



HAL
open science

Effacité de la réponse vaccinale de l'hépatite B dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Arthur Belle

► **To cite this version:**

Arthur Belle. Effacité de la réponse vaccinale de l'hépatite B dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01770919

HAL Id: hal-01770919

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770919>

Submitted on 29 Mar 2023

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-thesesexercice-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 SPECIALISEE
GASTROENTEROLOGIE et HEPATOLOGIE

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

le 07 octobre 2013

par

L'interne des hôpitaux

Arthur BELLE

**Efficacité de la réponse vaccinale de l'hépatite B dans
les maladies inflammatoires chroniques intestinales**

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Président du Jury

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE, Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Juge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Juge

Madame le Docteur Hélène BARRAUD

Juge

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**
**Vice-Doyen « Pédagogie » :
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » :
Vice-Doyen Mission « Finances » :**
**Mme la Professeure Karine ANGIOI
Mme la Professeure Annick BARBAUD
Professeur Marc BRAUN**
Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
 LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - 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 - Michèle KESSLER - Jacques
 LACOSTE

 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
 Michel MERLE

 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
 Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-
 Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT -
 Michel RENARD - Jacques ROLAND

 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
 SOMMELET

 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ -
 Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

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 Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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 médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

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 Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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 – Professeure Eliane ALBUISSON

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

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

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 Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

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 - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

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

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-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-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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 DE CHURET

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

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

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 Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

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 Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

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 ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn

(ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et président de Jury

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu accordé à notre travail. Nous vous remercions pour votre encadrement, votre disponibilité et votre rigueur scientifique. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques
Professeur d'Immunologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail.

Nous vous prions d'accepter notre reconnaissance pour les conseils donnés pendant notre internat de Médecine et la passion transmise de l'hépatologie

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre juge

**Madame le Docteur Hélène BARRAUD
Praticien Hospitalier en Gastroentérologie et
Hépatologie**

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail.

Nous espérons pouvoir travailler ensemble dans les années qui viennent.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A mes parents,

Merci de m'avoir offert une éducation ouverte d'esprit.

*Merci de m'avoir encouragé à choisir la Médecine
comme vocation. J'ai toujours pu avoir votre confiance.*

*J'ai une pensée toute particulière à ma mère qui m'a
transmis et montré par sa vie le sens de la rigueur
intellectuelle et l'importance de l'humanité porté aux
autres.*

A Ogier,

*Merci de m'avoir supporté durant toute notre enfance,
de m'avoir toujours dit ce que tu pensais. Je te souhaite
le meilleur pour l'avenir.*

A Côme,

*Merci de m'apporter autant de réconfort et d'attention.
Je t'encourage dans ton futur que je sais brillant.*

A mes grands parents,

Merci de toute l'attention que vous m'avez porté. Je suis honoré de la fierté que vous m'avez témoigné en choisissant la Médecine.

A mes amis,

Merci de votre soutien, de votre amitié que vous me portez. Je ne pourrais tous vous citer mais je pense bien fort à vous tous. Vous savez que ces quelques lignes ne peuvent décrire toute l'affection que j'ai pour vous.

A mes co-internes,

Merci d'avoir rendu mes études de médecine inoubliables et de m'apporter votre confiance. Je garde en mémoire de nombreux souvenirs qui resteront à jamais en commun. Je vous souhaite à tous une vie professionnelle faite de réussite. J'ai eu la chance et l'honneur d'être à vos côtés dans les moments de joie et de doute inhérents à notre vocation. Nafissa, merci d'avoir toujours été présente lors de notre premier semestre : espérons que

nos « staff à deux » ont apporté de bons choix. Marie-Pauline et Isabelle, merci de votre aide pour le jeune interne que j'étais qui admirait vos capacités que je souhaite avoir acquis. Godelieve, Jessyca, Laurent et Seray, merci pour ce semestre de folie en hématologie qui m'a fait grandir rapidement lors de nos astreintes si périlleuses ; je garderai toujours un excellent souvenir de ma « deuxième spécialité ». Camille, merci d'avoir choisi ensemble pour faire un semestre si facile grâce à ta présence et à tes compétences reconnues de tous. Lise, Edouard et Amaury, merci de m'avoir si bien accueilli dans le monde militaire : je garderai un souvenir nostalgique de l'HIA Legouest. Andres, merci de ce semestre en radiothérapie où tu m'as guidé dans ta spécialité. Marie-Caroline, merci de ce semestre d'endoscopie que j'appréhendais et qui restera exceptionnel grâce à toi et toute l'équipe du CHR de Metz. Emilie, merci de me permettre de si bien finir mon internat à Paris : sans toi je n'aurais pas pu prendre soin avec attention de nos patients du CHB et je sais pouvoir compter sur toi dans le futur.

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD
Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie

Merci de votre soutien, de votre transmission avec passion de notre discipline. Vous nous avez enseigné avec honnêteté et indépendance la thérapeutique de notre discipline médicale si variée. J'ai eu l'honneur de débiter mon internat dans votre service et d'apprendre de votre expérience.

Aux Docteurs Laurence CHONE, Hervé HUDZIAK,
Cécile LACLOTTE, Laura STANCU et Jérôme
WATELET

Merci de votre confiance que vous m'avez accordé durant mon internat. J'espère pouvoir continuer à apprendre de vous dans les années qui viennent et de transmettre aux générations futures ce que vous m'avez enseigné.

**Au Professeur Philippe REY et aux Docteurs
Christian BREDIN, Damien CORBERAND et Claudia
SAVA**

Merci de votre apprentissage pour mes véritables débuts en endoscopie digestive. Les six mois passés à vos côtés resteront une expérience inoubliable et me ferai regretter de ne pas avoir de service militaire pour mieux connaître cette institution que j'ai appréciée.

**Au Professeur Pierre FEUGIER et aux Docteurs Serge
BOLOGNA, Caroline BONMATI, Nicolas DAGUINDAU,
Agnès GUERCI, Cyrille HULIN et Dana RANTA**

Merci de votre apprentissage en hématologie. Les six mois passés à vos côtés resteront une expérience unique. Je me souviendrai maintenant avec le sourire de ma première venue dans le service où heureusement finalement tout s'est bien passé... J'avais probablement déjà le choix de l'hépatogastroentérologie en tête car le hasard m'a fait commencer par ce service.

Aux Docteurs Alain COURRIER, Eric KULL, Moucine BENGHANEM, Laurence DELIQUE, Eric JACOB, Brigitte LEGUILLOU, Jean-Jacques RAABE et Philippe SIMONNET

Merci de m'avoir formé à l'endoscopie digestive. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour votre patience au bloc opératoire à m'encourager à persévérer et à progresser à chaque instant. La révolution aura surtout été de constater que l'endoscopie digestive m'ait dorénavant plus familière.

Au Professeur Didier SAMUEL, aux Docteurs Térésa ANTONINI, Audrey COILLY et à l'ensemble du CHB

Merci de m'avoir donné le virus de la transplantation. J'ai pu mesuré tout le potentiel de ma future spécialité qui est si dynamique. Votre accueil dans votre centre est remarquable tant par les qualités humaines qui s'y trouvent que par l'excellence scientifique à tous les niveaux. J'espère pouvoir continuer cet apprentissage à l'avenir car de nouveaux défis s'annoncent !

**Messieurs les Professeurs Robert HARLE et Gilles
KAPLANSKI**

Professeurs de Médecine Interne

Merci de votre enseignement durant mon externat et de vos conseils avisés. Grâce à vous j'ai commencé mon internat de manière plus sereine.

Au Docteur Karine MAZODIER,

Merci de ta bienveillance au cours de mes débuts en Médecine. Je te suis reconnaissant du temps passé à m'avoir appris tant de savoir-faire et de savoir-être. Même si la distance qui nous sépare est grande je pense souvent aux visites dans ton service durant lesquelles tu m'as transmis la passion de la clinique.

**A tous ceux que j'ai croisé au cours de mes études
de Médecine,**

Merci de m'avoir appris, transmis vos connaissances.
J'espère être digne de la confiance que j'ai reçue.

SERMENT

« **A**u 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 ».

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ABREVIATIONS	Page 23
I. INTRODUCTION	Page 24
II. MATERIELS ET METHODES	
II.1. Population de l'étude et schéma vaccinal	Page 26
II.2. L'analyse statistique	Page 28
III. RESULTATS	
III.1. Caractéristiques des patients MICI et des travailleurs sains	Page 29
III.2. Efficacité de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients MICI par rapport aux témoins	Page 31
III.3. Impact des caractéristiques des populations (à l'exception des médicaments) sur l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B	Page 32
III.4. Impact de la thérapie immunosuppressive sur l'efficacité de vaccination contre l'hépatite B chez les patients atteints de MICI	Page 33
IV.DISCUSSION	Page 35
V.REFERENCES	Page 39
VI ANNEXE : article original en Anglais	Page 44
VII.PERMIS D'IMPRIMER	Page 67

LISTES DES ABREVIATIONS

ADA : Adalimumab

anti-HBs : anticorps dirigés contre l'antigène titrage de surface de l'hépatite B

HBsAg : antigène de surface de l'hépatite B

IC : Intervalle de confiance

IFX : Infliximab

MC : Maladie de CROHN

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

NS : Non Significatif

RCH : Rectocolite hémorragique

VHB : Virus de l'Hépatite B

I. INTRODUCTION

L'hépatite B est une des infections virales les plus répandues dans le monde. Environ un tiers de la population mondiale a des marqueurs sérologiques d'infection récente ou passée de l'hépatite B, et plus de 350 millions de personnes ont une hépatite B chronique [1, 2]. De plus, l'infection chronique B est une des principales causes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire dans le monde, et fait partie des 10 premières causes de décès ; et environ 1,5 millions de personnes meurent annuellement dans le monde de ses complications [1, 2].

De multiples cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés parmi les patients recevant des agents anti-tumor necrosis factor (TNF) pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) [3, 5]. Les patients présentant des MICI ont des traitements immunosuppresseurs de plus en plus complexes comme les thiopurines et les anti-TNF [6, 7]. De plus, les réactivations virales de l'hépatite B sont un sujet d'importance pour les médecins qui suivent les patients atteints de MICI sous traitements immunosuppresseurs [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Les récentes études de la littérature indiquent que la prévalence de l'infection virale B est similaire à celle de la population générale. En effet moins de la moitié des patients suivis pour une MICI sont vaccinés pour l'hépatite B [17, 18, 19, 20]. Le consensus de l'Organisation Européenne des maladies de Crohn et des colites

concernant les infections opportunistes recommandent de tester tous les patients pour l'hépatite B et de vacciner les patients séronégatifs [21].

Le vaccin contre l'hépatite B est sans risque et efficace dans 95 % des cas en population générale [22, 23, 24, 25]. Deux études récentes ont montré que le taux de vaccination de l'hépatite B est inférieur chez les patients avec une MICI [26, 27, 28]. Le taux de séroconversion est plus élevé parmi les patients vaccinés avec une double dose vaccinale en comparaison avec une dose standard [26]. L'impact des traitements immunosuppresseurs sur la réponse vaccinale de l'hépatite B chez les patients MICI reste controversé [26, 27, 28, 29, 30].

Les buts de notre thèse sont : 1) de déterminer l'efficacité vaccinale de l'hépatite B avec un protocole standard de vaccination chez les patients avec une MICI; 2) de comparer l'efficacité vaccinale à un groupe de travailleurs sains ; et 3) d'évaluer l'impact des traitements immunosuppresseurs sur l'efficacité vaccinale chez les patients présentant une MICI.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Population de l'étude et schéma vaccinal

Tous les patients adultes consécutifs à partir de la cohorte MICI de notre centre (Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, France) qui ont été vaccinés contre le VHB entre Juin 2009 et Juin 2013 ont été rétrospectivement inclus dans cette étude cas-témoins. Les informations sur la cohorte des MICI de Nancy ont été signalées à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no.1404720), qui supervise la mise en œuvre de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés individuelles qui sont entrés en vigueur le 6 Janvier 1978 et a été modifiée le 6 Août 2004 pour protéger les données personnelles des individus.

Tous les patients atteints de MICI inclus présentaient des anticorps dirigés contre l'antigène titrage de surface de l'hépatite B (anti-HBs) <10 UI / L, et étaient séronégatifs contre les anticorps de la protéine core de l'hépatite B (anti-HBc) et contre l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg).

Les travailleurs sains adultes de la Médecine Préventive de notre hôpital ont été utilisés comme témoins. Tous ces contrôles n'avaient pas de MICI, aucune morbidité connue, un titre anti-HBs < 10 UI / L et étaient séronégatifs à la fois contre l'anti-HBc et l'HBsAg.

Les critères d'exclusion étaient pour les deux groupes: (i) des antécédents d'hépatite virale, (ii) d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes, (iii) une

infection active, (iv) toute condition médicale connue pour provoquer une immunosuppression (par exemple, l'infection VIH ou l'insuffisance rénale chronique), (v) la cirrhose du foie, et (vi) la grossesse.

Les patients ont été vaccinés contre le VHB avec un protocole standard (norme actuelle de soins), composé de trois doses par voie intramusculaire (1,0 ml, 20 microg HBsAg recombinant) du vaccin HB commercial Engerix-B (GlaxoSmithKline) administré à 0, 1 et 6 mois.

Le vaccin a été administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde à 0, 1 et 6 mois. Tous les patients atteints de MICI inclus ont terminé le protocole de vaccination.

Les caractéristiques démographiques recueillies pour chaque patient étaient l'âge, le sexe, la taille, le poids, la fonction rénale, le type de MICI (maladie de Crohn (MC) ou rectocolite hémorragique (RCH), le traitement immunosuppresseur reçu (thiopurine, méthotrexate) concomitants à l'administration du vaccin, et les agents anti-TNF (infliximab, adalimumab) concomitants à l'administration du vaccin.

Les titres d'anti-HBs ont été mesurés 2 mois après la troisième dose. Le taux de réponse au vaccin (taux de séroprotection) a été analysé en considérant deux titres d'anti-HBs différents comme seuils : > 10 UI/L (définition standard pour la

séroconversion) et > 100 UI/L (définition de la réponse complète). Le niveau des taux des anticorps anti-HBs a également été recueilli pour chaque patient.

II.2. L'analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en moyenne et écart type, les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et l'intervalle de confiance de 95% (IC). Le test χ^2 et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables catégorielles et quantitatives, respectivement, entre répondeurs et non répondeurs. La signification statistique a été fixée avec $p < 0,05$. Une analyse de régression logistique multivariée par étapes a été effectuée pour identifier les facteurs prédictifs de réponse à la vaccination contre le VHB, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Ainsi, la variable dépendante était la séroconversion (anticorps anti-HBs > 10 UI/L), et les variables indépendantes étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le type de MICI (MC ou RCH), un traitement immunosuppresseur et un anti-TNF.

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patients MICI et des travailleurs sains

Un total de 140 patients a été inclus dans cette étude cas-témoins. Parmi eux, 96 avaient une MICI et 44 étaient des contrôles sains. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients MICI et des contrôles.

	MICI (N = 96)	Contrôles (N=44)	P
	Valeur \pm DS ou n (%)		
Sexe (Femelle)	51 (53.1 %)	31 (70.5)	0.0533
Age	44.9 \pm 13.4	31.2 \pm 9.1	<0.0001
IMC	24.6 \pm 6.1	23.9 \pm 5.2	0.5312
Localisation de la MICI			
RCH	19 (19.8 %)		
E1	5 (5.2 %)		
E2	4 (4.2 %)		
E3	10 (10.4 %)		
MC	77 (80.2 %)		
L1	19 (19.8 %)		
L2	17 (17.7 %)		
L3	40 (41.7 %)		
L4	3 (3.1 %)		
Traitement de la MICI			
IFX	59 (61.5 %)		
ADA	14 (14.6 %)		
Thiopurine	43 (44.8 %)		
MTX	5 (5.2 %)		
Combothérapie	42 (43.8 %)		
Pas de traitement	16 (16.7 %)		

MICI: maladie inflammatoire chronique intestinale, DS : Déviation standard, IMC: Indice de Masse Corporelle, RCH: Rectocolite Hémorragique, MC : Maladie de Crohn, IFX: infliximab, ADA: adalimumab.

L'âge moyen des patients atteints de MICI ($44,9 \pm 13,4$) était significativement plus élevé que celui des témoins sains ($31,2 \pm 9$) ($p < 0,0001$). Il n'y avait aucune différence entre les patients atteints de MICI et les contrôles sains en matière d'indice de masse corporelle (IMC) et de sexe.

Dans le groupe MICI 53% des patients étaient de sexe féminin, 80 % avaient une MC et 20 % avaient une RCH. Soixante-trois patients (76%) avaient des médicaments anti-TNF (infiximab ou adalimumab), 48 patients (50 %) avaient des immunomodulateurs (thiopurine ou le méthotrexate), tandis que 42 patients (43,8%) étaient sous traitement anti-TNF en combinaison avec un immunomodulateur à l'inclusion de l'étude (tableau 1).

Parmi les patients recevant des médicaments anti-TNF ($n = 73$), 61 étaient sous infiximab et 21 sous adalimumab. Parmi ceux recevant un immunomodulateur ($n = 56$), 47 étaient sous thiopurines et neuf sous méthotrexate.

III.2. Efficacité de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients

MICI par rapport aux témoins

Le taux de réponse a été pour le taux d'anti-HBs > 10 UI/L (définition standard de séroconversion), respectivement de 80,2 % vs 93,2 % ($p = 0,502$) pour les patients atteints de MICI par rapport aux témoins, et respectivement de 45,8 % vs 77,3 % ($p = 0,0005$) lors de l'utilisation du seuil d'anti-HBs > 100 UI/L (définition standard de l'efficacité du protocole de vaccination). Le niveau médian de titres d'anti-HBs est significativement plus élevé chez les témoins ($464,9 \pm 393$) que chez les patients atteints de MICI ($253,9 \pm 342,5$) ($p = 0,0016$) (tableau 2).

Tableau 2. Comparaison de la réponse vaccinale entre les patients MICI et les contrôles.

	MICI (N = 96)	Contrôles (N=44)	P
	Valeur \pm DS ou n (%)		
Anti-HBs > 10 UI/L	77 (80.2 %)	41 (93.2 %)	0.0502
Anti-HBs > 100 UI/L	44 (45.8 %)	34 (77.3 %)	0.0005
Taux médian d'Anti-HBs	253.9 ± 342.5	464.9 ± 393	0.0016

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale, DS : Déviation standard.

En analyse multivariée, le taux de réponse était plus élevé pour les contrôles comparativement aux patients atteints de MICI pour le seuil anti-HBs > 10 UI/L (OR 3,4, IC 95 % 1,0 à 12,1, $p = 0,049$) et le seuil anti-HBs > 100 UI/L (OR, 4,0; CI, 1.8-9 95 % , $p = 0,0004$) (tableau 3).

Tableau 3. Facteurs associés à la non réponse vaccinale chez les patients MICI versus contrôles.

Facteurs	Réponse vaccinale: analyse univariée						Réponse vaccinale : analyse multivariée					
	Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L			Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L		
	OR	95 % IC	P	OR	95 % IC	P	OR	95 % IC	P	OR	95% IC	P
Sexe	1.2	0.5-3	NS	1.5	0.8-2.9	NS						
Age	7.2	0.9-55	0.0135	1.9	0.8-4.4	NS						
IMC	2.0	0.7-5.9	NS	1.1	0.5-2.5	NS						
Pas de MICI	3.4	1.0-12.1	0.0370	4.0	1.8-9	0.0004	4.7	1.2-17.5	0.0370	4.0	1.8-9	0.0004

MICI: Maladie inflammatoire chronique intestinale, NS: non significatif, OR: Odds Ratio.

III.3. Impact des caractéristiques des populations (à l'exception des médicaments) sur l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B

Le sexe, l'âge, l'IMC, le type de MICI (MC vs RCH) n'ont pas d'influence sur la réponse vaccinale en analyse univariée à la fois pour le seuil des anticorps anti-HBs > 10 UI/L et les anti-HBs > 100 UI/L. Le seul sous-groupe avec une réponse différente était la topographie de la MC : la MC située dans l'iléon terminal (L1) a une réponse inférieure à la vaccination à la fois pour les anticorps anti-HBs > 10 UI/L (63 % vs 84 %, p = 0,0490) et pour les anti-HBs > 100 UI/L (21,1 % vs 51,9 % , p = 0,0125) (tableau 4).

L'analyse multivariée a révélé un taux de réponse plus faible chez les patients atteints de maladie iléale à la fois pour l'anti-HBs > 10 UI/L (OR, 3.2; IC, 95 % de 1 à 9,7 , p = 0,049) et pour les anti-HBs > 100 UI/L (OR: 4,1 , IC 95% 1,2 à 13,3 , p = 0,0125).

Tableau 4. Facteurs associés à la non réponse vaccinale chez les patients MICI.

Facteurs	Réponse vaccinale : analyse univariée						Réponse vaccinale : analyse multivariée					
	Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L			Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L		
	OR	95 % IC	P	OR	95 % IC	P	OR	95 % IC	P	OR	95 % IC	P
Sexe	1.0	0.4-2.8	NS	1.3	0.6-2.9	NS						
Age	2.1	0.2-17.8	NS	0.9	0.2-3.7	NS						
IMC	1.6	0.5-5.3	NS	0.5	0.2-1.5	NS						
MICI	0.7	0.2-2.8	NS	0.7	0.3-1.9	NS						
RCH E1				0.2	0-1.8	NS						
RCH E2	1.4	0.1-14	NS	0.8	0.1-6.2	NS						
RCH E3	1.0	0.2-5.2	NS	1.3	0.3-5.0	NS						
MC L1	3.2	1-9.7	0.0490	4.1	1.2-13.3	0.0125	3.2	1-9.7	0.049	4.1	1.2-13.3	0.0125
MC L2	2.3	0.7-7.1	NS	1.2	0.4-3.3	NS						
MC L3	0.4	0.1-1.2	NS	0.6	0.3-1.4	NS						
Anti-TNF	0.9	0.3-2.5	NS	0.9	0.3-2.3	NS						
MTX ou Thiopurine	1.1	0.4-3.1	NS	1.0	0.4-2.2	NS						
Combothérapie	0.9	0.3-2.5	NS	0.9	0.4-2.0	NS						

MICI: Maladie inflammatoire chronique intestinale, , NS: non significatif, RCH: rectocolite hémorragique, MC: Maladie de Crohn, IMC : Indice de masse corporelle, OR: Odds Ratio, TNF: Tumor Necrosis Factor, MTX : Méthotrexate.

III.4. Impact de la thérapie immunosuppressive sur l'efficacité de vaccination contre l'hépatite B chez les patients atteints de MICI

En analyse univariée, aucun médicament n'influence le taux de réponse au vaccin : les médicaments anti-TNF ($p = 0.7897$), les immunomodulateurs (thiopurine ou le méthotrexate) ($p = 0.7978$) et la combothérapie ($p = 0.8717$) pour les anticorps anti-HBs > 10 UI/L. Des résultats similaires ont été observés pour le seuil des anticorps anti-HBs > 100 UI/L : les médicaments anti-TNF ($p = 0.7947$), les immunomodulateurs (thiopurine ou le méthotrexate) ($p = 1$) et la combothérapie ($p = 0.7568$) (tableau 4).

Nous avons ensuite étudié l'impact de la thérapie immunosuppressive sur la réponse vaccinale en comparant les quatre sous-groupes prédéfinis de patients MICI : patients atteints de MICI sans immunomodulateur et sans anti-TNF ($N = 16$) comme

référence, les patients avec traitements immunomodulateurs (thiopurine ou le méthotrexate) (N = 48), avec médicaments anti-TNF (infliximab ou adalimumab) (N = 73) et ceux avec la combothérapie (N = 42). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse au vaccin entre ces quatre sous-groupes avec les seuils d'anti-HBs > 10 UI/L ou > 100 UI/L pour définir la réponse vaccinale. En outre, les titres médians des anti-HBs ne différaient pas entre ces quatre sous-groupes et étaient respectivement de 246,25 ± 330,88 ; 275,93 ± 369,99 ; 357,58 ± 273,54 et 306.91 ± 385.49 (tableau 5).

Tableau 5. Comparaison de la réponse vaccinale entre les différents traitements des patients MICI.

	Anti-TNF (n=73)	MTX or thiopurine (n=48)	Combothérapie (n=42)	Pas de traitement (n=16)	P
	Valeur ± DS ou n (%)				
Anti-HBs > 10 UI/L	59 (80.82)	38 (79.17)	34 (80.95)	13 (81.25)	NS
Anti-HBs > 100 UI/L	34 (46.58)	22 (45.83)	20 (47.62)	7 (43.75)	NS
Median rate of Anti-HBs	273.54 ± 357.58	275.93 ± 369.99	306.91 ± 385.49	246.25 ± 330.88	NS

DS : deviation standard, NS : non significatif, TNF : Tumor Necrosis Factor.

IV.DISCUSSION

Le taux de vaccination contre le VHB reste relativement faible chez les patients avec une MICI [17, 18, 19, 20]. Le consensus de l'Organisation Européenne sur les maladies de Crohn et les Colites (ECCO) concernant les infections opportunistes recommande de tester tous les patients atteints de MICI pour l'hépatite B au moment du diagnostic et de vacciner tous les patients séronégatifs [21].

Plusieurs études chez les enfants et les adultes ont démontré que le taux de réponse contre le VHB était significativement plus faible pour les patients souffrant de MICI que celui en population générale [17, 18, 19, 20]. Une étude prospective par Altunöz et al. a constaté que le taux de réponse chez 102 patients MICI était significativement plus faible (76 %) que pour les 52 contrôles (100 %) ($p < 0,001$) [28]. Le taux de réponse était similaire entre les patients atteints de MC et RCH ($p = 0,302$) après un protocole standard de vaccination. Une étude menée par Melmed et al. à l'aide d'un questionnaire rapportait que seulement 3 des 9 patients (33 %) ont répondu à la vaccination contre l'hépatite B [31]. Vida Perez et al. ont rapporté que 34,1 % des 129 patients atteints de MICI ont eu un taux de réponse vaccinale [32]. Dans la population pédiatrique, les taux de séroprotection globaux étaient de 96 % chez les témoins par rapport à 85,1 % chez les patients MICI après un protocole standard de vaccination contre l'hépatite B (IC 95 % ; 0,83 - 0,95, $P = 0,08$) [29]. Gisbert et al. a démontré que la réponse de la vaccination contre le VHB de 241 patients atteints de MICI n'était que de 59 % [25].

Nous pourrions affirmer que le taux de réponse vaccinale était significativement plus faible chez les patients atteints de MICI que dans le groupe de contrôle lorsque l'on considère la définition standard de séroconversion défini par des anticorps anti-HBs > 10 UI/L, mais aussi lors de l'utilisation de 100 UI/L comme seuil. Fait intéressant, il s'agit de la première étude montrant que le niveau médian des titres d'anti-HBs est significativement plus élevé chez les témoins ($464,9 \pm 393$) que chez les patients atteints de MICI ($253,9 \pm 342,5$) ($p = 0,0016$).

Le protocole de vaccination peut influencer la réponse vaccinale. Gisbert et al. ont montré que l'administration d'une double dose était associée à un taux de réponse supérieur à un protocole de dose simple: 75 % (IC 95 % , 65-85 %) contre 41 % (IC 95 % , 29-54 %) ($p < 0,001$) [26]. En analyse multivariée, la vaccination avec la double dose était le seul facteur associé à une meilleure réponse au vaccin (OR, 4, IC à 95 % 2-8 ; $p < 0,001$) [26]. Par ailleurs, Potsch et al. ont démontré que chez les patients VIH positifs, un schéma à 4 doubles doses d'un vaccin contre le VHB augmentait les taux de réponse et permettait une protection prolongée contre l'hépatite B [33]. Une comparaison d'un protocole de triple injection à un protocole à une seule injection d'un vaccin recombinant contre l'hépatite B chez 303 adultes a montré que le pourcentage de sujets protégé augmentait avec le temps après le début de la vaccination [34]. Dans notre étude, nous avons utilisé la vaccination avec un protocole standard composé de trois doses par voie intramusculaire (1,0 ml, 20 microg HBsAg recombinant) du vaccin VHB commercial Engerix- B (GlaxoSmithKline) administrées à 0, 1 et 6 mois.

Nous avons également étudié l'impact des caractéristiques de la maladie sur la réponse vaccinale. Nous avons constaté que les patients atteints de MC iléale

pure avaient une réponse inférieure à la vaccination à la fois pour le seuil d'anti-HBs > 10 UI/L (63 % vs 84 %, respectivement, $p = 0,0490$) ou le seuil d'anti-HBs > 100 UI/L (21,1 % vs 51,9 %, respectivement, $p = 0,0125$). Dans deux autres études, la localisation et l'étendue de la maladie n'ont pas d'incidence sur la réponse vaccinale [26, 28]. La différence entre nos résultats et ces deux études peut s'expliquer par le fait que Altunöz ait classé les patients atteints de MC en seulement deux groupes : MC iléale et MC iléocolique [28]. Dans les deux études de Gisbert al. l'information sur la localisation de la maladie était manquante [26 , 27].

Nous pourrions expliquer notre résultat par l'immunité défaillante différente dans l'iléon et le côlon [35, 36, 37]. Tous les autres facteurs pris en compte dans notre étude, y compris le sexe, l'âge, l'IMC et le type de MICI, n'ont pas d'influence sur la réponse vaccinale en analyse univariée. Il n'y avait aucune différence entre les patients MC et les patients RCH, confirmant ainsi d'autres données de la littérature [26, 28].

Parce qu'il s'agissait d'une étude rétrospective, nous n'avons pas pu évaluer l'impact de l'activité de la maladie sur la réponse vaccinale. Dans une étude précédente, le taux de réponse était significativement plus élevé chez les patients souffrant de MICI en rémission par rapport aux patients atteints d'une MICI en activité [28].

Similairement avec les deux études précédentes, les thiopurines n'ont pas influencé la réponse vaccinale contre le VHB dans notre étude [26, 27]. Gisbert et al. a trouvé dans son analyse multivariée, un taux de réponse plus faible chez les patients traités par anti-TNF [27]. En revanche, nous n'avons pas trouvé d'influence

de la thérapie anti-TNF sur le taux de réponse au vaccin. Une telle différence peut être expliquée par le fait que seulement 19 % des patients inclus dans l'étude réalisée par Gisbert et al. recevaient un traitement anti-TNF , alors que 76 % des patients inclus dans notre étude étaient sous anti- TNF [27]. Altunöz et al. a constaté que les patients souffrant de MICI recevant plusieurs médicaments immunosuppresseurs (corticostéroïdes, azathioprine, ou la thérapie anti-TNF) avaient un taux de réponse vaccinale inférieur à celui des patients sans traitement immunosuppresseur mais tous les traitements étaient mélangés [28]. Dans l'ensemble, l'influence des traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF sur la réponse à la vaccination contre l'hépatite B reste débattue.

En conclusion, la vaccination contre le VHB de tous les patients atteints de MICI est recommandée, et ceux qui n'ont pas été vaccinés doivent recevoir la vaccination contre le VHB selon un protocole standard de vaccination au moment du diagnostic de la maladie, quand elle est en rémission et, si possible, avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur même si nous n'avons pas trouvé d'effet des traitements immunomodulateurs et anti-TNF sur la réponse vaccinale contre le VHB.

V. REFERENCES

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; **45**: 507–39.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; **50**: 227-42.
3. Hou JK, Velayos F, Terrault N, *et al.* Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**: 925–32.
4. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: Prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 619–33.
5. Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, *et al.* Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 701–2.
6. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, *et al.* Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011; **60**: 930-6.
7. Williet N, Pillot C, Ousallah A, *et al.* Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 1641-6.
8. 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.
9. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, *et al.* Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 163–6.
10. 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.

11. 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.

12. Esteve M, Loras C, Gonzalez-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1450–1.

13. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, *et al.* Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 508–9.

14. Ojiro 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.

15. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, *et al.* Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010; **59**: 1340–6.

16 Belle A, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Reactivation of viral hepatitis in immunosuppressed patients: an ounce of prevention is worth a pound of cure. *Gastroenterology* 2011; **140**: 360-2.

17. Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**: 916–24.

18. Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, *et al.* Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 113-9.

19. Katsanos KH, Tsianos VE, Zois CD, *et al.* Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C in Western Balkans: a referral centre study and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 450-65.

20. 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.
21. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al.* European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; **3**: 47–91.
22. Hepatitis B vaccines: WHO position paper—recommendations. *Vaccine* 2009; **28**: 589–90.
23. Coates T, Wilson R, Patrick G, *et al.* Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; **23**: 392–403.
24. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**: 1–33.
25. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; **39**(Suppl 1): S70–6.
26. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, *et al.* Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 1379–85.
27. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, *et al.* Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1460-6.
28. Altunoz ME, Senates E, Yesil A, *et al.* Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Dig Dis Sci* 2012; **57**: 1039-44.

29. Urganci N, Kalyoncu D. Immunogenicity of hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **56**: 412-15.
30. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, *et al*. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 554-8.
31. 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.
32. Vida Perez L, Gomez Camacho F, Garcia Sanchez V, *et al*. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)* 2009; **132**: 331–5 (Abstract only).
33. Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, *et al*. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; **30**: 5973-7.
34. Young MD, Gooch WM, Zuckerman AJ, *et al*. Comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination. *J Med Virol* 2001; **64**: 290-8.
35. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; **134**: 577-94.
36. Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; **271**: 421-8.
37. Daniel K. Podolsky. M.D. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; **347**: 417-29.

VI ANNEXE : Article original en Anglais

Efficacy of hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases

Running head: Hepatitis B vaccination in IBD

Arthur Belle, MD¹, Cédric Baumann, MD², Marc-André Bigard, MD, PhD¹, Camille Zallot, MD¹, Emmanuel Gizard, MD¹, Jean-Louis Guéant, MD, PhD¹, Jean-Pierre Bronowicki, MD, PhD¹, Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD¹

¹ Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy;

² Inserm CIC-EC CIE6 and Epidémiologie et Evaluation Cliniques, University Hospital of Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

Correspondence:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy-Brabois, Université de Lorraine, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 3 83 15 36 31 Fax: + 33 3 83 15 36 33 E-mail : peyrinbiroulet@gmail.com

Keywords: hepatitis B, inflammatory bowel disease, vaccination.

ABSTRACT

BACKGROUND: Vaccination rate against hepatitis B virus (HBV) is low in IBD patients. The Consensus from the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) on opportunistic infections recommended testing all IBD patients for HBV at diagnosis and vaccinating all HBV-negative patients.

AIM: To assess the efficacy of HBV vaccination in inflammatory bowel disease (IBD) patients and the impact of immunosuppressive therapy on vaccine response.

METHODS: IBD patients and adult health workers were vaccinated against HBV with a standard protocol (0, 1 and 6 months; Engerix B). The efficacy of vaccination was evaluated at 8 months by titer of antibodies against hepatitis B surface antigen (anti-HBs).

RESULTS: Of 140 patients (96 had IBD and 44 health workers), anti-HBs was > 10 IU/L (standard definition for seroconversion) in respectively 80.2% vs. 93.2% ($P = 0.0502$) and for the anti-HBs >100 IU/l (standard definition of efficacy of protocol of vaccination), 45.8% vs 77.3% ($P=0.0005$). The median level of anti-HBs was significantly higher in healthy controls patients (464.9 ± 393) than in IBD patients (253.9 ± 34.5) ($P = 0.0016$). None of the baseline characteristics of IBD patients, including immunomodulators and anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) therapy, influenced vaccine response. In the multivariate analysis, ileal disease was the only factor associated with a lower response to the vaccine (OR, 3.2; 95% CI, 1-9.7; $P=0.049$).

CONCLUSIONS: The response rate to the HBV vaccination is lower in IBD patients as compared to the general population. Immunosuppressive therapy for IBD did not influence vaccine response.

INTRODUCTION

Hepatitis B infection is one of the most frequent viral infections worldwide. About one third of the world's population have serological evidence of past or present hepatitis B virus (HBV) infection, and more than 350 million people may be affected by chronic HBV infection.^{1,2} In addition, chronic HBV infection is the worldwide primary cause of cirrhosis and hepatic cellular carcinoma, and it is among the top ten causes of death; about 1.5 million people may die annually from these complications.^{1,2}

Several cases of reactivation of HBV infection have been reported among patients receiving anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents for inflammatory bowel diseases (IBD).³⁻⁵ Patients with IBD are increasingly treated with immunomodulators such as thiopurines and anti-TNF therapy.^{6, 7} Therefore, reactivation of HBV infection is a major concern for physicians managing IBD patients on immunosuppressive therapy.⁸⁻¹⁶

While recent reports indicated that the prevalence of HBV infection in IBD patients is similar to that of the general population,¹⁷⁻²⁰ less than half of IBD patients are vaccinated for HBV.¹⁷⁻²⁰ The Consensus from the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) on opportunistic infections recommended testing all IBD patients for HBV at diagnosis and vaccinating all HBV-negative patients.²¹

HBV vaccination is safe and effective in 95% of the general adult population.²²⁻²⁵ Two recent studies showed that the response rate to HBV vaccination is lower in IBD patients than in the general population.²⁶⁻²⁸ The seroconversion rate was higher among patients vaccinated with the double dose than with the standard dose.²⁶ The impact of immunosuppressive therapy on vaccine response to HBV in patients with IBD is controversial.²⁶⁻³⁰

The aims of our study were therefore: (i) to assess the efficacy of the HBV vaccine with a standard protocol in a patients with IBD; (ii) to compare the efficacy of the HBV vaccine to

an healthy control group; and (iii) to determine the impact of immunosuppressive therapy on the efficacy of HBV vaccination in IBD patients.

MATERIALS AND METHODS

Study sample and HBV vaccination

All consecutive adult patients from the IBD cohort of our center (Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, France) who were vaccinated for HBV between June 2009 and June 2013 were retrospectively included in this study. Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no.1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals.

All included IBD patients had titer antibodies against hepatitis B surface antigen (anti-HBs) < 10 IU/L, and were seronegative against both antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc) and hepatitis B surface antigen (HBsAg).

Adult health workers from the Department of Preventive Medecine of our hospital were used as controls. All patients had no IBD, no known morbidity, had titer anti-HBs < 10 IU/L and were seronegative against both anti-HBc and HBsAg.

The exclusion criteria were for both groups (i) history of viral hepatitis; (ii) other inflammatory/autoimmune disease; (iii) active infection; (iv) any medical condition known to cause immunosuppression (e.g., HIV infection or chronic renal failure); (v) liver cirrhosis; and (vi) pregnancy.

Patients were vaccinated against HBV with a standard protocol (current standard of care), consisting of three intramuscular doses (1.0 mL, 20 µg recombinant HBsAg) of the commercial HB vaccine Engerix-B (GlaxoSmithKline) administered at 0, 1 and 6 months. The vaccine was administered by intramuscular injection into the deltoid muscle at 0, 1, and 6

months. All included IBD patients and health workers have completed the vaccination protocol.

The demographic characteristics collected for each patient were age, sex, size, weight, renal function, IBD type (Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC), immunosuppressive treatment (thiopurine, methotrexate) concomitant with administration of the vaccine, and anti-TNF treatment (infliximab, adalimumab) concomitant with administration of the vaccine.

Anti-HBs titers were measured 2 months after the third dose. The response rate to the vaccine (seroprotection rate) was analyzed considering two different anti-HBs titers as cutoff points: >10 IU/L (according to the standard definition for seroconversion) and >100 IU/L (according to the standard definition of efficacy of protocol of vaccination). The level of anti-HBs titers was also collected for each patient.

Statistical analysis

Continuous variables were described by mean +/- standard deviation and median; and categorical variables by percentage with 95% confidence interval (CI). Comparisons between groups were made using χ^2 and Mann–Whitney tests. Bivariate and multivariate logistic regression models were used to identify factors associated with the probability of non-response to vaccine in IBD patients. Variables with a $P < 0.2$ in bivariate analysis were candidate in multivariate model. We applied a stepwise variable selection with significance level for entry into the model at 0.2 and with significance level for staying in the model at 0.05. Analysis was performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Characteristics of IBD patients and controls

A total of 140 patients were included in this case-control study. Of these, 96 had IBD, and 44 were healthy controls. Their characteristics are summarized in Table 1.

The mean age of patients with IBD (44.9 ± 13.4) was significantly higher than that of the healthy controls (31.2 ± 9) ($P < 0.0001$). There was no difference between IBD patients and healthy controls regarding body mass index (BMI) and sex.

In the IBD group 53% of patients were female, 80% had CD and 20% had UC. Seventy-three patients (76%) were on anti-TNF drugs (infliximab or adalimumab), 48 patients (50%) were on immunomodulators (thiopurine or methotrexate), while 42 patients (43.8%) were on anti-TNF therapy in combination with an immunomodulator at study inclusion (Table 1).

Among patients receiving anti-TNF drugs ($n = 73$), 59 were on infliximab and 14 on adalimumab. Of those receiving an immunomodulator ($n = 48$), 43 were on thiopurine and five on methotrexate.

Efficacy of hepatitis B vaccination in IBD patients versus controls

The response rate was for anti-HBs >10 IU/L (standard definition for seroconversion), respectively 80.2% vs. 93.2% ($P = 0.502$) for IBD patients as compared to controls, and respectively 45.8% vs. 77.3% ($P = 0.0005$) when using anti-HBs >100 IU/L (standard definition of efficacy of protocol of vaccination). The median rate of anti-HBs titers was significantly higher in healthy controls (464.9 ± 393) than in IBD patients (253.9 ± 342.5) ($P = 0.0016$) (Table 2).

In multivariate analysis, the probability of no response was significantly higher in IBD patients whatever anti-HBs cut-off (10 UI/L and 100 UI/L) than in healthy controls (OR, 3.4; 95% CI, 1.0-12.1; P=0.049 and OR, 4.0; 95% CI, 1.8-9; P=0.0004, respectively) (Table 3).

Association of baseline characteristics (except medications) with efficacy of hepatitis B vaccination among IBD patients (Table 4)

Gender, age, BMI, type of IBD (UC vs. CD) did not influence vaccine response in univariate analysis both for anti-HBs > 10 UI/L and for anti-HBs > 100 UI/L. The only subgroup with different response was the topography of CD: CD located in the terminal ileum (L1) has lower response to vaccination both for anti-HBs > 10 UI/L (63% vs. 84%, P=0.0490) and for anti-HBs > 100 UI/L (21.1% vs. 51.9%, P=0.0125).

Multivariate analysis revealed the response rate to be lower among patients with ileal disease both for anti-HBs > 10 UI/L (OR, 3.2; 95% CI, 1-9.7; P=0.049) and for anti-HBs > 100 UI/L (OR, 4.1; 95% CI, 1.2-13.3; P=0.0125).

Impact of immunosuppressive therapy on the efficacy of hepatitis B vaccination among IBD patients

In univariate analysis, no medications influenced the vaccine response rate: anti-TNF drugs (P=0.7897), immunomodulators (thiopurine or methotrexate) (P=0.7978) and combination therapy (P=0.8717) for anti-HBs > 10 UI/L. Similar results were observed for anti-HBs > 100 UI/L: anti-TNF drugs (P=0.7947), immunomodulators (thiopurine or methotrexate) (P=1) and combination therapy (P=0.7568) (Table 4).

We next investigated the impact of immunosuppressive therapy on vaccine response by comparing four predefined subgroups of IBD patients: IBD patients with no

immunomodulator and no anti-TNF therapy (N=16) as reference, patients on immunomodulators (thiopurine or methotrexate) (N=48), on anti-TNF drugs (infliximab or adalimumab) (N=73) and on combination therapy (N=42); there was no difference in terms of vaccine response rate between these four subgroups when using anti-HBs > 10 IU/L or > 100 IU/l to define vaccine response. Moreover the median titers of anti-HBs did not differ between these four subgroups respectively 246.25 ± 330.88 , 275.93 ± 369.99 , 273.54 ± 357.58 and 306.91 ± 385.49 (Table 5).

DISCUSSION

The rate of vaccination against HBV remains low among IBD patients.¹⁷⁻²⁰ The Consensus from the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) on opportunistic infections recommended testing all IBD patients for HBV at diagnosis and vaccinating all HBV-negative patients.²¹

Several studies in children and adults demonstrated that the response rate against HBV was significantly lower for IBD patients than that of the healthy controls.¹⁷⁻²⁰ A prospective study by Altunöz et al. found that the response rate in 102 IBD patients was significantly lower (76%) than in 52 controls (100%) ($P < 0.001$).²⁸ The response rate was similar between patients with CD and UC ($P = 0.302$) after a standard protocol. A study by Melmed et al. using a questionnaire reported that only 3 of 9 patients (33%) responded to HBV vaccination.³¹ Vida Perez et al. reported that 34.1% of the 129 IBD patients had vaccine response.³² In pediatric population, the overall seroprotection rates were 96% in controls as compared with 85.1% in IBD patients after the hepatitis B vaccination standard protocol (95% CI; 0.83–0.95, $P = 0.08$).²⁹ Gisbert et al. demonstrated among 241 patients that the HBV vaccination response was only 59%.²⁵

We could confirm that the vaccination response rate was significantly lower in patients with IBD than in the control group when considering the standard definition for seroconversion, anti-HBs >10 IU/L, but also when using 100 IU/L as a cut-off. Interestingly, it is the first study showing that the median level of anti-HBs titers was significantly higher in controls (464.9 ± 393) than in IBD patients (253.9 ± 342.5) ($P = 0.0016$).

The vaccination protocol may influence vaccine response. Gisbert et al. showed that administration of a double dose was associated with a higher response rate than with a simple dose protocol: 75% (95% CI, 65-85%) vs. 41% (95% CI, 29-54%) ($P < 0.001$).²⁶ In the multivariate analysis, vaccination with the double dose was the only factor associated with a

better response to the vaccine (OR, 4; 95% CI, 2-8; $P < 0.001$).²⁶ Consistently, Potsch et al. demonstrated that among HIV-positive patients a 4-double-dose regimen of a recombinant HBV vaccine increased response rates and determined higher antibody titers which may translate in prolonged protection against HBV.³³ A comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for 303 adult hepatitis B vaccination showed that the percentage of subjects protected increases with time after beginning vaccination and at all time endpoints up to and including 6 months was significantly greater with the two-dose regimen of the triple antigen vaccine than with the single antigen vaccine regimen.³⁴ In our study we used the standard protocol vaccination consisting of three intramuscular doses (1.0 mL, 20 µg recombinant HBsAg) of the commercial HB vaccine Engerix-B (GlaxoSmithKline) administered at 0, 1 and 6 months.

We also investigated the impact of patients' and disease characteristics on vaccine response. We found that patients with pure ileal CD had lower response to vaccination both when using anti-HBs > 10 UI/L (63% vs. 84%, respectively, $P = 0.0490$) or anti-HBs > 100 UI/L (21.1% vs. 51.9%, respectively, $P = 0.0125$). In two other studies, disease location and extent did not affect vaccine response.^{26, 28} The discrepancy between our results and these two studies could be explained by the fact that Altunöz categorized patients with CD only into two groups: ileal and ileocolonic disease.²⁸ In the two studies by Gisbert al. the information on disease location and extent was missing.^{26, 27}

We could explain our result by different defective immunity in ileal versus colonic involvement.³⁵⁻³⁷ All other factors considered in our study, including gender, age, BMI and type of IBD, did not influence vaccine response in univariate analysis. There was no difference between UC patients and CD patients, thus confirming previous reports.²⁶⁻²⁸

Because it was a retrospective study, we could not assess the impact of disease activity on vaccine response. In a previous study, the response rate was significantly higher in the IBD patients in remission compared to the patients with active IBD.²⁸

Consistently with two previous studies, thiopurines did not influence vaccine response against HBV in our study.^{26, 27} Gisbert et al. found in multivariate analysis that the response rate was lower in patients receiving anti-TNF agents.²⁷ By contrast, we did not find any influence of anti-TNF therapy on vaccine response rate. Such discrepancy may be explained by the fact that only 19% of patients enrolled in the study by Gisbert et al.²⁷ were receiving anti-TNF treatment, whereas 76% (à verifier avec CB) of patients included in our study were on anti-TNF treatment. Altunöz et al. found that IBD patients receiving several IBD-related medications (corticosteroids, azathioprine, or anti-TNF therapy) had lower rate compared to patients without any immunosuppressive medication but all treatments were mixed.²⁸ Overall, the influence of immunosuppressive or anti-TNF therapies treatment on response to hepatitis B vaccination remains debated.

In conclusion, the efficacy of the HBV vaccine with a standard protocole for IBD patients was 80.2%. The probability of no response was significantly higher in IBD patients whatever anti-HBs cut-off than in healthy controls group. In our study, no medications influenced the vaccine response.

In conclusion, the HBV vaccination of all IBD patients is recommended, and those who have not been vaccinated should receive the standard 3-dose HBV vaccination at disease diagnosis, when it is in remission and, if possible, before the introduction of an immunosuppressive therapy even though we could not find any effect of immunomodulators and anti-TNF therapy on vaccine response against HBV.

Table 1. Characteristics of IBD patients and controls.

	IBD (N = 96) mean ± SD or n(%)	Controls (N=44) mean ± SD or n(%)	P
Sex (Female)	51 (53.1%)	31 (70.5)	0.0533
Age	44.9 ± 13.4	31.2 ± 9.1	<0.0001
BMI	24.6 ± 6.1	23.9 ± 5.2	0.5312
Localisation of IBD			
UC	19 (19.8%)		
E1	5 (5.2%)		
E2	4 (4.2%)		
E3	10 (10.4%)		
CD	77 (80.2%)		
L1	19 (19.8%)		
L2	17 (17.7%)		
L3	40 (41.7%)		
L4	3 (3.1%)		
Treatment of IBD			
IFX	59 (61.5%)		
ADA	14 (14.6%)		
Thiopurine	43 (44.8%)		
MTX	5 (5.2%)		
Combination therapy	42 (43.8%)		
No therapy	16 (16.7%)		

IBD: inflammatory bowel disease, SD: standard deviation, BMI: body mass index, UC: ulcerative colitis, CD: Crohn's disease, IFX: infliximab, ADA: adalimumab.

Table 2. Comparison between IBD patients and controls regarding the vaccine response.

	IBD (N = 96) mean \pm SD or n(%)	Controls (N=44)	P
Anti-HBs > 10 UI/L	77 (80.2%)	41 (93.2%)	0.0502
Anti-HBs > 100 UI/L	44 (45.8%)	34 (77.3%)	0.0005
Median rate of Anti-HBs	253.9 \pm 342.5	464.9 \pm 393	0.0016

IBD: inflammatory bowel disease, AntiHBs: antibodies against hepatitis B surface antigen,
SD: standard deviation.

Table 3. Factors associated with non-response to vaccine in IBD patients versus controls.

Factors	Response to the vaccine: univariate analysis						Response to the vaccine: multivariate analysis					
	Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L			Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Sex	1.2	0.5-3	NS	1.5	0.8-2.9	NS						
Age	7.2	0.9-55	0.0135	1.9	0.8-4.4	NS						
BMI	2.0	0.7-5.9	NS	1.1	0.5-2.5	NS						
No IBD	3.4	1.0-12.1	0.0370	4.0	1.8-9	0.0004	4.7	1.2-17.5	0.0370	4.0	1.8-9	0.0004

IBD: inflammatory bowel disease, Anti-HBs: antibodies against hepatitis B surface antigen, NS: not significant, OR: Odds Ratio.

Table 4. Factors associated with non-response to vaccine in IBD patients.

Factors	Response to the vaccine: univariate analysis						Response to the vaccine: multivariate analysis					
	Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L			Anti-HBs > 10 UI/L			Anti-HBs > 100 UI/L		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Sex	1.0	0.4-2.8	NS	1.3	0.6-2.9	NS						
Age	2.1	0.2-17.8	NS	0.9	0.2-3.7	NS						
BMI	1.6	0.5-5.3	NS	0.5	0.2-1.5	NS						
IBD	0.7	0.2-2.8	NS	0.7	0.3-1.9	NS						
UC E1				0.2	0-1.8	NS						
UC E2	1.4	0.1-14	NS	0.8	0.1-6.2	NS						
UC E3	1.0	0.2-5.2	NS	1.3	0.3-5.0	NS						
CD L1	3.2	1-9.7	0.0490	4.1	1.2-13.3	0.0125	3.2	1-9.7	0.049	4.1	1.2-13.3	0.0125
CD L2	2.3	0.7-7.1	NS	1.2	0.4-3.3	NS						
CD L3	0.4	0.1-1.2	NS	0.6	0.3-1.4	NS						
Anti-TNF	0.9	0.3-2.5	NS	0.9	0.3-2.3	NS						
MTX or Thiopurine	1.1	0.4-3.1	NS	1.0	0.4-2.2	NS						
Combination therapy	0.9	0.3-2.5	NS	0.9	0.4-2.0	NS						

IBD: inflammatory bowel disease, Anti-HBs: antibodies against hepatitis B surface antigen, NS: nonsignificant, UC: ulcerative colitis, CD: Crohn's disease, BMI: body mass index, OR: Odds Ratio, TNF: Tumor Necrosis Factor.

Table 5. Comparison between therapies in IBD patients regarding the vaccine response.

	Anti-TNF (n=73)	MTX or thiopurine (n=48)	Combination therapy (n=42)	No therapy(n=16)	P
	mean \pm SD or n(%)				
Anti-HBs > 10 UI/L	59 (80.82)	38 (79.17)	34 (80.95)	13 (81.25)	NS
Anti-HBs > 100 UI/L	34 (46.58)	22 (45.83)	20 (47.62)	7 (43.75)	NS
Median rate of Anti-HBs	273.54 \pm 357.58	275.93 \pm 369.99	306.91 \pm 385.49	246.25 \pm 330.88	NS

Anti-HBs: antibodies against hepatitis B surface antigen, NS: nonsignificant, TNF: Tumor Necrosis Factor.

CONFLICTS OF INTEREST STATEMENT:

LPB: Consulting and/or lecture fees from Merck, Abbott, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Shire, Therakos, Pharmacosmos, Pilège, BMS, UCB-pharma, Hospira, Takeda, Boehringer-Ingelheim.

The authors declare no conflicts of interest.

Fundings: none

Authorship Statement

Guarantor of the article: Laurent Peyrin-Biroulet

Specific author contributions: MAB, CZ, EG, JLG collected the data, CB analysed and interpreted the data, LPB and JPB designed the research study, LPB and AB wrote the paper and interpreted the data. All authors approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; **45**: 507–39.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; **50**: 227-42.
3. Hou JK, Velayos F, Terrault N, *et al.* Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**: 925–32.
4. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: Prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 619–33.
5. Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, *et al.* Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 701–2.
6. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, *et al.* Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011; **60**: 930-6.
7. Williet N, Pilot C, Ousallah A, *et al.* Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 1641-6.

8. 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.
9. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, *et al.* Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 163–6.
10. 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.
11. 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.
12. Esteve M, Loras C, Gonzalez-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1450–1.
13. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, *et al.* Occult hepatitis B and infliximab- induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 508–9.
14. 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.
15. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, *et al.* Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010; **59**: 1340–6.

16. Belle A, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Reactivation of viral hepatitis in immunosuppressed patients: an ounce of prevention is worth a pound of cure. *Gastroenterology* 2011; **140**: 360-2.
17. Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**: 916–24.
18. Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, *et al.* Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 113-9.
19. Katsanos KH, Tsianos VE, Zois CD, *et al.* Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C in Western Balkans: a referral centre study and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 450-65.
20. 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.
21. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al.* European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; **3**: 47–91.
22. Hepatitis B vaccines: WHO position paper—recommendations. *Vaccine* 2009; **28**: 589–

90.

23. Coates T, Wilson R, Patrick G, *et al.* Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; **23**: 392–403.

24. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**: 1–33.

25. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; **39**(Suppl 1): S70–6.

26. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, *et al.* Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 1379–85.

27. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, *et al.* Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1460-6.

28. Altunoz ME, Senates E, Yesil A, *et al.* Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Dig Dis Sci* 2012; **57**: 1039-44.

29. Urganci N, Kalyoncu D. Immunogenicity of hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **56**: 412-15.

30. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, *et al.* Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 554-8.
31. 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.
32. Vida Perez L, Gomez Camacho F, Garcia Sanchez V, *et al.* Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)* 2009; **132**: 331-5 (Abstract only).
33. Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, *et al.* Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; **30**: 5973-7.
34. Young MD, Gooch WM, Zuckerman AJ, *et al.* Comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination. *J Med Virol* 2001; **64**: 290-8.
35. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; **134**: 577-94.
36. Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; **271**: 421-8.
37. Daniel K. Podolsky. M.D. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; **347**: 417-29.

VII.PERMIS D'IMPRIMER

VU

NANCY, le 2 septembre 2013

Le Président de Thèse

NANCY, le 6 septembre 2013

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L.PEYRIN-BIROULET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6570

NANCY, le 13/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Le taux de vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) est faible chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Le consensus de l'Organisation Européenne des maladies de Crohn et des Colites recommande de déterminer le statut vaccinal vis-à-vis de l'hépatite B au diagnostic de la maladie digestive et de vacciner tous les patients non protégés contre l'hépatite B.

Le but de notre travail est d'évaluer, d'une part, l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients suivis pour une MICI et d'autre part, l'influence des traitements immunosuppresseurs sur cette réponse vaccinale.

Les patients atteints de MICI et des travailleurs sains ont été vaccinés contre le VHB selon un protocole standard (à 0, 1 et 6 mois ; Engerix B). L'efficacité vaccinale a été déterminée au huitième mois par le dosage du titre des anticorps de surface de l'hépatite B (anti-HBs).

Sur les 140 patients inclus (96 ont une MICI et 44 sont des contrôles sains), le titre des anticorps anti-HBs était supérieur à 10 UI/L (definition standard de la séroconversion) dans respectivement 80,2 % vs. 93,2 % ($p = 0,502$) et pour le seuil de 100 UI/L (definition standard de l'efficacité du protocole de vaccination), 45,8 % vs. 77,3 % ($p = 0,0005$). Le taux médian des anticorps anti-HBs était significativement plus élevé pour les contrôles sains ($464,9 \pm 393$) que pour les patients avec une MICI ($253,9 \pm 34,5$) ($P = 0,0016$). Aucune des caractéristiques des patients atteints de MICI, y compris les traitements immunomodulateurs et les thérapies par anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) reçus, n'ont influencé la réponse vaccinale. L'analyse multivariée montre que la maladie de Crohn iléale était le seul facteur associé à une plus faible réponse vaccinale (OR, 3.2; 95% CI, 1-9.7; $P = 0,049$).

En conclusion, la réponse vaccinale contre l'hépatite B est plus faible chez les patients avec une MICI que ceux de la population générale. Le traitement immunosuppresseur n'influencerait pas la réponse vaccinale.

TITRE EN ANGLAIS

Efficacy of hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases

DISCIPLINE

Médecine Spécialisée DES Gastroentérologie et Hépatologie

MOTS CLEFS

Hépatite B, maladie inflammatoire chronique intestinale, vaccination

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Inserm U954, Département d'Hépatogastroentérologie
Université de Lorraine Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex