France is similar to that of the general population and much lower than in a previous French study¹, thus confirming a recent report from Spain³. While the ECCO recommends effective vaccination in IBD, half of the patients were not vaccinated against HBV. This low prevalence makes it mandatory to intensify vaccination. The non-vaccination risk factors identified in our study may allow targeted vaccination coverage. No HBV reactivation occurred under immunosuppressive therapy in our cohort of IBD patients. Although this finding should be interpreted with caution due to the small size sample, HBsAg carriers should receive an antiviral pre-emptive NUC therapy before and during immunosuppressive treatment regardless of the degree of viremia in order to avoid hepatitis B reactivation. No consensus exists for screening HCV in IBD patients. As with HBV, IBD patients should not be considered at risk for HCV given our results and recent epidemiological data from Spain³. Because the risk of HCV reactivation under immunosuppressive drugs appears to be very low, these findings do not support the systematic HCV screening of IBD patients.

REFERENCES

1. Longo F, Hebuterne X, Tran A, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:77-81.
2. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
3. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:57-63.
4. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1453-4.
5. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
6. Wendling D, Di Martino V, Prati C, et al. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009;76:308-11.
7. Papa A, Mocci G, Bonizzi M, et al. Use of infliximab in particular clinical settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1575-86.
8. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-9.
9. Rahier JF SB-H, Y. Chowers, C. Conlon, et al. European evidence based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;doi:10.1016.

10. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, et al. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:196-9.
11. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-9.
12. Peyrin-Biroulet L, Gueant-Rodriguez RM, Chen M, et al. Association of MTRR 66A>G polymorphism with superoxide dismutase and disease activity in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:399-406.
13. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
14. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Institut de Veille Sanitaire, 2004.
15. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;29:29.
16. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
17. Peyrin-Biroulet L, Cadranet JF, Nousbaum JB, et al. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:984-93.
18. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, et al. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997;25:1490-6.
19. Circulaire DBS/DH n°236 du 2 avril 1996 relative aux modalités de désinfection des endoscopes dans les lieux de soins. *Bull Epidemiol hebdomadaire* 1996;22:97-9.

20. Denis F, Abitbol V, Aufrere A. Evolution of strategy and coverage rates for hepatitis B vaccination in France, a country with low endemicity. *Med Mal Infect* 2004;34:149-58.
21. Michel M, Duvoux C, Hezode C, et al. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.
22. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-6.
23. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
24. Wagner D, Wagenbreth I, Stachan-Kunstyr R, et al. Failure of vaccination against hepatitis B with Gen H-B-Vax-D in immunosuppressed heart transplant recipients. *Clin Investig* 1992;70:585-7.
25. Worns MA, Teufel A, Kanzler S, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138-46.
26. Pallone F, Monteleone G. Interleukin 12 and Th1 responses in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;43:735-6.
27. Jafarzadeh A, Shokri F. The antibody response to HBs antigen is regulated by coordinated Th1 and Th2 cytokine production in healthy neonates. *Clin Exp Immunol* 2003;131:451-6.
28. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, et al. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:385-7.

29. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
31. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188-94.
32. Ojira K, Naganuma M, Ebinuma H, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008;43:397-401.
33. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
34. Yang F, Robotham JM, Nelson HB, et al. Cyclophilin A is an essential cofactor for hepatitis C virus infection and the principal mediator of cyclosporine resistance in vitro. *J Virol* 2008;82:5269-78.
35. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
36. Villa F, Rumi MG, Signorelli C, et al. Onset of inflammatory bowel diseases during combined alpha-interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1243-5.
37. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:1728-33.

Table 1: Baseline characteristics of the 315 IBD patients

	Crohn's disease (n=252)	Ulcerative colitis (n=63)	P-Value (CD versus UC)	
Patient age (years) at IBD diagnosis (median (IQR, 25-75%))	22 (18-30)	30 (25-39.75)	<0.0001	
Patient age (years) at inclusion (median (IQR, 25-75%))	31 (23-41.5)	37 (29.25-49.75)	0.0023	
Sex ratio M/F (95% CI)	0.38 (0.32-0.44)	0.62 (0.50-0.74)	<0.0001	
Disease duration (years) at inclusion (median (IQR, 25-75%))	5 (2-13)	5 (2-9)	0.38	
Previous surgery related to IBD	% (95% CI)	% (95% CI)	IBD patients % (95% CI)	
Ileal resection	21 (16-26.1)	-	33.7 (28-39)	
Colectomy	11.5 (7.54-15.5)	7.94 (1.07-14.8)		
Perianal surgery	14.3 (9.94-18.6)	-		
Immunosuppressive therapies at inclusion	% (95% CI)	% (95% CI)	IBD patients % (95% CI)	
Azathioprine	52 (45.8-58.2)	31.7 (19.9-43.6)	68.9 (63-74)	
Methotrexate	4.8 (2.11-7.41)	15.9 (6.6-25.2)		
Cyclosporine	0	0		
Anti-TNF α	52.4 (46.2-58.6)	27 (15.7-38.3)		
Montreal classification	Age at diagnosis % (95% CI)		Extension % (95% CI)	
	A1	14.7 (10.3-19.1)	E1	14.3 (5.4-23.2)
	A2	73.4 (67.9-78.9)	E2	23.8 (13-34.6)
	A3	11.9 (7.88-15.9)	E3	61.9 (49.6-74.2)
	Location % (CI 95%)			
	L1	27 (21.5-32.5)		
	L2	29.4 (23.7-35)		
	L3	42.9 (36.7-49)		
	L4	5.16 (2.41-7.91)		
	Behavior % (CI 95%)			
	B1	36.5 (30.5-42.5)		
	B2	20.2 (15.2-25.2)		
	B3	41.7 (35.5-47.8)		
	Perianal disease % (CI 95%)			
p	42.5 (36.3-48.6)			

CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; IQR: Inter Quartile Range; CI: Confidence Interval; IBD: Inflammatory Bowel Disease.

Table 2: Prevalence of HBV and HCV markers in the 315 patients

	UC (n=63)	CD (n=252)	P-Value (UC versus CD)
HBsAg (% , 95% CI)	1.59 (0-4.76)	0.79 (0-1.9)	0.489
Anti-HBs (% , 95% CI)	61.90 (49.6-74.2)	46.83 (40.6-53)	0.028
Anti-HBc (% , 95% CI)	1.59 (0-4.76)	2.78 (0.74-4.82)	0.528
Anti-HCV (% , 95% CI)	1.59 (0-4.76)	0.79 (0-1.9)	0.635
HBV vaccination (% , 95% CI)	61.90 (49.6-74.2)	45.63 (39.4-5.18)	0.018

UC: Ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; CI: Confidence Interval.

Table 3: Characteristics of the 8 HBV-positive patients

Patient No.	Age (years) / Disease duration (years)	Sex	IBD	Immunosuppressives	Serology	Viral load (copies /ml)	Cytolysis	Risk factors
1	59/16	Male	CD	anti-TNF α	HBsAg+ HBeAg- Anti-HBe+ Anti-HBs- Anti-HBc +	8128	No	Blood transfusion (1967)
2	28/4	Male	CD	Methotrexate	HBsAg- Anti-HBs+ Anti-HBc+	undetectable	No	Birth country with high prevalence
3	33/3	Female	CD	-	HBsAg+ HBeAg- Anti-HBe+ Anti-HBs- Anti-HBc+	2042	No	NA
4	35/9	Male	CD	-	HBsAg- Anti-HBs- Anti-HBc+	undetectable	No	Birth country with high prevalence
5	38/11	Male	UC	anti-TNF α	HBsAg+ HBeAg- Anti-HBe+ Anti-HBs- Anti-HBc+	78	No	Birth country with high prevalence
6	52/15	Male	CD	-	HBsAg- Anti-HBs+ Anti-HBc+	undetectable	No	Blood transfusion before 1991
7	39/9	Female	CD	-	HBsAg- Anti-HBs+ Anti-HBc+	undetectable	No	NA
8	45/2	Male	CD	-	HBsAg- Anti-HBs- Anti-HBc+	undetectable	ASAT and ALAT = 2N	IV drug use (1998)

NA: Not available

UC: Ulcerative colitis; CD: Crohn's disease.

Table 4: Characteristics of the 3 HCV-positive patients

Patient No.	Age (years) / Disease duration (years)	Sex	IBD	Immunosuppressives	Viral load (UI/ml)	Cytolysis	Risk factors
6	52/15	Male	CD	-	undetectable	No	Blood transfusion before 1991
8	45/2	Male	CD	-	365 020	ASAT and ALAT = 2N	IV drug use (1998)
9	56/30	Male	UC	-	undetectable	No	Blood transfusion before 1991

UC: Ulcerative colitis; CD: Crohn's disease.

Table 5: Prevalence of HBV and HCV markers in our IBD cohort and control populations

HBsAg	n	Nancy cohort		n	France		P-Value
	315	%	0.95	14416	%	0.65	P = 0.77
		95% CI	0 – 2.03		95% CI	0.45 – 0.93	
	n	Nancy cohort		n	North-East population*		P-Value
	315	%	0.95	4088	%	1.12	P = 0.1
		95% CI	0 – 2.03		95% CI	0.76 – 1.66	
Anti-HBc	n	Nancy cohort		n	France		P-Value
	315	%	2.54	14416	%	7.30	P = 0.0018
		95% CI	0.79-4.29		95% CI	6.48-8.22	
	n	Nancy cohort		n	North-East population*		P-Value
	315	%	2.54	4088	%	8.30	P = 0.0004
		95% CI	0.79-4.29		95% CI	6.99-9.83	
Anti-VHC	n	Nancy cohort		n	France		P-Value
	315	%	0.952	14416	%	0.84	P = 0.92
		95% CI	0 – 2.03		95% CI	0.65-1.10	
	n	Nancy cohort		n	North-East population*		P-Value
	315	%	0.952	4088	%	0.78	P = 0.1
		95% CI	0 – 2.03		95% CI	0.5-1.23	

*Prevalence data for the general population of the North-East were extracted from the epidemiologic survey of HBV and HCV conducted in France in 2004 by the InVS¹⁴.

Table 6: Risk factors for non-vaccination (binary logistic regression, stepwise method)

	Non-vaccinated patients	Vaccinated patients	P-Value		Odds Ratio (CI 95%)
			Univ.	Multi.	Vaccinated patients
Crohn's disease (%)	85.09	74.68	0.02	< 0.0001	0.29 (0.15-0.58)
Age at diagnosis > 31 years (%)	39.13	13.64	< 0.0001	0.005	0.29 (0.12-0.70)
Disease duration > 7 years (%)	45.96	22.08	< 0.0001	0.011	0.43 (0.23-0.83)
Age at inclusion > 33 years (%)	65.22	27.27	< 0.0001	0.035	0.44 (0.20- 0.94)

Univ: univariate analysis; Multi: multivariate analysis; CI 95%: 95% confidence interval.

VU

NANCY, le 29 juin 2009
Le Président de Thèse

Professeur M.A. BIGARD

NANCY, le 30 juillet 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 24 août 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME

Introduction : Les données concernant la prévalence des hépatites B et C au cours des maladies inflammatoires intestinales (MICI) sont contradictoires.

Méthodes : 315 malades ayant une maladie de Crohn (252 malades) ou une rectocolite hémorragique (63 malades) ont été inclus consécutivement entre juin 2005 et mai 2009.

Résultats : L'âge median était de 33 ans (IQR : 24-43) et la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 5 ans (IQR : 2-11). Des marqueurs d'infections anciennes ou actives par le VHB et/ou le VHC étaient retrouvés chez 2,86 % des 315 patients (MC : AgHBs=0,79 %, Ac anti-HBc=2,78 %, Ac anti-HCV=0,79 %; RCH : AgHBs=1,59 %, Ac anti-HBc=1,59 %, Ac anti-HCV=1,59 %). 48,9 % des 315 patients présentaient une vaccination efficace (Ac anti-HBs sans Ac anti-HBc). En analyse multivariée, un âge au diagnostic supérieur à 31 ans (odds ratio (OR) 0,29; intervalle de confiance (IC) 95 % 0,15-0,58; p=0,005), une durée d'évolution supérieure à 7 ans (OR 0,43; IC 95 % 0,23-0,83; p=0,005), un âge à l'inclusion supérieur à 33 ans (OR 0,44; IC 95 % 0,20-0,94; p=0,005) et la maladie de Crohn (OR 0,29; IC 95 % 0,15-0,58; p=0,005) étaient significativement corrélés à une absence de vaccination. 2 patients porteurs de l'AgHBs, dont un sous traitement par analogues nucléosidique/nucléotidique, ont reçu 6 et 7 injections d'infliximab, et un malade porteur de l'Ac anti-VHC a bénéficié d'un traitement par corticoïdes et azathioprine pendant 12 et 33 mois respectivement. Aucune réactivation virale n'est survenue chez ces patients.

Conclusion : La prevalence des hépatites B et C chez les patients atteints de MICI est similaire à celle dans la population générale. Bien que l'*European Crohn's and Colitis Organisation* recommande une vaccination efficace chez les malades porteurs d'une MICI, seulement la moitié de nos patients étaient vaccinés contre l'hépatite B. Les facteurs identifiés dans notre étude permettent de cibler les patients à risque de non vaccination.

TITRE EN ANGLAIS

PREVALENCE OF HEPATITIS B AND C AND RISK FACTORS FOR NON-VACCINATION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS IN THE NORTH-EAST OF FRANCE.

MOTS CLEFS

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hépatites B et C. Epidémiologie. Vaccination contre l'hépatite B. Réactivations virales. Immunosuppresseurs.

THESE

MEDECINE SPECIALISEE - HEPATO GASTRO-ENTEROLOGIE
SEPTEMBRE 2009

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY