



HAL
open science

Réponse vaccinale contre l'hépatite B dans une cohorte de patients transplantés rénaux : prévalence et persistance de la séroprotection

Louise Deceuninck

► **To cite this version:**

Louise Deceuninck. Réponse vaccinale contre l'hépatite B dans une cohorte de patients transplantés rénaux : prévalence et persistance de la séroprotection. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04512530

HAL Id: dumas-04512530

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04512530>

Submitted on 20 Mar 2024

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**RÉPONSE VACCINALE CONTRE L'HÉPATITE B DANS UNE
COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX :
PRÉVALENCE ET PERSISTANCE DE LA SÉROPROTECTION**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : NÉPHROLOGIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le 15/03/2024

Par Mme Louise DECEUNINCK

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Lionel ROSTAING

Membres :

Mme le Dr Sophie LEJEUNE

Mme le Dr Aurélie TRUFFOT

M. le Dr Paolo MALVEZZI

M. le Pr Thomas JOUVE (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Au Professeur **Lionel ROSTAING**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre accueil dans votre service et votre confiance tout au long de mon internat. Vous m'avez transmis et fait découvrir cette branche spéciale de la néphrologie : la transplantation.

Au Professeur **Thomas JOUVE**, pour avoir accepté de diriger cette thèse, malgré un faux-départ sur le sujet : sans toi, ce travail n'aurait jamais abouti. Je te remercie pour ton accompagnement, ton écoute et tes algorithmes, ainsi que tous nos footings au bord de l'Isère.

Au Docteur **Paolo MALVEZZI**, ta présence dans ce jury était une évidence, d'une part car tu sais toujours encourager (même quand tu élèves la voix...) et d'autre part, pour ton franc parler et ton compagnonnage qui m'auront marqué pendant mon internat. Merci de m'avoir acceptée dans ta cordée. Plus agile sur des spatules qu'un bistouri à la main.

Au Docteur **Aurélien TRUFFOT**, merci de ton aide pour le recueil des données, ainsi que tes précieux conseils. Ton sérieux et ta disponibilité m'ont permis d'avancer.

Au Docteur **Sophie LEJEUNE**, je suis heureuse que tu juges ce travail auquel tu avais déjà ouvert une porte. Quel plaisir d'avoir pu partager un semestre à tes côtés !

A mes seniors, collègues et amis de boulot

A tous les chefs qui ont su prendre le temps de m'enseigner leur discipline et que je n'oublierai pas : **Eloi** et ton caractère de cochon (cachant une belle âme) ; **Riz chaud** et l'histoire elle est terminée ; **Terrec** et tes blagues toujours bien placées ; **Johan** et ta chevelure rousse ; **Hamza** et tes doubles filtrations ; **Valentine** et ton sourire ; **Catoch** et tes talents en pâtisserie ; **Dorothee** et tes bons conseils pharmaceutiques ; **Marc** et ton coup de crayon ; **Bénédicte** et tes anecdotes.

Mention spéciale à **Antoine**, alias Merguez, mon tout premier chef dans son tout premier rôle : merci de m'avoir laissée profiter du ski plutôt que des glomérules.

Mention spéciale à **Anneso** (tu noteras la gratitude) : ta gentillesse et ta bonne humeur font de toi une personnalité inoubliable. Cheffe, oui cheffe !

Un grand merci à **toutes les équipes médicales, paramédicales et secrétaires** du CHU, d'Annecy et de Chambéry, que j'ai rencontrées au cours de ma formation.

A mes co-internes de spécialité : **Jules, Carla, Alex, Réda** (car vous resterez toujours mes co-internes) ; **Lara**, ma partenaire de promo, un duo Yin & Yang, puis tu as foutu le camp snif ; **Antoine** perd rien pour attendre mais non **Bastien** ; **Sylvain**, quel honneur de t'avoir vu devenir interne, et **Coralie** ; **Gaby**, bordel barre-toi, et **Dorian** ; et notre dodo local **Arnaud** la Jouze. Quelle chance d'avoir évolué à vos côtés.

Aux autres co-internes incroyables que j'ai pu rencontrer en stage et en dehors !

Merci à tous de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat !

A mes amis de faculté

A mes amis rouennais, notamment les meilleures

Eve, un grand merci d'avoir partagé cette 1^{ère} nuit à mes pieds, le début d'une longue amitié ; **Lulu**, merci de me rejoindre dans cette magnifique région ; et **Mimi**, merci d'incarner Dr House !

L'externat n'aurait jamais été pareil sans vous. Que de chemin parcouru depuis notre jolie rencontre en P2... J'en garde les meilleurs souvenirs !

A mes amis grenoblois

Adèle, merci de toujours dire oui, même pour les activités les plus dingues. Nos passions communes ont forgé une amitié sincère et solide. Quelle chance de t'avoir rencontrée. Prochaine étape : Tahiti !

Marie, merci pour ton énergie et ta bonne humeur tellement contagieuses. A quand l'ascension du Mont-Blanc ? Merci d'avoir épousé **Mathieu**, vous êtes des copains en or.

Clara et Marin, merci d'être toujours partants pour une bière, une sortie ski, un voyage à vélo ou une bonne bouffe. Hmmm, Kouï-amann. A très vite sur Chambé !

A cette bande de loufoques : **Mehdi**, merci d'être toi ; **Vich**, merci d'être venu en infectio, ça t'aura ouvert les yeux ; **Margaux et Huttin**, merci de les supporter ; **Marin**, merci de ne pas être d'astreinte.

A **Maud ; Jéromine et Louis ; Adrien et Louise ; Nolwenn ; Romain ; Albane...**

Je n'ai que des superlatifs pour tous vous décrire !

A ma famille

A mes chers parents, **Maman Poule** et **Papa Tout feu tout flamme**, à qui je dois mon existence. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces années (même malgré la distance).

A ma grande sœur adorée, mon modèle, **Pauline**, pour ton expertise pour les chiffres ; et mon frangin **Adrien**, notre complicité nous a menés dans un parcours unique et commun (je compte sur toi pour devenir l'anapath du meilleur organe).

A vos +1 : **Tom** et **Anne-Caroline**, merci d'avoir intégré la famille DCK.

A **ma famille**, à ma grand-mère Marie-Madeleine, à mes oncles et tantes, à mes cousins-cousines et leurs enfants.

A ceux qui nous ont quitté trop tôt, et qui auraient été fiers de leur petite-fille.

A **ma deuxième famille**, Dorothée ; Stéphane et Isabelle ; Annabelle et Mathieu ; Ombeline, Steph et la petite Mahault.

Et à toi, **Aristide**, qui embellit mon quotidien et avec qui je compose le futur. A cette complicité sans faille. A nos exploits sportifs. A ton sens de l'organisation. A ta cuisine riche en triglycérides. A tes chemises. A ce petit paragraphe cucul la praline. A nous. MERCI.

Bonus

A **Grenoble et ses belles montagnes**, qui font de mes week-ends des parenthèses pleines de dopamine, de véritables bouffés d'oxygène !

Et à tous ceux que j'oublie injustement...

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIÈRES	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
RÉSUMÉ.....	13
ABSTRAT.....	15
PRÉFACE	17
INTRODUCTION.....	18
MATERIALS AND METHODS	21
1 Type of study.....	21
2 Data collection.....	21
3 Outcomes.....	22
4 Statistical analyses.....	23
5 Ethics	23
RESULTS.....	24
1 Study population	24
2 Baseline characteristics of patients.....	24
3 Vaccine coverage	27
4 Vaccination response.....	27
5 Evolution of seroprotection.....	28
DISCUSSION	31
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	36
SERMENT D’HIPPOCRATE	40

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ATG : antithymocyte globulins

BMI : body mass index

CHU : centre hospitalier universitaire

CKD : chronic kidney disease

DNA : deoxyribonucleic acid

HBcAb : anti-hepatitis B virus core antibodies

HBsAb : anti-hepatitis B virus surface antigen antibodies

HBsAg : hepatitis B virus surface antigen

HBV : hepatitis B virus

HIV : human immunodeficiency virus

HLA : human leucocyte antigen

IST : immunosuppressive therapy

KDIGO : kidney disease improval global outcomes

KTR : kidney transplant recipients

OR : odd ratio

TLR : toll-like receptor

RÉSUMÉ

TITRE : RÉPONSE VACCINALE CONTRE L'HÉPATITE B DANS UNE COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX : PRÉVALENCE ET PERSISTANCE DE LA SÉROPROTECTION

INTRODUCTION : Après une transplantation rénale, les traitements immunosuppresseurs augmentent le risque d'infections, une des principales complications. Bien que la vaccination soit cruciale pour prévenir certaines infections et en atténuer la gravité, la persistance de cette protection reste peu étudiée dans cette population. Notre étude s'intéresse à la couverture vaccinale contre l'hépatite B, en analysant la réponse vaccinale sérologique en pré-transplantation et l'évolution de la séroprotection après la transplantation rénale.

MÉTHODES : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique portant sur la cohorte des patients transplantés rénaux, au CHU Grenoble Alpes, entre Janvier 2015 et Décembre 2020. L'étude de prévalence de la séroprotection a été réalisée sur la cohorte entière, tandis que l'analyse de sa persistance a été menée sur la cohorte des patients ayant au moins une mesure du taux d'anticorps anti-HBs avant et après la greffe. Les dossiers médicaux ont été interrogés exhaustivement pour évaluer la réalisation effective d'une vaccination anti-VHB. La réponse vaccinale sérologique était définie comme une sérologie anti-HBs > 10 UI/L. Les objectifs étaient d'évaluer 1/ la réponse vaccinale sérologique, 2/ l'évolution des taux d'anticorps anti-HBs au décours de la transplantation, 3/ d'analyser les facteurs associés à la perte de séroprotection (< 10 UI/L). Les facteurs influençant la réponse vaccinale anti-HBs avant la greffe ont également été étudiés.

RÉSULTATS : Sur 442 patients, 367 (83,03%) étaient vaccinés contre l'hépatite B, parmi lesquels 281 patients (76,57%) ont montré une réponse vaccinale sérologique. Au cours du suivi post-transplantation, 35/281 (12,46%) des patients ont perdu leur séroprotection, plus fréquemment observée chez ceux ayant des taux d'anticorps < 100 UI/L au moment de la greffe (OR=0,83 ; $p<0,001$), ainsi que chez les patients obèses (OR=1,15 ; $p=0,011$). L'obésité (IMC > 30 kg/m²) était aussi associée à un risque accru de moins bonne réponse vaccinale initiale. La fonction rénale à M3 post-transplantation, le type de traitement immunosuppresseur, l'âge et le sexe n'étaient pas associés à la perte de séroprotection. De même, l'administration de Rituximab

entre 6 mois avant et après la transplantation n'était pas associée à la perte des anticorps anti-HBs.

CONCLUSION : L'amélioration de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients insuffisants rénaux chroniques est essentielle, avec notamment un objectif sérologique > 100 UI/L pour assurer une séroprotection durable. Cette étude souligne l'importance de la vaccination préventive dès les stades précoces de la maladie rénale. Par ailleurs, une vigilance particulière est nécessaire dans la population en surpoids ou obèse. Ces constatations mettent en avant la nécessité d'évaluer la réponse vaccinale au-delà du simple contrôle sérologique, afin de mieux caractériser les patients non-répondeurs

ABSTRACT

TITLE: HEPATITIS B VACCINE RESPONSE IN A COHORT OF KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: PREVALENCE AND PERSISTENCE OF SEROPROTECTION

INTRODUCTION: After kidney transplantation, immunosuppressive treatments increase the risk of infections, one of the main complications. Although vaccination is crucial in preventing certain infections and mitigating their severity, the persistence of this protection remains little studied in this population. Our study focuses on hepatitis B vaccine coverage, analyzing the serological vaccine response pre-transplant and the evolution of seroprotection after renal transplantation.

METHODS: We conducted a single-center retrospective study of the cohort of kidney transplant patients, at Grenoble Alpes University Hospital, between January 2015 and December 2020. The seroprotection prevalence study was performed on the entire cohort. The seroprotection persistence study was conducted on the cohort of patients with at least one measurement of anti-HBs antibody levels before and after transplantation. Medical records were exhaustively queried to assess whether anti-HBs vaccination had been carried out. Serological vaccine response was defined as anti-HBs serology > 10 IU/L. The objectives were to evaluate 1/ the serological vaccine response, 2/ the evolution of anti-HBs antibody levels after transplantation, and 3/ to analyze the factors associated with loss of seroprotection (< 10 IU/L). Factors influencing anti-HBs vaccine response prior to transplantation were also studied.

RESULTS: Of 442 patients, 367 (83.03%) were vaccinated against hepatitis B, of whom 281 (76.57%) showed a serological vaccine response. During post-transplant follow-up, 35/281 (12.46%) of patients lost seroprotection, more frequently observed in those with antibody levels < 100 IU/L at the time of transplantation (OR=0,83 ; $p<0,001$), as well as in obese patients (OR=1,15 ; $p=0,011$). Obesity (BMI > 30 kg/m²) was also associated with an increased risk of poorer initial vaccine response. Renal function at M3 post-transplant, type of immunosuppressive therapy, age and gender were not associated with loss of seroprotection. Similarly, administration of Rituximab between 6 months before and after transplantation was not associated with loss of anti-HBs antibodies.

CONCLUSION: Improved vaccination against hepatitis B in patients with chronic renal failure is essential, with a serological target > 100 IU/L to ensure lasting seroprotection. This study underlines the importance of preventive vaccination in the early stages of kidney disease. Particular vigilance is also required in the overweight and obese population. These findings underline the need to assess vaccine response beyond simple serological monitoring, in order to better characterize non-responders.

PRÉFACE

La transplantation rénale est considérée comme la meilleure option thérapeutique pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique, offrant une survie prolongée, une amélioration de la qualité de vie et des coûts inférieurs par rapport à la dialyse chronique. Depuis 1959, année de la première greffe en France, 84 377 greffes rénales ont été réalisées. Selon les données de l'Agence de la biomédecine, 3 376 greffes rénales ont été effectuées en 2022 dont 15% à partir d'un donneur vivant.

Afin de prévenir le rejet du greffon par le système immunitaire du receveur, la prescription d'un traitement immunosuppresseur est nécessaire, à prendre de manière régulière et à long terme, tout en réduisant au minimum les risques de complications liées à une immunosuppression excessive, telles que les infections ou les cancers.

Il apparait donc important de mettre en œuvre des stratégies de prévention des complications, en particulier des infections. Ainsi, la vaccination contre des maladies telles que l'hépatite B, qui peuvent représenter un risque accru pour les patients immunodéprimés, est une pratique courante et recommandée lors du bilan pré-greffe.

Malgré une faible endémie du virus en France, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée dès le stade précoce de l'insuffisance rénale, et/ou avant une transplantation rénale, car les patients sont exposés par le biais de risques potentiels tels que la greffe, la transfusion et l'hémodialyse.

Le développement et le maintien d'une immunité humorale contre le virus de l'hépatite B, ciblant l'antigène de surface de l'hépatite B (HBs), témoignent de l'efficacité de la vaccination. Cependant, l'immunité vaccinale post-transplantation reste mal connue, malgré des recommandations vaccinales bien établies.

Dans ce contexte, mon travail a essayé de traiter ces différentes questions :

- Quelle est la couverture vaccinale contre l'hépatite B avant la transplantation rénale ?
- Comment est la réponse vaccinale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ?
- Quelle est la durabilité de la réponse vaccinale après la transplantation rénale ?

INTRODUCTION

Hepatitis B is one of the most frequent viral infections in the world, making it a major public health concern in terms of morbidity and mortality. In 2019, according to the World Health Organization, it will chronically affect 296 million people in the world¹. In France, the prevalence of the disease has significantly decreased in recent decades thanks to the widespread use of vaccination.

Hepatitis B is a transmissible infectious disease caused by a double-stranded DNA virus, responsible for acute and/or chronic infections, with a high risk of progression to death (liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma).

The main modes of transmission are maternal-fetal transmission during childbirth, blood transmission and sexual transmission².

Prevention against infection relies primarily on vaccination³. In France, it became required for all infants from January 1st, 2018, on a standard vaccination schedule based on the injection of 2 doses of 20 µg one month apart, followed by a booster after 6 months. Booster doses can be administered later in cases of insufficient response to the initial vaccination regimen.

The hepatitis B vaccine is based on the HBs antigen (HBsAg), obtained by genetic recombination and adsorbed on aluminum adjuvant. An anti-HBs antibody level > 10 IU/L after vaccination is considered protective^{4,5}, and an anti-HBs level > 100 IU/L induces durable immunogenicity⁶. The mechanisms of response to hepatitis B vaccination are of 2 types: immediate neutralization of the virus by anti-HBs antibodies, provided there is a sufficient antibody level, and the reactivation of B and T lymphocyte memory. Indeed, vaccination induces a CD4+ T cell immune response (or helper T cell) and an antibody response produced by B lymphocytes and plasmocytes. In the absence of sufficient antibody levels to neutralize the virus, the immune memory is reactivated, and boost the B cell production to produce anti-HBs antibodies.

Because of their immunosuppressive treatments (ATG, corticosteroids, tacrolimus, mycophenolate mofetil), kidney transplant recipients (KTR) are highly susceptible to infectious complications, representing the second cause of mortality among KTR and the primary reason for hospitalization in intensive care unit⁷. Vaccination is one of the main prevention methods. Since 2014, the Haut Conseil de Santé Publique has recommended vaccinating all Chronic Kidney Disease (CKD) patients against hepatitis B, as early as possible in the course of the

kidney disease, in particular in all kidney transplant candidates (without previous HBV exposure). Indeed, early intervention allows a better immune response. The vaccination regimen is based on 4 double-dose injections (40 µg in adults), administered at 0, 1, 2 and 6 months. In the study by *da Silva et al.*, a dose of 40 µg produced a significantly higher median anti-HBs post-vaccination response (95 IU/L compared to < 10 IU/L), and significantly reduced the percentage of non-responders (24% compared to 71%) compared to the group receiving 20 µg doses⁸. After receiving this initial regimen, if the anti-HBs antibody level remains below 10 IU/L, 1 or even 2 additional double-dose booster injections are recommended^{9,10}. In some cases, an accelerated vaccination schedule may be proposed: 1 single-dose injection at day 0, day 7 and day 21, followed by a booster dose 12 months after the first injection.¹¹

For CKD patients or patients receiving immunosuppressive treatments, the KDIGO recommendations suggest an annual monitoring of the anti-HBs antibody titer, and administering a booster vaccine when the HBs antibody titer falls below the 10 IU/L protective threshold¹². However, this practice is not widely used by nephrology teams.

Despite the efficacy of the hepatitis B vaccine, some individuals are non-responders or poor responders. After a vaccination schedule of 4 double-dose injections, the response rate among hemodialysis patients is around 55% to 76%¹³, and the seroconversion rate after kidney transplantation is around 36% after 4 double-dose injections¹⁴.

Some studies have identified factors associated with a poorer response to vaccination, including age and sex (>30 years in men and >40 years in women), overweight, smoking, excessive alcohol consumption, the combination of HLA class II alleles DR3+ and/or DR7+, the presence of comorbidities such as diabetes, renal failure, cirrhosis, immunodeficiency (solid organ transplantation, HIV infection, immunosuppressive treatments)^{15,16}.

Various immunological dysfunctions in patients with chronic kidney disease contribute to a reduced vaccine response. In advanced stages of kidney disease, monocytes show deficiencies in endocytosis and maturation. There is a decreased expression of Toll-like receptors (TLRs) and co-stimulatory molecules on immune cells, leading to impaired antigen presentation¹⁷. In addition, uremic patients have reduced production of autocrine cytokines in T cells, resulting in impaired T cell activation and proliferation. There is also a reduction in the number of naive and memory B cells, and an increase of apoptosis *in vitro*¹⁸.

In patients receiving immunosuppression, the function of the various immune cells is further weakened. This risk can be explained by the reduced immune responses of B and/or T

lymphocytes induced by immunosuppressive treatment¹⁹²⁰, resulting in a loss of anti-HBs antibody levels.

Although the prevalence of hepatitis B in France is low, it is crucial to us to maintain a sustainable vaccine protection among KTR, given their increased risk of infection. However, the persistence of this seroprotection remains poorly studied in this population.

Our study therefore focused on the evolution of hepatitis B vaccination in a cohort of kidney transplant patients at Grenoble University Hospital. We analyzed the prevalence of vaccination and the serological response to vaccination before transplantation. We also investigated the persistence of seroprotection after transplantation and its determinants.

MATERIALS AND METHODS

1 Type of study

This was an observational descriptive study conducted at Grenoble Alpes University Hospital (CHUGA). Data were collected retrospectively using patients records. We included patients having received a kidney transplant between January 01, 2015 and December 31, 2020. For the main investigation focusing on serological responses, we focused on patients with available anti-HBs data.

Exclusion criteria were 1/ markers of chronic hepatitis B virus infection (positive HBs antigen and/or HBc antibody and/or HBV PCR), 2/ lack of anti-HBs antibody titers measurements before and after transplantation, 3/ patients undergoing desensitization before transplantation (for ABO and/or HLA incompatible transplants).

2 Data collection

Data were collected from the CHUGA patients' records. Patient data (age, sex, body mass index at the time of transplantation, initial nephropathy), transplantation details (date, type of donor, rank), the various immunosuppressive treatments received after transplantation (induction, maintenance therapy), as well as administration of Rituximab in the 6 months preceding or following transplantation, were collected.

Information on vaccination status was collected exhaustively from the medical records of the CHUGA and data from the corresponding dialysis centers, in order to assess whether vaccination had actually been carried out. However, we were unable to obtain the date of vaccination, or the stage of kidney disease at the time of vaccination.

Initial nephropathies were classified into 5 major categories: glomerulopathies (vasculitis, IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, segmental and focal hyalinosis, monoclonal gammopathies); genetic causes (polycystic kidney disease, Alport syndrome, Fabry disease); tubulointerstitial/obstructive/malformative causes (kidney stones, vesicoureteral reflux, pyelonephritis, tuberculosis, drugs); metabolic causes (diabetes, vascular) and undetermined nephropathies.

For all our patients, serological data were retrospectively retrieved from the CHUGA virology laboratory over a period extending from January 2010 to December 2023.

Hepatitis B screening was initially performed by serological analysis with the quantification of HBs antigen, anti-HBs antibodies and total anti-HBc antibodies using the ELISA ATELLICA Siemens® automated test system.

Any positive result for HBs antigen without a known history of HBV infection was automatically rechecked on the ATELLICA automated system. If the HBs antigen marker remained positive and present in isolation, a neutralization test was performed on the ELFA VIDAS Biomerieux® automated system. A non-neutralized HBs antigen (which remains positive after neutralization by anti-HBs antibodies) was considered a false positive.

Any positive result for total anti-HBc antibodies, with an index between 0.7 and 3 and without a known history of HBV infection, was automatically checked on the ELISA ARCHITECT Abbott® automated system, due to the risk of non-reproducible false positives.

3 Outcomes

Our study comprised 3 distinct analyses.

First, we assessed the vaccination coverage among patients with chronic kidney disease before renal transplantation. We studied the prevalence of hepatitis B vaccination among the entire cohort.

Second, we analyzed the predictive factors of vaccine response before renal transplantation, comparing responder and non-responder patients among those who were vaccinated. Patients were classified into the non-responder group if they had received a complete vaccination schedule, without sufficient anti-HBs antibody production (anti-HBs antibodies remaining below 10 IU/L).

Finally, we investigated the factors that influenced the loss of seroprotection during post-transplantation follow-up. We defined this loss as a decrease in anti-HBs antibodies below 10 IU/L, observed at any timepoint after renal transplantation. This analysis was performed on the cohort of vaccinated and responder patients for whom at least one measurement of anti-HBs antibodies was available before and after transplantation.

4 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the R statistical software. The various demographic and biological variables were described using mean and standard deviations for quantitative data, and number (percentages) for qualitative data. Subsequently, variables were compared according to whether patients were vaccinated or not, responders or non-responders. Qualitative variables were compared using Fisher's exact test or the Chi2 test, depending on the conditions of application. Quantitative variables following a normal distribution were compared using Student's t-test after verification of the conditions of application. In the case of a non-normal distribution, the Wilcoxon test was used. For all tests, the significance level was set at $p < 0.05$.

5 Ethics

All patients approved the anonymous use of their medical data for the purpose of clinical research, within a data collection. This collection is approved by the French National Committee for Data Protection.

RESULTS

1 Study population

A total of 778 patients received a kidney transplantation at Grenoble Alpes University Hospital (CHUGA) between 2015 and 2020. Among them, 170 patients did not have at least one measurement of HBV serology after transplantation. After excluding patients with chronic HBV infection (102 patients) and patients who underwent ABOi-HLAI desensitization prior to transplantation (64 patients), our cohort comprised a total of 442 patients (Figure 1).

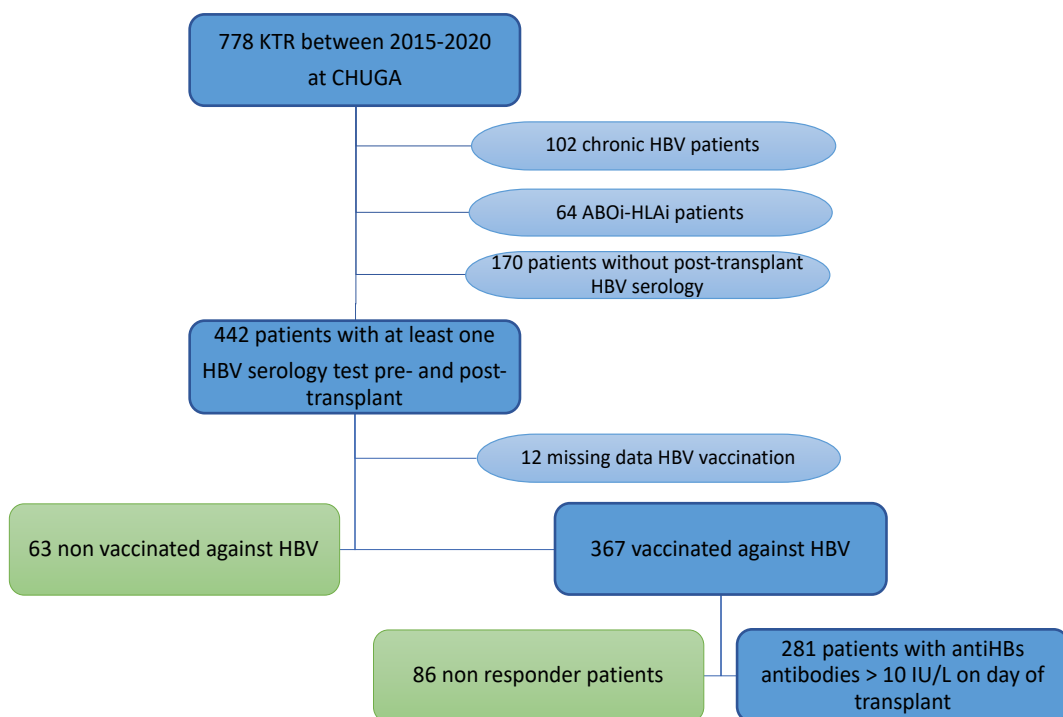


Figure 1 : Flow chart of the study

The cohort of 442 patients was representative of the source population composed 778 KTR between 2015 and 2020. There were no significant differences between the 2 groups (data not shown).

2 Baseline characteristics of patients

The characteristics of the included population are described in Table 1. Of the 442 patients included in the study, 279 (63.1%) were men and 163 (36.9%) women. The mean age at the

time of transplantation was 53 years. The mean body mass index (BMI) at the time of transplantation was 25.04 kg/m². We observed a BMI greater than 30 kg/m² on the day of transplantation in 61 patients (14.2%).

The major categories of initial nephropathies were glomerulopathy (89 patients, 20.1%), genetic diseases (89 patients, 20.1%), metabolic diseases (98 patients, 22.2%), tubulointerstitial/obstructive/malformative diseases (62 patients, 14.1%) and undetermined nephropathy (104 patients, 23.5%).

Among their comorbidities, 78 patients (17.7%) had a history of diabetes, and 339 patients (77%) had a history of hypertension.

Induction therapy with antithymocyte globulins (Grafalon or Thymoglobulin) was used in 412 patients (93.2%), while 30 patients (6.8%) received Basilixumab. With respect to maintenance therapy, 71 patients (16.1%) received Everolimus together with Tacrolimus, while the others received mycophenolate with tacrolimus. The average prescribed daily dose of Tacrolimus at discharge was 6.71 mg. Sixty-eight out of 436 patients (15.6%) were discharged without corticosteroids.

Fifty-two patients (11.8%) received Rituximab within 6 months before or after transplantation. Thirty-six patients (8.7%) experienced delayed graft function (dialysis requirement within the first week post-transplantation).

Table 1: Baseline characteristics of the cohort

	Overall (N=442)
Age at the time of transplant (years)	
Mean (SD)	53.606 (15.492)
Range	16.100 - 83.700
Initial nephropathy	
Genetic	89 (20.1%)
Glomerulopathy	89 (20.1%)
Indeterminate	104 (23.5%)
Metabolic	98 (22.2%)
Tubulointerstitial/Obstr/Malfo	62 (14.0%)
Hypertension history	
Missing data	2
No	101 (23.0%)
Yes	339 (77.0%)
Diabetes history	
Missing data	2
No	362 (82.3%)
Yes	78 (17.7%)

Overall (N=442)	
BMI at the time of transplant (kg/m2)	
Mean (SD)	25.043 (4.547)
Range	14.570 - 41.020
Graft rank	
Mean (SD)	0.170 (0.442)
Range	0.000 - 3.000
Donor type	
DDACM2	18 (4.1%)
DDACM3	46 (10.4%)
SME	285 (64.5%)
VIV	93 (21.0%)
Cold ischemia (min)	
Missing data	1
Mean (SD)	659.998 (381.620)
Range	47.000 - 1999.000
Induction IST	
Basilixumab	30 (6.8%)
GRA	83 (18.8%)
THY	329 (74.4%)
Discharge tacrolimus dose (mg/day)	
Mean (SD)	6.710 (3.329)
Range	0.000 - 26.000
Discharge everolimus prescription	
No	371 (83.9%)
Yes	71 (16.1%)
Peri-Tx Rituximab use	
No	390 (88.2%)
Yes	52 (11.8%)
HBV vaccination	
Missing data	12
No	63 (14.7%)
Yes	367 (85.3%)
Pre-Tx AcHBs titer (UI/L)	
Mean (SD)	212.962 (341.079)
Range	0.000 - 1000.000
Pre-Tx AcHBs titer max (UI/L)	
Mean (SD)	238.939 (355.935)
Range	0.000 - 1000.000
Pre-Tx AcHBs titer (UI/L)	
< 10	161 (36.4%)
> 10	281 (63.6%)
Pre-Tx AcHBs titer max (UI/L)	
< 10	142 (32.1%)
> 10	300 (67.9%)

3 Vaccine coverage

Although the vast majority of patients (367 patients, 85.3%) were vaccinated against hepatitis B before transplantation, a significant 63 patients (14.7%) did not have any attempt of HBV vaccination. Among the vaccinated patients, 300 patients (81.7%) showed an effective response with an anti-HBs serology greater than 10 IU/L before renal transplantation, while 67 patients (18.3%) were considered non-responders despite a complete vaccination schedule. On the day of transplantation, 281 patients (76.6%) maintained their anti-HBs antibodies above 10 IU/L (figure 2).

The mean pre-transplant anti-HBs antibody level was 334 IU/L, with a standard deviation of 377 (Table 2). One hundred fifty-five patients (55.2%) had anti-HBs antibody levels greater than 100 IU/L on the day of transplantation (Table 3).

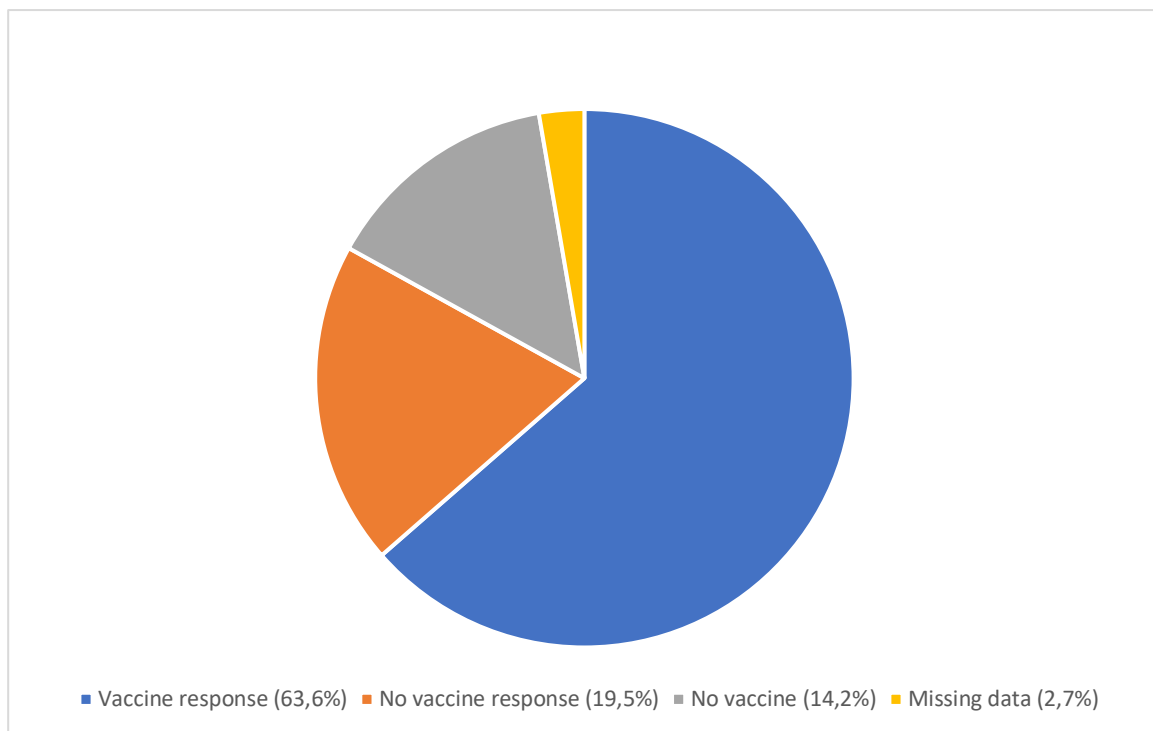


Figure 2: Hepatitis B vaccination status on the day of kidney transplantation in the cohort of 442 patients

4 Vaccination response

We analyzed variables that could influence the response to vaccination in patients awaiting kidney transplantation (Table 2).

In univariate analyses, older age (over 70 years) was significantly associated with a less effective vaccine response ($p=0.033$), as well as a BMI greater than 30 kg/m² ($p=0.014$). The initial nephropathy was significantly associated with poorer vaccine response ($p=0.027$). We also observed a significant association between the peri-transplant Rituximab administration and a poor vaccination response ($p=0.027$).

Table 2: Predictors factors of good or poor hepatitis B vaccine response before kidney transplantation in univariate analysis

	No vaccine response (N=86)	Vaccine response (N=281)	Total (N=367)	<i>p-value</i>
Age at the time of transplant (years)				0.033
< 70	65 (75.6%)	240 (85.4%)	305 (83.1%)	
> 70	21 (24.4%)	41 (14.6%)	62 (16.9%)	
Gender				0.193
F	27 (31.4%)	110 (39.1%)	137 (37.3%)	
M	59 (68.6%)	171 (60.9%)	230 (62.7%)	
BMI at the time of transplant (kg/m²)				0.001
Mean (SD)	26.341 (4.905)	24.500 (4.392)	24.931 (4.577)	
Range	17.670 - 41.020	14.570 - 39.100	14.570 - 41.020	
BMI at the time of transplant (kg/m²)				0.014
< 30	66 (76.7%)	246 (87.5%)	312 (85.0%)	
> 30	20 (23.3%)	35 (12.5%)	55 (15.0%)	
Pre-Tx AcHBs titer (UI/L)				< 0.001
Mean (SD)	2.202 (3.044)	334.189 (377.803)	256.394 (359.203)	
Range	0.000 - 9.700	10.400 - 1000.000	0.000 - 1000.000	
Peri-Tx Rituximab use				0.027
No	81 (94.2%)	239 (85.1%)	320 (87.2%)	
Yes	5 (5.8%)	42 (14.9%)	47 (12.8%)	
Initial nephropathy				0.025
Genetic	17 (19.8%)	62 (22.1%)	79 (21.5%)	
Glomerulopathy	19 (22.1%)	53 (18.9%)	72 (19.6%)	
Indeterminate	18 (20.9%)	74 (26.3%)	92 (25.1%)	
Metabolic	26 (30.2%)	47 (16.7%)	73 (19.9%)	
Tubulointerstitial/Obst/Malfo	6 (7.0%)	45 (16.0%)	51 (13.9%)	

5 Evolution of seroprotection

During the post-transplantation follow-up period, a loss of seroprotection (defined as an anti-HBs antibody level decreasing below 10 IU/L) was observed in 35 (12.5%) of 281 patients.

In a first phase of univariate analysis, we examined the factors associated with a loss of seroprotection (anti-HBs antibodies decreasing below 10 IU/L) after kidney transplantation (Table 3).

The level of anti-HBs antibodies before transplantation was significantly associated with the risk of seroprotection loss ($p < 0.001$). Indeed, a level of antibodies greater than 100 IU/L was associated with a lower risk of loss of seroprotection compared to a level of anti-HBs antibodies less than 100 IU/L ($p < 0.001$).

A BMI greater than 30 kg/m² at the time of transplantation was also significantly associated with a seroprotection loss compared with a BMI < 30 kg/m² ($p = 0.011$).

Initial nephropathy, delayed graft function, estimated glomerular filtration rate at 3 months post-transplantation, the use of Everolimus, peri-transplant injection of Rituximab, as well as long-term maintenance of corticosteroids were not associated with a loss of seroprotection ($p = \text{NS}$ for all comparisons).

Table 3: Risk factors of seroprotection loss after kidney transplantation in univariate analyses

	AcHBs > 10 UI/L (N=246)	AcHBs < 10 UI/L (N=35)	Total (N=281)	<i>p-value</i>
Age at the time of transplant (years)				0.139
< 70	213 (86.6%)	27 (77.1%)	240 (85.4%)	
> 70	33 (13.4%)	8 (22.9%)	41 (14.6%)	
Gender				0.317
F	99 (40.2%)	11 (31.4%)	110 (39.1%)	
M	147 (59.8%)	24 (68.6%)	171 (60.9%)	
BMI at the time of transplant (kg/m²)				0.026
Mean (SD)	24.281 (4.146)	26.044 (5.670)	24.500 (4.392)	
Range	14.570 - 39.100	17.360 - 38.450	14.570 - 39.100	
BMI at the time of transplant (kg/m²)				0.011
< 30	220 (89.4%)	26 (74.3%)	246 (87.5%)	
> 30	26 (10.6%)	9 (25.7%)	35 (12.5%)	
Pre-Tx AcHBs titer (UI/L)				< 0.001
Mean (SD)	371.048 (385.194)	75.126 (165.457)	334.189 (377.803)	
Range	11.100 - 1000.000	10.400 - 1000.000	10.400 - 1000.000	
Pre-Tx AcHBs titer (UI/L)				< 0.001
< 100	97 (39.4%)	29 (82.9%)	126 (44.8%)	
> 100	149 (60.6%)	6 (17.1%)	155 (55.2%)	

	AcHBs > 10 UI/L (N=246)	AcHBs < 10 UI/L (N=35)	Total (N=281)	p-value
Induction IST				0.159
ATG	228 (92.7%)	30 (85.7%)	258 (91.8%)	
Basiliximab	18 (7.3%)	5 (14.3%)	23 (8.2%)	
Delayed graft function				0.994
Missing data	16	2	18	
No	209 (90.9%)	30 (90.9%)	239 (90.9%)	
Yes	21 (9.1%)	3 (9.1%)	24 (9.1%)	
Peri-Tx Rituximab use				0.370
No	211 (85.8%)	28 (80.0%)	239 (85.1%)	
Yes	35 (14.2%)	7 (20.0%)	42 (14.9%)	
Initial nephropathy				0.559
Genetic	55 (22.4%)	7 (20.0%)	62 (22.1%)	
Glomerulopathy	44 (17.9%)	9 (25.7%)	53 (18.9%)	
Indeterminate	63 (25.6%)	11 (31.4%)	74 (26.3%)	
Metabolic	42 (17.1%)	5 (14.3%)	47 (16.7%)	
Tubulointerstitial/Obst/Malfo	42 (17.1%)	3 (8.6%)	45 (16.0%)	
Discharge Tacrolimus dose (mg/day)				0.156
Mean (SD)	6.670 (3.458)	7.543 (2.902)	6.778 (3.401)	
Range	0.000 - 24.000	3.000 - 12.000	0.000 - 24.000	
Discharge Everolimus prescription				0.369
No	203 (82.5%)	31 (88.6%)	234 (83.3%)	
Yes	43 (17.5%)	4 (11.4%)	47 (16.7%)	
Corticosteroid				0.672
No	29 (11.8%)	5 (14.3%)	34 (12.1%)	
Yes	217 (88.2%)	30 (85.7%)	247 (87.9%)	
GFR at 3-months post-Tx (ml/min)				0.853
Missing data	14	0	14	
Mean (SD)	71.506 (22.899)	72.274 (22.572)	71.607 (22.816)	
Range	13.300 - 123.600	24.300 - 110.900	13.300 - 123.600	
AcHBs evolution, first 3 months				0.523
Missing data	71	16	87	
Mean (SD)	-52.485 (168.232)	-27.495 (70.545)	-50.037 (161.355)	
Range	-636.000 - 844.700	-148.400 - 202.800	-636.000 - 844.700	
AcHBs evolution, overall				0.812
Mean (SD)	-80.598 (211.682)	-71.711 (165.254)	-79.491 (206.235)	
Range	-938.300 - 728.100	-995.100 - -4.800	-995.100 - 728.100	

To refine the analysis of factors contributing to this loss of séroprotection, we performed a multivariate analysis. In this analysis, both BMI and pre-transplantation anti-HBs antibody levels remained significant predictors of a seroprotection loss.

DISCUSSION

In this large retrospective study, data from 442 kidney transplant recipients between 2015 and 2020 were collected.

One of objectives was to analyze the evolution of anti-HBs antibody levels, in order to identify factors associated with a loss of seroprotection, defined as an anti-HBs antibody level decreasing below 10 IU/L.

Our study indicates that 12.5% (35/281) of patients lost their seroprotection during their post-transplant follow-up. In a separate study of a retrospective cohort of 67 kidney transplant recipients vaccinated prior to transplantation²¹, 25% of patients lost their anti-HBs antibody levels during the first year post-transplant.

Moreover, in our study, the loss of protective immunity against hepatitis B was significantly more frequent in patients with anti-HBs antibody levels < 100 IU/L than in patients with antibody levels > 100 IU/L. These results are in line with those reported in several studies^{21,20}. It would seem advisable to redefine an optimal anti-HBs antibody threshold of 100 IU/L prior to transplantation, in order to maintain durable vaccine protection.

It has been documented that the initial immune response deteriorates over time after transplantation. Current recommendations suggest an annual serological monitoring in kidney transplant recipients, with a booster vaccination when the anti-HBs antibody level decreases to less than 10 IU/L. However, this strategy, although theoretically simple, requires precise management of post-transplant serological follow-up, and assumes a vaccine response under immunosuppressive treatment. However, it is important to note that vaccination during immunosuppression may be hampered by reduced seroconversion rates, lower antibody titers and shorter duration of protective immunity²².

In March 2019, the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice (AST-IDCOP)²³ published revised recommendations for vaccination of patients on the solid organ transplant waiting list. These guidelines emphasize the importance of pre-transplant screening using serological tests to detect non-protective immune status. In our study, the majority of patients (367 out of 442) were vaccinated against hepatitis B, demonstrating the commitment of healthcare professionals to follow these recommendations, with more positive results than the study by *Schneider et al.* which reported a pre-transplant vaccination rate of 61%²⁴.

In the general population, hepatitis B vaccination coverage among children born after 2018 was 95.2%²⁵.

However, some patients may not show adequate serological conversion after vaccination. In our cohort, 23.4% of patients did not respond to vaccination after a complete regimen, highlighting the risk factors for poor vaccine response (age > 70 years, BMI > 30 kg/m², initial nephropathy). This vaccine response rate is consistent with observations in chronic hemodialysis patients (73-76% seroconversion)²⁶, and is lower than that observed in the pediatric population with chronic kidney failure (80-85% seroconversion)^{27,28}. The Haut Conseil de Santé Publique reported that the response to a standard vaccination schedule is around 95% in immunocompetent adults, and in the absence of risk factors for poor response to vaccination²⁹.

To solve the problem of poor vaccine response, different approaches were proposed³⁰. The first approach is to administer the vaccine intradermally, thus directly stimulating dendritic cells to promote antigen presentation and improve vaccine response. The second approach suggests the use of new HBV vaccines (HBsAg-1018, HB-AS02) containing Toll-like receptor (TLR) agonists and oligonucleotides, enabling direct activation of dendritic cells via TLR9. Promising results were observed in a randomized controlled trial, compared to standard double-dose vaccination³¹.

Few studies have examined the kinetics of anti-HBs antibodies during immunosuppression, particularly the impact of Rituximab. In our study, 42 hepatitis B-protected patients received Rituximab. Among them, 6 out of 7 patients who lost their seroprotection had anti-HBs antibody levels below 100 IU/L. Our results show no association between peri-transplantation Rituximab administration and loss of anti-HBs antibodies. A study conducted by *Araujo-Neto et al.* also demonstrated the absence of seroconversion after treatment with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with anti-HBs antibodies > 100 IU/L, and only 8% in those with anti-HBs antibodies < 100 IU/L³². These results are probably explained by the preservation of plasma cells during Rituximab treatment, enabling immune memory to be maintained.

The link between Rituximab and vaccine response cannot be confirmed given the lack of information on the dates of drug administration and the exact date of vaccination.

In our study, a BMI greater than 30 kg/m² limits the anti-HBs antibodies response after vaccination and increases the risk of loss of seroprotection against hepatitis B after kidney

transplantation. Few studies have investigated the mechanisms of the effects of obesity on vaccine response. Obesity is associated with lower anti-HBs antibody production after vaccination, compared with non-obese individuals³³. This may be linked to ineffective intramuscular injection due to insufficient needle length³⁴. Furthermore, obesity is a metabolic disorder characterized by excessive accumulation of body fat and chronic low-grade inflammation, which is responsible for the impairment of B and T lymphocytes induced by leptin, secreted by adipocytes³⁵.

The strengths of this study are the size of the cohort recruited over a 5-year period at our center. Data on seroprotection against hepatitis B in kidney transplant recipients are scarce in the literature. This study provides an initial perspective on the prevalence of hepatitis B vaccination in a population of end-stage chronic kidney disease patients, as well as the rate of loss of anti-HBs antibodies after renal transplantation in a larger patient population.

However, several limitations need consideration, particularly the retrospective design of the study and the inability to control for missing data. The non-standardized nature of data collection limited the conclusions of this study. The reliance on medical records review and data entry introduces potential bias notably classment. Finally, this was a single-center evaluation, limiting its generalizability.

CONCLUSION

In summary, our study confirmed the risk of losing protective immunity against HBV among kidney transplant recipients in the years following transplantation.

These findings underline the importance of preventive vaccination in the early stages of the disease, with a target serological level >100 IU/L to ensure durable seroprotection. Moreover, particular vigilance is necessary in the overweight or obese population, who may require more frequent serological monitoring to facilitate timely administration of supplementary vaccine doses.

These results prompt further exploration of vaccine response beyond simple serological monitoring, in order to better characterize non-responder patients.

THÈSE SOUTENUE PAR : Louise DECEUNINCK

TITRE :

RÉPONSE VACCINALE CONTRE L'HÉPATITE B DANS UNE COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX :
PRÉVALENCE ET PERSISTANCE DE LA SÉROPROTECTION

CONCLUSION :

Après une transplantation rénale, les traitements immunosuppresseurs augmentent le risque d'infections, une des principales complications. Bien que la vaccination soit cruciale pour prévenir certaines infections et en atténuer la gravité, la persistance de cette protection reste peu étudiée dans cette population. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique portant sur une cohorte de transplantés rénaux du CHU Grenoble Alpes, entre Janvier 2015 et Décembre 2020. L'étude de persistance de la séroprotection a été menée sur la cohorte des patients avec au moins une mesure du taux d'anticorps anti-HBs avant et après la greffe. La réponse vaccinale sérologique était définie comme une sérologie anti-HBs > 10 UI/L. Les objectifs étaient d'évaluer 1/ la réponse vaccinale sérologique, 2/ l'évolution des taux d'anticorps anti-HBs au décours de la transplantation, 3/ d'analyser les facteurs associés à la perte de séroprotection (< 10 UI/L). Les facteurs influençant la réponse vaccinale anti-HBs avant la greffe ont également été étudiés. Sur 442 patients, 367 (83,03%) étaient vaccinés contre l'hépatite B, parmi lesquels 281 patients (76,57%) ont montré une réponse vaccinale sérologique. Au cours du suivi post-transplantation, 35/281 (12,46%) des patients ont perdu leur séroprotection, plus fréquemment observée chez ceux ayant des taux d'anticorps < 100 UI/L au moment de la greffe (OR=0,83 ; p<0,001), ainsi que chez les patients obèses (OR=1,15 ; p=0,011). L'obésité (IMC > 30 kg/m²) était aussi associée à un risque accru de moins bonne réponse vaccinale initiale. La fonction rénale à M3 post-transplantation, le type de traitement immunosuppresseur, l'âge et le sexe n'étaient pas associés à la perte de séroprotection. De même, l'administration de Rituximab entre 6 mois avant et après la transplantation n'était pas associée à la perte des anticorps anti-HBs. L'amélioration de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients insuffisants rénaux chroniques est essentielle, avec notamment un objectif sérologique > 100 UI/L pour assurer une séroprotection durable. Cette étude souligne l'importance de la vaccination préventive dès les stades précoces de la maladie rénale. Par ailleurs, une vigilance particulière est nécessaire dans la population en surpoids ou obèse. Ces constatations mettent en avant la nécessité d'évaluer la réponse vaccinale au-delà du simple contrôle sérologique, afin de mieux caractériser les patients non-répondeurs.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28.2.24

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE


Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY


CHU Grenoble Alpes
Néphrologie-Hémodialyse-Aphérèse-Transplantation
Pr. Lionel ROSTAING
RPPS 1000 2868 668

Pr Lionel ROSTAING

BIBLIOGRAPHIE

1. Hépatite B. Accessed January 12, 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S343-S351. doi:10.1093/infdis/jiaa668
3. Denis F, Cohen R, Martinot A, et al. Evolution of hepatitis B vaccine coverage rates in France between 2008 and 2011. *Med Mal Infect.* 2013;43(7):272-278. doi:10.1016/j.medmal.2013.06.016
4. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med.* 1980;303(15):833-841. doi:10.1056/NEJM198010093031501
5. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis.* 1999;179(2):489-492. doi:10.1086/314578
6. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med.* 1986;315(4):209-214. doi:10.1056/NEJM198607243150401
7. Lavillegrand JR, Zafrani L, Venot M, Canet E, Bigé N. Complications infectieuses graves chez le transplanté rénal en réanimation. *Médecine Intensive Réanimation.* 2016;25(6):578-590. doi:10.1007/s13546-016-1224-1
8. da Silva EN, Baker A, Alshekaili J, Karpe K, Cook MC. A randomized trial of serological and cellular responses to hepatitis B vaccination in chronic kidney disease. *PloS One.* 2018;13(10):e0204477. doi:10.1371/journal.pone.0204477
9. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1995;26(3):454-460. doi:10.1016/0272-6386(95)90491-3
10. HCSP. *Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées.* Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Accessed January 12, 2024. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

11. HCSP. *Vaccination contre l'hépatite B : schémas vaccinaux accélérés*. Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Accessed January 12, 2024. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=409>
12. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO: résumé des règles de pratique clinique pour le soin des receveurs de transplants rénaux.
13. Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine*. 1990;8 Suppl:S47-49; discussion S60-62. doi:10.1016/0264-410x(90)90218-b
14. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine*. 1993;11(4):397-399. doi:10.1016/0264-410x(93)90278-6
15. Mast E., Mahoney F., Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. *Plotkin SA Orenstein WA Ed. 2004;Vaccines. Fourth edition.:299-337.*
16. Shaw FE, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 1989;7(5):425-430. doi:10.1016/0264-410x(89)90157-6
17. Gollapudi P, Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31(3):247-254. doi:10.1159/000276764
18. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):255-265. doi:10.1038/nrneph.2013.44
19. Cowan M, Chon WJ, Desai A, et al. Impact of immunosuppression on recall immune responses to influenza vaccination in stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(8):846-853. doi:10.1097/01.TP.0000438024.10375.2d
20. Lejeune S. Evolution of HBs anti-bodies titers and analysis of risk factors for Loss of seroprotection in patients transplanted from solid organs previously vaccinated against hepatitis B. Published online December 4, 2020:53. Accessed January 12, 2024. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03107519>

21. Moal V, Motte A, Vacher-Coponat H, Tamalet C, Berland Y, Colson P. Considerable decrease in antibodies against hepatitis B surface antigen following kidney transplantation. *J Clin Virol*. 2015;68:32-36. doi:10.1016/j.jcv.2015.04.011
22. Blair BM. Safe Living Following Solid Organ Transplantation. *Surg Clin North Am*. 2019;99(1):153-161. doi:10.1016/j.suc.2018.09.011
23. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13563. doi:10.1111/ctr.13563
24. Schneider S, Carlson A, Sirandas B, Clark B, Truax C. Serologic evaluation of vaccine preventable infections and vaccination rates in kidney transplant candidates. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(6):e13973. doi:10.1111/tid.13973
25. Vaccinations obligatoires. Published April 7, 2018. Accessed January 16, 2024. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Politique-vaccinale/Vaccinations-obligatoires>
26. Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015;34(6):1059-1070. doi:10.1007/s10096-015-2341-x
27. Miller-Handley H, Paulsen G, Hooper DK, Lake M, Lazear D, Danziger-Isakov L. Durability of the hepatitis B vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(5):e13247. doi:10.1111/ctr.13247
28. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002;40(2):365-372. doi:10.1053/ajkd.2002.34521
29. Hépatite B. Recommandations en cas de non-réponse à la vaccination. Accessed January 16, 2024. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=475>
30. Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM. Vaccination in patients with chronic kidney disease—Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology*. 2021;26(1):5-11. doi:10.1111/nep.13741

31. Janssen JM, Heyward WL, Martin JT, Janssen RS. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. *Vaccine*. 2015;33(7):833-837. doi:10.1016/j.vaccine.2014.12.060
32. Araujo-Neto JM de, Guimarães GS, Fernandes FF, Soares MA. Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs) Kinetics during Rituximab Chemotherapy and Performance of Hepatitis B Vaccine before Immunosuppression: Two Prospective Studies. *Viruses*. 2022;14(8):1780. doi:10.3390/v14081780
33. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA*. 1993;270(24):2931-2934.
34. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*. 1985;254(22):3187-3189.
35. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(5):1014-1017. doi:10.1080/21645515.2016.1274475

SERMENT D'HIPPOCRATE

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”