

Interet de la Vaccination Contre L'hepatite B chez les Alcooliques Chroniques

By: Ph. J. Parquet, D. Batlly and A. Dervaux

RESUME

Pour des raisons techniques et éconimiques, les indications à la vaccination contre l'hépatite B sont encore actuellement restrictives. Son usage reste réservé à des populations à haut risque de contamination.

Notre étude, réalisée chez 181 patients hospitalisés âgés de 22 à 64 ans, confirme la forte prévalence de l'infection par le virus B chez les alcooliques chroniques (21.5%) pouvant les faire considérer comme un groupe "à haut risque". Le risque important d'évolution chronique, la gravité potentielle de l'infection, son possible rôle dans l'apparition de la cirrhose et le développement d'un hépatome sont autant d'arguments supplémentaires en faveur d'une vaccination systématique de ces sujets.

Aux vues de notre enquête, cette vaccination pourrait être envisagée, après recherche des marqueurs viraux, chez les sujets alcooliques chroniques de sexe masculin âgés de moins de 30 ans et/ou avant l'apparition d'une cirrhose. Des études complémentaires s'avèrent cependant indispensables afin de préciser la validité de ces critères, en particulier sur le plan économique.

INTRODUCTION

Depuis février 1982, nous disposons en France d'un vaccin efficace contre le virus de l'hépatite B (HBV). Ce vaccin, dû aux travaux de MAUPAS et coll. (17) et commercialisé par l'Institut Pasteur, est obtenu par purification de l'antigène de surface de la particule virale (Ag HBS) à partir du plasma de porteurs chroniques sains et inactivation (13). Son efficacité serait de l'ordre de 95% et son inocuité totale (11,27,28). Cependant, pour des raisons techniques et économiques (coût de la vaccination relativement élevé, quantité de

vaccin encore relativement limitée en raison de la nature de sa préparation), son usage reste réservé à des populations à haut risque de contamination, qui doivent être vaccinés après recherche des sujets déjà immunisé (3,23). Chez les alcooliques chroniques, chez qui l'infection par l'HBV est fréquente et pourrait jouer un rôle dans l'apparition de la cirrhose et le développement d'un carcinome hépato-cellulaire, le problème de la vaccination reste posé.

Afin de préciser l'intérêt éventuel d'une vaccination spécifique pour cette population, nous avons étudié la prévalence des marqueurs sérologiques de l'HBV et l'importance de différents facteurs épidémiologiques dans une population d'alcooliques chroniques hospitalisés. Cette enquête représente le premier temps d'une recherche plus vaste et a surtout pour but de définir une population-cible en vue de la réalisation ultérieure d'une enquête prospective de type coût-bénéfice.

METHODOLOGIE

Population

L'enquête a porté sur tous les sujets hospitalisés entre septembre, 1984 et février 1985 pour alcoolisme chronique. Plusieurs sous-groupes de patients ont été définis selon la gravité et l'ancienneté déclarées de l'intoxication, selon l'âge, le sexe, le nombre d'hospitalisations antérieures et selon le degré d'atteinte hépatique.

Technique

Seuls les marqueurs sérologiques du virus de l'HBV étudiés en pratique courante de dépistage ont été recherchés: Ag HBS, Ac anti HBS et Ac anti HBc. La méthode employée pour leur détection est la technique radio-immunologique (RIA).

RESULTATS

Caractéristiques de la Population

181 patients (27 femmes et 154 hommes) âgés de 22 à 64 ans (moyenne = 39 ans) ont été inclus dans l'étude.

L'ancienneté de l'intoxication alcoolique est évaluée en moyenne à 14,2 ans (2-40), l'importance de l'intoxication à 213,8 g d'alcool pur par jour (50-500), (la moyenne régionale pour la population générale est estimée à 40 g d'alcool pur par jour).

24 patients présentent une cirrhose liée à l'intoxication alcoolique.

44 patients n'ont jamais été hospitalisés antérieurement, 80 patients ont eu 1 ou 2 hospitalisations antérieures et 57, 3 hospitalisations ou plus.

Fréquence de Marqueurs Sérologiques du Virus de L'HBV .

39 patients sont porteurs d'au moins un des marqueurs témoins d'une infection, antérieure ou évolutive, par le virus B, soit 21,5% (tableau 1).

Tableau 1: Fréquence des marqueurs du virus de l'HBV chez les 181 patients alcooliques chroniques étudiés

Ag HBS	Ac anti HBS	Ac anti HMc	Total	%
+			3	
+		+	4	
+	+	+	2	
			39	21,5
	+	+	14	
	+		9	
		+	7	

La signification de la détection dans le sérum des marqueurs sérologiques du virus de l'HBV est résumée dans le tableau (2).

Tableau 2: Fréquence des marqueurs du virus de l'HBV chez les 181 patients alcooliques chroniques étudiés

Ag HBS	Ac anti HBS	Ac anti HMc	Signification
+	-	+	* Hépatite (aiguë ou résolutive); * Porteur chronique virus: - asymptomatique (Ac anti HBe +); - hépatite chronique (Ag HBe +)
-	+	+	* Antécédent d'hépatite B; * Injection passive d'Ac anti HBS: - immunoglobulines spécifiques; - transfusion
-	+	-	* Antécédent lointain d'hépatite B; * Immunisation passive; vaccination
			* Convalescence précoce d'hépatite B; * Porteur chronique d'Ag HBS à faible dose; * Antécédent lointain d'hépatite

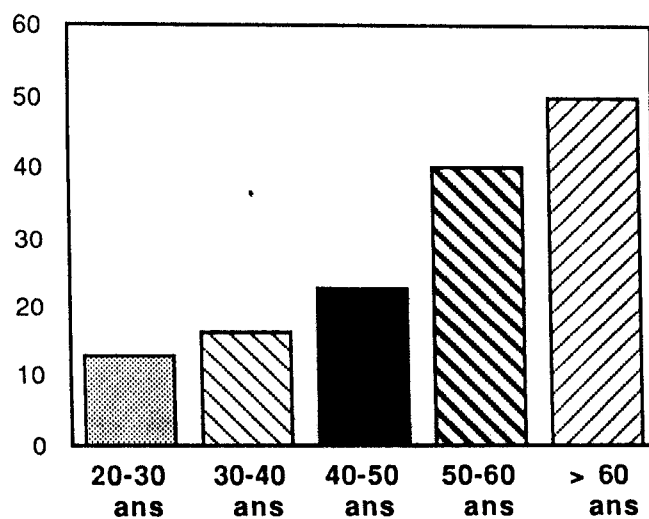
L'antigène HBS est retrouvé chez 9 sujets, soit dans 4,7% des cas. 4 sujets présentaient une hépatite B clinique et/ou biologique (deux d'entre eux étaient positifs pour les trois marqueurs, les deux autres étaient Ag HBS +/Ac anti HBc +). 2 sujets, Ag HBS +/Ac anti HBc +, ne présentaient aucun signe clinique et/ou biologique d'hépatite. Compte-tenu du caractère systématique de l'étude et de l'absence de renseignement concernant le système Ag HBe/Ac anti HBe et la caractérisation des Ac anti HBc (de type IgG en cas d'infection ancienne ou de type IgM ou IgM-IgG associés en cas d'infection active), aucune conclusion diagnostique et pronostique ne peut être apportée quant à ces sujets. Enfin, en ce qui concerne les 3 autres sujets, positifs pour l'Ag HBS seul, un se trouvait en phase d'incubation, les deux autres ont été perdus de vue.

La fréquence des marqueurs sérologiques du virus de l'HBV paraît par ailleurs significativement plus élevée: chez les hommes que chez les femmes (environ 2 fois plus) (tableau 3).

Tableau 3: Fréquence des marqueurs du virus de l'HBV selon le sexe dans la population étudiée

Sex	Ag HBS	Ac anti HBS	Ac anti HMc	Total	%
M	+			3	35 (154)* 29,2
	+		+	4	
	+	+	+	2	
		+	+	11	
		+		8	
			+	7	
F				4 (27)*	14,4
		+	+	1	

* Effectif total



Graphique 1: Pourcentage de sujets etudies ayant au moins un des marqueurs du virus de l'HBV selon l'age

- en cas de cirrhose qu'en l'absence de cirrhose (un peu plus de 2 fois plus) (Tableau 4). Les résultats doivent cependant être ici interprétés avec prudence car l'existence d'une cirrhose a été vérifiée cliniquement et biologiquement (bloc bêta-gamma à l'électrophorèse des protéines), avec la réserve que des patients présentant une cirrhose potentielle non vérifiée histologiquement aient été placés dans le groupe des non-cirrhotiques.

De même, il semble existe une relation quasi-linéaire entre la fréquence des marqueurs et l'âge des sujets (graphique 1).

Nous n'avons pas mis en évidence de liaison entre la gravité de l'intoxication, l'ancienneté de l'intoxication, le nombre d'hospitalisations antérieures et la fréquence des marqueurs. Mais le faible nombre de patients entrant dans la composition de certains groupes rend ici l'analyse statistique non significative.

Tableau 4: Fréquence des marqueurs du virus de l'HBV selon le degré d'atteinte hépatique dans la population étudiée

Degré d'atteinte hépatique	Ag HBS	Ac anti HBS	Ac anti HMc	Total	%
	+			3	
	+		+	2	
	+	+	+	2	
				29 (157)*	18,4
		+	+	9	
		+		6	
			+	7	
				2	
				5	10 (24)*
		+		3	41,6

DISCUSSION

En France, la prévalence de l'ensemble des marqueurs sérologiques de l'HBV, étudiée par dépistage systématique chez les donneurs de sang, est comprise entre 5 et 10% (10, 26).

Par contre, il existe, comme dans tous les pays occidentaux développés, des groupes dits "à haut risque" chez lesquels les marqueurs sont nettement plus fréquents. La définition de ces groupes "à haut risque" s'explique par le mode de transmission du virus qui se propage soit par voie parentérale, soit par voie sexuelle, hémoro-orale ou encore de façon verticale, de la mère contaminée au nouveau-né (26). Cette transmission semble par ailleurs favorisée par des hospitalisations répétées, de mauvaises conditions socio-économiques (16,28) et les états de dépression immunitaire (26).

Enfin, la fréquence des porteurs chroniques de l'Ag HBS, estimée en France à 0,3 ou 0,4% semble également varier en fonction de l'âge et du sexe (26).

Chez les alcooliques chroniques, la fréquence des marqueurs sérologiques du virus de l'HBV est généralement considérée comme élevée (14, 19, 20, 21, 22, 25), ce que confirme notre enquête. Dans deux études similaires, ARON et coll. (1) et ATTALI et coll. (2) retrouvent respectivement 35% et 40% de sujets positifs pour un des marqueurs sériques au moins.

Par ailleurs, toutes ces études mettent en évidence la forte prévalence des marqueurs du virus b notamment des anticorps anti HBS et anti HBc, chez les sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie. Nos résultats (41,6% de sujets positifs parmi les patients cirrhotiques contre 18,4% en l'absence de cirrhose) confirment ce qu'avaient déjà noté ARON et coll. (1). Dans une étude très détaillée, MILLS et coll. trouvent une relation significative entre la gravité de l'atteinte hépatique due à l'alcoolisation et la fréquence des anticorps anti HBS et/ou anti HBc (19).

Les raisons de la forte contamination par le virus de l'HBV des sujets alcooliques chroniques restent spéculatives. Il est probable cependant que plusieurs facteurs interviennent: conditions socioéconomiques défavorables, transfusions et hospitalisations multiples (7). Les modifications dans la réponse immunitaire au virus

B observées chez les sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie pourraient peut-être également expliquer la forte prévalence des marqueurs sériques chez les patients cirrhotiques (24,29).

D'autres facteurs, tels les "gènes de régulation immunitaire" (système HLA) qui jouent un rôle dans la susceptibilité à certaines maladies et notamment dans l'auto-immunité, pourraient intervenir. Cette recherche n'a pas été effectuée.

La question de savoir si l'infection par le virus de l'HBV aggrave ou non le pronostic de la maladie alcoolique reste discutée et les études sur ce sujet s'avèrent contradictoires (4,5,6,8,9,12,15,18,30). Il est possible en effet mais non démontré que l'infestation virale joue chez les alcooliques chroniques un rôle dans la genèse de la cirrhose et le développement des hépatocarcinomes. En fait, ces hypothèses ne pourront être confirmées que si la vaccination des alcooliques chroniques non encore infectés prévient significativement l'aggravation de la maladie alcooliques et la survenue de ces tumeurs.

Ceci apparait d'autant plus important qu'il est difficile, à l'heure actuelle, de déterminer l'incidence exacte des hépatites dues au (x) virus non A- non B chez les alcooliques chroniques. On sait en effet que certaines hépatites NANB ressemblent aux hépatites dues au virus B (sporadiques, transmission surtout parentérale) et touchent les mêmes populations dites "à risques" (26). Le risque d'évolution chronique et notamment cirrhogène, de ces hépatites NANB est élevé, de l'ordre de 20 à 40%. En l'absence de vaccination spécifique, seules les gamma-globulines hyper-immunes, qui donnent une immunisation passive transitoire peuvent être utilisées dans ces cas.

Il apparait donc légitime, au terme de cette première analyse, de considérer les alcooliques chroniques comme des sujets "à haut risque" et donc d'envisager chez eux une vaccination prophylactique contre l'hépatite B.

Rechercher, chez les personnes d'un groupe "à haut risque", les marqueurs sérologiques du virus de l'HBV afin d'éviter de vacciner les patients naturellement immunisés paraît rationnel. En fait, comptetenu du coût de la recherche des marqueurs de l'HBV et du vaccin, cette attitude n'est rationnelle, au plan économique, que dans les groupe ou les prévalence des marqueurs de notre enquête, certains

paramètres permettant de définir des sous-groupes lesquels la prévalence des marqueurs de l'HBV serait au moins égale à 20%:

- Sexe masculin (prévalence 29,2% contre 14,4% chez les sujets de sexe féminin).
- âge supérieur à 30 ans (prévalence 23,6% contre 12,5% chez les patients de moins de 30 ans).
- Consommation supérieure à 200 g. d'alcool pur par jour (prévalence 22,4% contre 18,7% pour une consommation inférieure à 200 g).
- Ancienneté de l'intoxication supérieure à 10 ans (prévalence 25,6% contre 15,2% si l'intoxication date de moins de 10 ans).
- Cirrhose (prévalence 41,6% contre 18,4% en l'absence de cirrhose).

Par ailleurs, la date de la vaccination est très importante. Elle doit être le plus précoce possible, avant ou juste après l'entrée du sujet dans le groupe "à haut risque".

Aux vues de notre étude, on peut donc proposer la vaccination systématique contre l'hépatite B, après recherche des marqueurs viraux, des patients alcooliques chroniques de sexe masculin, idéalement avant l'âge de 30 ans et/ou l'apparition d'une cirrhose. Des études prospectives, visant à suivre l'évolution dans le temps de la fréquence des marqueurs de l'HBV au sein de cette population-cible, devront être réalisées pour confirmer ces résultats.

Des études complémentaires devront être réalisées en ce qui concerne les sujets de sexe féminin. Il est en effet classiquement admis que les femmes sont plus sensibles que les hommes aux complications hépatiques de l'alcoolisme chronique. Nos résultats semblent indiquer le contraire. Des biais liés au recrutement du service peuvent expliquer ces divergences: les femmes atteintes d'hépatopathie alcoolique sont plus souvent hospitalisées en service de gastro-entérologie que dans un service spécifiquement centré sur les conduites alcooliques.

La définition d'une population-cible devrait nous permettre de réaliser des enquêtes de type coût-bénéfice. Ceci est d'autant plus important qu'un autre facteur intervient sur le plan économique. La vaccination contre l'hépatite B nécessite en effet un certain degré de

motivation de la part des sujets. Elle doit être réalisée dans un cadre permettant un suivi régulier des patients afin d'éviter toute interruption dans le protocole de vaccination. Or, on sait combien il est difficile d'obtenir ces conditions chez les sujets alcooliques chroniques.

CONCLUSIONS

Les indications à la vaccination contre l'hépatite B sont actuellement restrictives et son usage reste réservé à des populations à haut risque de contamination.

Notre étude confirme la forte prévalence de l'infection par le virus de l'HBV chez les alcooliques chroniques pouvant les faire considérer comme un groupe "à haut risque".

Le risque important d'évolution chronique, la gravité potentielle de l'infection par le virus B, son possible rôle dans l'apparition de la cirrhose et le développement d'un hépatome, et l'existence d'un vaccin efficace et sans dangers, semblent justifier la vaccination systématique de ces sujets contre l'hépatite B.

Cette vaccination pourrait être envisagée, après rechercher des marqueurs viraux, chez les sujets alcooliques chroniques de sexe masculin non immunisés âgés de moins de 30 ans et/ou avant l'apparition d'une cirrhose. Des études complémentaires s'avèrent cependant indispensables afin de préciser la validité de ces critères, en particulier sur le plan économique.

REFERENCES

1. Aron, E.; Bougnoux, P.; Dubois, F. et al. (1979): Cirrhose alcoolique du foie et virus de l'hépatites B. *Rev. Franc. Gastroenterol.*, 147: 19-25.
2. Attali, P.; Thibaut, N.; Buffet, C. et al. (1980) Les marqueurs du virus B chez les alcooliques chroniques. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 4: 916.

3. Barbare, J.C.; Calmus, Y.; Darnis, F. (1983): Qui faut-il vacciner contre le virus de l'hépatite B actuellement en France? *Sem. Hôp. Paris*, 59: 2599-2600.
4. Bassendine, M.F.; Della Seta, L.; Salmeron, J. et al. (1983): Incidence of hepatitis B virus infection in alcoholic liver disease, HBS Ag negative chronic active liver disease and primary liver-cell cancer in Britain. *Liver*, 3: 65-70.
5. Bumberg, B.S.(1981): Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 304: 782-784.
6. Brechot, C.; Nalpas, B.; Courouce, A.M. et al. (1982): Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N. Engl. J. Med.*, 306: 1384-1387.
7. Buffet, C.; Attali, P.; Briantais, M.J. et al. (1980): Les marqueurs du virus B dans les maladies alcooliques du foie. *Entretiens de Bichat, Médecine*, 68-70.
8. Buffet, C.; Chaput, J.C.; Etienne, J.P. (1982): Le virus de l'hépatite B joue-t-il un rôle dans la genèse des lésions hépatiques chez l'alcooliques ? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 6: 523-525.
9. Chevillotte, G.; Durbec, J.P.; Gerolami, A. et al. (1983): Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis: an epidemiology study. *Gastroenterology*, 85: 141-145.
10. Cornud, F. (1979): Fréquence de la détection sérique de l'anticorps dirigé contre le centre des particules de Dane (anti HBc) au cours de l'infection par le virus B, chez des donneurs de sang, des hépatopathies chroniques non alcooliques et des alcooliques chroniques. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris, VI.
11. Crosnier, J.; Jungers, P.; Courouce, A.M. et al. (1981): Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical staff; II. Haemodialysis patients. *Lancet*, i: 455-459 et 797-800.

12. Glund, C.; Aldershville, J.; Hendriksen, J. et al. (1982): Hepatitis B and A virus antibodies in alcoholic steatosis and cirrhosis. *J. Clin. Pathol.*, 35: 693-697.
13. Goudeau, A. (1984): L'hépatite B. Institut Pasteur Production.
14. Hislop, W.S.; Follett, E.A.C.; Bouchier, I.A.D. et al. (1981): Serological markers of hepatitis B in patients with alcoholic liver disease: a multicentre survey. *J. Clin. Pathol.*, 34: 1017-1019.
15. Johnson, P.J.; Krasner, N.; Portmann, B. et al. (1978): Hepatocellular carcinoma in Great Britain: Influence of age, sex, HBs Ag status, and aetiology of underlying cirrhosis. *Gut*, 19: 1022-1026.
16. Krugman, S.; Friedman, H.; Lattimer, C. (1978): Hepatitis A and B: Serologic survey of various population groups. *Amer. J. Med. Sci.*, 275: 249-255.
17. Maupas, P.; Goudeau, A.; Coursaget, P. et al. (1976): Immunization against hepatitis B in man. *Lancet*, i: 1367-1370.
18. Mills, P.R.; Pennington, T.; Kay, P. et al. (1979): Hepatitis Bs antibody in alcoholic cirrhosis. *J. Clin. Pathol.*, 32: 778-782.
19. Mills, P.R.; Follett, E.A.C.; Urpohart, G.E.D. et al. (1981): Evidence for previous hepatitis B virus infection in alcoholic cirrhosis. *Br. Med. J.*, 282: 437-438.
20. Monna, T.; Kawa, M. Asai T. et al. (1980): Hepatitis B virus and alcoholic liver damage in the Airin district (Osaka's skid row area). *Gastroenterol. Jap.*, 15: 160-166.
21. Nako, K.; Tsuji, T.; Nozaki, H. et al. (1977): High prevalence of hepatitis B virus infection among heavy alcohol drinkers in Japan. *Microbiol. and Immunol. Jap.*, 21: 735-738.
22. Orhom, M.; Aldershiville, J.; Tage Jensen, V. et al. (1981): Prevalence of hepatitis B virus infection among alcoholic patients with liver diseases. *J. Clin. Pathol.*, 34: 1378-1380.
23. Rey, M. (1982): Indications actuelles de la vaccination contre l'hépatite B *Gaz. Med. France*, 89: 1313-1317.

24. Ruscher, H.; Grandjean, P.; Michel, A. et al. (1984): Altérations immunitaires dans l'éthylisme chronique selon le degré d'atteinte hépatique. Communication, Société Nationale Française de Médecine Interne, 11ème Congrès National (Alcoologie et médecine interne), Nancy, 7 et 8 Décembre.
25. Saunders, J.B.; Wadak, A.D.; Morgan-Capner, P. et al. (1983): Importance of markers of hepatitis B virus in alcoholic liver disease. *Br. Med. J.*, 286: 1851-1854.
26. Slama, J.L. (1983): Epidémiologie et prévention des hépatites virales. *Conc. Med.*, 105: 3487-3497.
27. Szmuness, W.; Stevens, C.E.; Harley, E.J. et al. (1980): Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled trial in a high risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 303: 833-841.
28. Szmuness, W. (1982): Prevention of hepatitis B by active and passive-active immunization, in "Viral hepatitis". The Franklin Institute Press, Philadelphia, 509-525.
29. Vetter, D.; Doffoel, M.; Gut, J.P. et al. (1984): Marqueurs sérologiques d'infections virales et immunité humorale au cours de la cirrhose alcoolique. Communication, Société Nationale Française de Médecine Interne, 11ème Congrès National (Alcoologie et médecine interne), Nancy, 7 et 8 Décembre.
30. Villa, E.; Rubbiani, L.; Barchi, T. et al. (1982): Susceptibility of chronic symptomatic HBs Ag carriers to ethanol induced hepatic damage. *Lancet*, i: 1243-1244.

AUTHORS

- Ph. J. Parquet, D. Bailly, A. Dervaux
Unité de Psychopathologie et Alcoologie
Centre Hospitalier Universitaire
Hôpital de la Charité.
Lille, France.

HEPATITIS B VACCINATION INTEREST IN HEAVY ALCOHOL DRINKERS

ABSTRACT

For some technical and economic problems, hepatitis B vaccination is kept for high risk populations.

The biological study of 181 alcoholic inpatients shows high incidence of hepatitis B virus infection in heavy alcohol drinkers (21.5%). Some other studies show possible relationship between hepatitis B virus infection, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcoholic liver disease. So the authors think heavy alcohol drinkers must be regarded as a high risk population and hepatitis B vaccination must be systematic in this population.

This study also shows that serological markers of hepatitis B vary in accordance with age, sex, and liver disease severity. Conditions of vaccination are analysed according to these results and technical and economic problems.

الموجز الاهتمام باجراء تلقيح التهاب الكبد الوبائي فى مدمنى شرب الكحوليات

لبعض المشاكل الفنية والاقتصادية يقتصر إجراء تلقيح التهاب الكبد البائي على المعرضين لخطر كبير.

وأظهرت هذه الدراسة الحيوية لـ ١٨٨ مريضاً داخلياً من مدمنى شرب الكحول نسبة حدوث كبيره لالتهاب الكبد البائي فى مدمنى شرب الكحوليات (٢١.٥٪)، ولقد أشارت بعض الدراسات لاحتمال وجود علاقة بين التهاب الكبد البائي وبين تليف الكبد والسرطان الكبدى الخلوى فى أمراض الكبد الناتجه عن شرب الكحوليات، ولهذا يعتقد الباحث أن مدمنى شرب الكحوليات يجب أن يعتبروا من المعرضين لخطر كبير من هذا المرض ويجب اجراء تلقيح التهاب الكبد بطريقة نظاميه.

وكذلك تظهر هذه الدراسة أن الدلائل المصلية لالتهاب الكبد البائي تختلف مع السن والنوع وشدة مرض الكبد. ولقد تم تحليل حالات اجراء تلقيح التهاب الكبد البائي طبقا لهذه النتائج والاسباب الفنية والاقتصادية .