



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

145086 Double.
Université HENRI POINCARÉ, NANCY 1
Année 2000

Faculté de Médecine de Nancy
N° 107



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Hélène SUNYACH BARRAUD

Le 16 octobre 2000

**INFLUENCE DE LA FLUIDITE DES MEMBRANES MONOCYTAIRES
SUR LA REPOSE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B
CHEZ LES CIRRHOTIQUES ALCOOLIQUES**

Examineurs de la thèse :

M. BIGARD

Professeur

Président

M. LECOMPTE

Professeur

Juge

M. BRONOWICKI

Professeur

Juge

Mme DONNER

Directeur de Recherche

Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184067 4

1294 200-16f.



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Hélène SUNYACH BARRAUD

Le 16 octobre 2000

**INFLUENCE DE LA FLUIDITE DES MEMBRANES MONOCYTAIRES
SUR LA REPOSE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B
CHEZ LES CIRRHOTIQUES ALCOOLIQUES**

Examineurs de la thèse :

M. BIGARD	Professeur	Président
M. LECOMPTE	Professeur	Juge
M. BRONOWICKI	Professeur	Juge
Mme DONNER	Directeur de Recherche	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

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

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -
Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIÈRE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

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

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

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

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

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

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président

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

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et nous vous en remercions.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience et de votre enseignement de qualité, par l'étendue de vos connaissances.

Vous avez guidé nos premiers pas avec rigueur et générosité.

Puissiez vous trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre admiration.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE
Professeur d'Hématologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger cette thèse.
Soyez assuré de notre profond respect.*

A notre Maître et Juge

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

*Vous nous avez confié ce travail et guidé tout au long
de sa réalisation en nous faisant partager votre savoir.
Nous espérons qu'il est digne de votre confiance et nous
vous remercions pour la qualité de votre enseignement,
votre disponibilité, et vos conseils précieux tout au long
de nos études.
En témoignage de notre profond respect et de notre
admiration.*

A notre Juge

Madame le Docteur Mireille DONNER
Directeur de Recherche INSERM

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Nous avons apprécié votre importante collaboration à
ce travail et nous vous remercions pour les conseils
avisés que vous nous avez prodigués tout au long de sa
réalisation.
Soyez assuré de notre profonde considération.*

Aux Docteurs Laurence Choné, Hervé Hudziak, et Jean-Marc Perarnau pour leur enseignement et leurs conseils.
Que ce travail soit l'occasion de leur exprimer notre profonde reconnaissance.

A Odile, Jean-Louis et Jérôme.

A nos condisciples de spécialité.

A tout le personnel du service d'Hépatogastroentérologie.

A Vincent

Et aux deux chipies, Camille et Jeanne

A mes parents, pour leur présence, leur affection et leur soutien tout au long de ces années.

A Jean-Yves et Martine.

A Claudine et Alexandre.

A ma famille.

A mes amis Hélène, Nathalie, Pascale, Caro, Alex,...

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

1ERE PARTIE : VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

- 1.1 Rappel sur le virus de l'hépatite B
- 1.2 Vaccination contre l'hépatite B
- 1.3 Non-réponse à la vaccination
- 1.4 Perspectives d'avenir

2EME PARTIE : CIRRHOSE ETHYLIQUE ET VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

- 2.1 Prévalence élevée de l'hépatite B
- 2.2 Une mauvaise réponse au vaccin
- 2.3 Immunodépression et cirrhose
- 2.4 Mécanismes pouvant expliquer la médiocre réponse à la vaccination

3EME PARTIE : FLUIDITE MEMBRANAIRE

- 3.1 Définition
- 3.2 Fluidité membranaire et alcool
- 3.3 Fluidité membranaire et maladie hépatique
- 3.4 Variations de l'accessibilité des récepteurs membranaires

4EME PARTIE : INFLUENCE DE LA FLUIDITE MEMBRANAIRE MONOCYTAIRE SUR LA REPONSE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B CHEZ LES CIRRHOTIQUES ALCOOLIQUES

A l'échelle de la planète, l'hépatite B est un problème majeur de santé publique. L'OMS, deux milliards de sujets ont été infectés, 350 millions sont porteurs chroniques (1). Le virus de l'hépatite B est responsable d'un million de décès par an; c'est la deuxième cause de décès par cancer identifiée après le tabac (2). En France, 910 000 sujets ont été infectés, 150 000 sont porteurs chroniques (3). Les traitements actuels étant coûteux et partiellement efficaces (seul un tiers des patients répond à ces traitements) (4-6), la prévention reste le seul moyen efficace de lutter contre l'hépatite B : prévention des infections nosocomiales, dépistage systématique dans certaines populations (femmes enceintes, donneurs de sang), sensibilisation des groupes à risque (homosexuels, sujets à partenaires sexuels multiples, toxicomanes), et bien sur la vaccination (7).

La première partie de ce travail est un rappel sur la vaccination contre l'hépatite B, son principe, ses modalités de réalisation, ses indications et ses conséquences; elle conduira à l'identification de sujets mauvais ou non-répondeurs au vaccin, dont les cirrhotiques.

La deuxième partie de ce travail concernera les patients atteints de cirrhose alcoolique et s'attachera à commenter la mauvaise réponse induite par la vaccination contre l'hépatite B dans cette population, où la prévalence des marqueurs du VHB est particulièrement élevée. Leur inaptitude relative à répondre au vaccin, alors qu'ils développent des anticorps anti-HBs après une contamination probable, reste un mystère. L'altération de la présentation antigénique aux cellules lymphocytaires est toutefois suggérée.

Plus qu'une simple frontière, les membranes biologiques sont le lieu obligé des échanges cellulaires; et toute altération fonctionnelle à leur niveau se répercutera sur le comportement de la cellule. La troisième partie de ce travail sera consacrée à la fluidité membranaire, sa définition, ses variations en cas de maladie hépatique et d'intoxication par l'alcool et leurs conséquences sur l'accessibilité des récepteurs présents au sein même de la membrane.

Le système immunitaire est particulièrement exposé aux variations de la fluidité membranaire par son vaste répertoire de reconnaissance antigénique, son réseau d'interactions cellulaires et ses nombreux systèmes de régulation. C'est pourquoi il nous a semblé pertinent d'observer l'influence éventuelle de la fluidité des membranes monocytaires sur la réponse à la vaccination contre l'HBV chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. Le choix des cellules monocytaires a été guidé par leur place prépondérante dans la réponse vaccinale : en présentant l'antigène HBs aux lymphocytes, elles initient la réponse immunitaire. Une variation de la fluidité membranaire des monocytes pourrait perturber la conformation et la fonction des récepteurs membranaires, qui se traduirait alors par une altération de la présentation de l'antigène HBs aux lymphocytes et l'absence de réponse à la vaccination.

1^{ère} partie : VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

1/ RAPPEL SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE B

Le virus de l'hépatite B, identifié en 1963 par Blumberg, est un hepadnavirus. Les hepadnavirus sont des virus hépatotropes qui incluent non seulement le VHB humain, mais aussi le virus de l'hépatite de la marmotte (WHV), du canard de Pékin (DHBV), de l'écureuil brun (GSHV) et du héron (8). Ces différents virus peuvent entraîner une infection virale persistante, mais seuls le VHB et le WHV peuvent causer une hépatite chronique active. Outre dans le foie, il a été montré que le virus pouvait être présent dans le pancréas, la peau, le rein, les leucocytes et surtout les cellules lymphoïdes, ces dernières jouant un rôle de réservoir de virus extrahépatique.

1-1/ Structure du VHB (9) :

Le VHB est une particule sphérique d'environ 42-47 nm de diamètre. A l'intérieur de celui-ci, la particule de core a un diamètre approximatif de 22-25 nm; elle peut être libérée du virion par traitement détergent exposant alors l'antigène de core (Ag HBc), l'Ag HBe sous une forme cryptique, l'ADN viral, l'ADN polymérase et une protéine kinase. La concentration de virus dans le sérum du sujet infecté est variable, dépassant parfois 10^9 particules/ml mais quelquefois très faible, voire non détectable. En plus des virions (ou particule de Dane), il y a dans le sérum du sujet infecté plusieurs autres particules ($>10^{13}$ /ml) qui portent uniquement l'antigène de surface : des petites particules sphériques (16-25 nm de diamètre) et des formes filamenteuses ou tubules, de longueur variable, dont le diamètre est égal à 22 nm. Il s'agit de formes incomplètes de l'enveloppe virale, sans aucun élément de capsid. Ces enveloppes vides, dépourvues d'ADN, ne sont pas infectieuses et entraînent une immunisation anti-HBs.

1-2/ Structure du génome viral :

Le VHB est un virus à ADN circulaire, partiellement bicaténaire, d'environ 3200 nucléotides (3,2 kb). L'ADN du virion est formé par un brin (-) codant de longueur constante (3.2kb) et d'un brin court (+) de longueur variable (50 à 100% de la taille du génome). L'ADN peut être rendu totalement bicaténaire sous l'action de l'ADN polymérase virale endogène contenue dans le nucléocapside viral. Le maintien de la forme circulaire de l'ADN est assuré par l'appariement des extrémités 5' des deux chaînes sur une longueur de 200 nucléotides appelée région cohésive. Une protéine, la polymérase virale (Pol), et un oligoribonucléotide sont attachés en 5' du brin (-) et du brin (+) respectivement. Une séquence directement répétée (DR1 et DR2) de 11 nucléotides est située de part et d'autre de la région cohésive. DR1 est localisée à l'extrémité 5' du brin (-) (ainsi que dans la séquence redondante en 3'), et DR2 à l'extrémité 5' du brin (+). Ces séquences seraient impliquées dans l'initiation de la transcription virale ainsi que dans le mécanisme d'intégration du génome dans les hépatocytes. Deux régions activatrices (enhancer) ont été localisées en amont de la région X et du promoteur C.

1-3/ Organisation du génome

Le brin (-) contient quatre phases de lecture ouverte, qui correspondent aux régions codantes pour les protéines virales (C, P, S et X) **(10)**. Une phase de lecture ouverte (open reading frame, ORF) est une séquence nucléotidique codante qui rend possible la transcription et la traduction du gène. Ces phases se chevauchant, elles permettent ainsi au génome d'augmenter sa capacité codante. Seul le brin (-) est codant.

La région C est composée du gène C qui code pour une protéine de nucléocapside, l'Ag HBc, et d'une région pré-C impliquée dans la synthèse de l'Ag HBc circulant.

La région P recouvre 80% du génome et code pour une protéine d'environ 90 kDa, l'ADN polymérase. Celle-ci possède également une activité transcriptase inverse.

La région X code pour une protéine de 17 kDa dont le rôle est encore mal connu. L'expression du gène X est probablement essentielle à la réplication virale in vitro. La protéine X aurait un rôle transactivateur agissant sans doute au niveau du déclenchement de la transcription. En cas d'intégration du génome viral, le gène X pourrait s'exprimer et avoir un effet transactivateur sur les oncogènes cellulaires impliqués dans les processus de transformation conduisant à l'hépatocarcinome.

La région S code pour les protéines de l'enveloppe virale. Elle est composée du gène S, de la région pré-S, elle-même divisée en pré-S1 et pré-S2. A partir des trois codons d'initiation présents dans ce cadre de lecture, trois types de protéines d'enveloppe peuvent être synthétisés. Ces protéines existent sous forme glycosylée et non glycosylée. La protéine S (S pour small) correspond à la lecture du gène S (S pour surface); elle est composée de 226 acides aminés, et sa taille est de 24 kDa. Ce domaine est commun aux trois types de protéines d'enveloppe et correspond à l'antigénicité HBs. La protéine M (M pour médium) correspond à la lecture en phase du gène pré-S2/S; elle est composée de 281 acides aminés. La protéine L, composée de 389 acides aminés (L pour large) correspond à la lecture en phase du gène pré-S1 + pré-S2/S.

Ces trois types de protéines entrent dans la composition de l'enveloppe du VHB dans des proportions différentes selon le type de particule : la protéine S est toujours majoritaire quel que soit le type de particule, la protéine M représente 10% des protéines d'enveloppe des différentes particules alors que la protéine L ne représente que 10 à 25% des protéines d'enveloppe des virions et des filaments.

Une propriété intéressante des protéines d'enveloppe est leur immunogénicité. En effet, des études réalisées chez la souris ont montré que la réponse immunitaire dirigée contre les

régions pré-S1, pré-S2 et S est régulée par des gènes d'histocompatibilité (H2) indépendants, et que l'immunisation avec des particules du VHB contenant les régions S et pré-S permet de court-circuiter un état de non-réponse à la région S. De même, l'injection de particules Ag HBs contenant la région pré-S1 permet de court-circuiter un état de non-réponse aux protéines S et pré-S2. La protéine pré-S1 exercerait une stimulation spécifique des lymphocytes T, qui permettrait de déclencher le processus immunitaire chez les non-répondeurs. La production de particules d'HBs portant aussi la protéine M (pré-S2), identiques aux particules sériques de 22 nm et d'immunogénicité accrue, a été obtenue notamment par transfection de cellules de hamster. Ces particules obtenues in vitro représentent la base des vaccins actuels.

1-4/ Transmission du VHB

Le virus de l'hépatite B étant présent dans le sang, les sécrétions génitales (sperme, sécrétions vaginales) et la salive, la transmission peut se faire de façon verticale, mère-enfant (dans 95% des cas au moment de la naissance), sexuelle (homo et hétérosexuelle), horizontale (de personne à personne), et enfin parentérale, concernant tout particulièrement les toxicomanes, le personnel de santé, les hémophiles, les adeptes de tatouage ou de piercing, et les infections nosocomiales (contamination par contact direct ou indirect à partir de matériel médical ou dentaire infecté). Le risque de contamination après exposition accidentelle au sang est 10 fois supérieur au risque lié au VHC et 100 fois supérieur à celui lié au VIH. Le risque viral résiduel (lié à la fenêtre sérologique) après transfusion de dérivés sanguins labiles est estimé pour la France à environ 1 pour 178 000 dons (11,12). Outre ces voies de transmission, 30% des cas ne répondent à aucun facteur de risque classique (13). Bien que de faibles quantités de virus aient été mises en évidence dans les larmes, le lait maternel, les urines, les selles, ces liquides biologiques ne seraient pas impliqués dans la transmission du VHB. La contagiosité

de ces sécrétions n'a jamais pu être démontrée et la charge virale y est toujours 100 à 1000 fois plus faible que dans le sang (14). Enfin, le risque de contracter une hépatite virale B n'est pas uniforme au cours de la vie : très faible dans l'enfance, il croît à partir de l'adolescence pour atteindre son maximum entre 20 et 29 ans puis décroît : 90% des cas surviennent à partir de 20 ans (15).

1-5/ Immunopathogénie (16,17)

Le système immunitaire a élaboré différents mécanismes pour combattre l'infection virale avec leurs composants extracellulaires (virions libres circulants) et les cellules infectées.

Le premier type de réponse est fondé sur les propriétés spécifiques des récepteurs d'immunoglobulines des cellules B qui peuvent reconnaître les antigènes viraux, soit sous leur forme soluble et sécrétée, soit encore sous la forme de molécule intacte exprimée à la surface des cellules infectées.

Le deuxième type est fondé sur les propriétés de reconnaissance des récepteurs des cellules T, qui peuvent identifier les antigènes viraux métabolisés sous forme de peptides en association avec des molécules HLA. Les molécules HLA de classe 1 se fixent aux fragments peptidiques dérivés des antigènes viraux synthétisés dans le cytosol des cellules infectées. Elles vont fournir l'information sur l'invasion cellulaire aux cellules T CD8+, dont la principale fonction est l'élimination du virus intracellulaire. Les molécules HLA de classe 2 vont fixer les peptides viraux dérivés d'antigènes extracellulaires qui sont protéolysés dans les compartiments d'endocytose des cellules présentant l'antigène. Ces cellules présentent les peptides viraux exogènes aux cellules T CD4+ portant les antigènes HLA de classe 2 qui possèdent un rôle de régulation en sécrétant des lymphokines modulant l'activité des cellules B et des cellules T CD8+.

L'activation coordonnée des réponses humorale et cellulaire est un élément critique pour obtenir une éradication virale complète, qui nécessite l'élimination du virus extracellulaire et de toutes les cellules infectées.

Dans le cadre des hépatites B aiguës, la réponse immunitaire est intense, polyclonale, multispécifique pour toutes les protéines virales, et aboutit à l'élimination virale complète alors que, chez les patients atteints d'hépatite B chronique, elle est faible et plus restreinte sur le plan antigénique. Le déterminant principal de la clairance virale pendant les infections par le virus de l'hépatite B est l'intensité et le caractère multispécifique de la réponse cellulaire T. La sélection de mutants d'échappement pourrait contribuer à la persistance virale, mais serait probablement secondaire au caractère défectueux de la réponse cellulaire T.

1-6/ Histoire naturelle

Chez le nouveau-né, l'infection aiguë par le VHB est symptomatique dans 5-10% des cas. La transmission du virus de l'hépatite B dans la petite enfance est particulièrement grave du fait du risque élevé de passage à la chronicité, évalué entre 70 et 90% des cas, avec possible développement d'une maladie chronique hépatique chez 30 à 50% des porteurs chroniques (17).

Chez l'adulte, l'infection aiguë par le VHB est symptomatique dans 30-40% des cas, nécessitant une hospitalisation dans 5% des cas, et responsable de 1% de décès. La fréquence des hépatites fulminantes liées au VHB est de 1 pour 100 infections aiguës symptomatiques par le VHB. Le passage à la chronicité se fait dans 6 à 10% des cas, avec risque de développer une maladie chronique du foie chez 20% des porteurs chroniques (3,17). Au total, 3% des sujets infectés par le VHB ont évolué ou évolueront vers la cirrhose, et 2% vers un hépatocarcinome.

II/ VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

Malgré les polémiques observées ces dernières années, concernant les possibles effets indésirables du vaccin dont le lien de causalité n'a jamais été prouvé, l'intérêt de la vaccination n'est plus aujourd'hui à démontrer : la prévalence et l'histoire naturelle de l'infection justifient pleinement sa pratique.

2-1/ Les vaccins contre l'hépatite B disponibles :

Les vaccins contre l'hépatite B, disponibles en 1981, étaient produits à partir du sérum de donneurs Ag HBs positif, purifié, traité pour inactivation virale et concentré. Le vaccin français (Hévac B) était ainsi produit à partir de donneurs porteurs sains du virus de l'hépatite B, riches en anticorps anti-HBe, sans lésion histologique décelable; en revanche, le vaccin fabriqué aux Etats-Unis était produit à partir du plasma de sujets porteurs du virus de l'hépatite B, ayant une multiplication virale dans leur sérum et riches en Ag HBe. Par la suite, sont apparus les vaccins dits recombinants, produits de haute pureté, contenant de l'Ag HBs non-glycosylé, fabriqué par biologie moléculaire, après transfection d'un fragment du gène d'enveloppe du virus à des cellules de mammifères (Ag HBs associé à l'Ag pré-S2, Genhévac B, Laboratoire Pasteur-Mérieux) ou à des levures (Ag HBs seul, Engérix B, Laboratoires SmithKline Beecham). Les vaccins contenant deux domaines pré-S2/S ne sont pas supérieurs au vaccin contenant la seule protéine S, mais l'immunogénicité est obtenue plus rapidement, les anticorps pré-S2 étant produits avant les anticorps anti-HBs. Les vaccins dits recombinants ont une efficacité comparable à celle des vaccins dérivés du plasma; en revanche, leur tolérance et leur parfaite innocuité ont conduit à l'abandon des vaccins plasmatiques (13,18).

2-2/ Réponse immunitaire à la vaccination

La vaccination contre le VHB induit une réaction immunitaire humorale et cellulaire, celle-ci étant régulée par les cellules CD8 (19). Une réponse blastogénique significative est en effet détectée après immunisation primaire avec l'Ag HBs. La vaccination conduit à la suppression de la réponse blastogénique au PHA. Leroux-Roels a mis en évidence une corrélation étroite entre la réponse humorale in vivo et cellulaire in vitro à l'Ag HBs (20). La réponse proliférative in vitro à l'Ag HBs semble mieux corrélée avec la cinétique qu'avec la magnitude de la réponse anticorps in vivo. Elle est principalement constituée de lymphocytes T. Elle est détectée après la première injection vaccinale, puis diminue graduellement avant l'apparition des anticorps sériques (21). De plus, elle est antigène dose-dépendante et nécessite la présence de cellules présentatrices de l'antigène (CPA) fonctionnelles. La réponse humorale à l'Ag HBs, détectée dès la première dose vaccinale, s'accroît après la seconde injection (22). Le nombre de lymphocytes totaux de CD4 et de CD8 n'est pas affecté durant la vaccination. Les anticorps anti-HBs spécifiques de l'enveloppe virale sont les anticorps neutralisants. Les sujets immunisés avec le vaccin ne développent que des anticorps anti-HBs alors que la réponse sérologique après une infection naturelle associe anticorps anti-HBc et anti-HBs. Le titre minimal d'anticorps anti-HBs assurant la protection a fait l'objet de discussions byzantines. Il n'existe pas dans la littérature d'éléments pour conclure de manière scientifique. Un titre d'anti-HBs minimal de 10mUI/ml est souvent utilisé (23). Ce titre correspond à celui qui est nécessaire pour assurer une protection à des sujets très exposés par l'injection de gammaglobulines anti-HBs. Rien ne permet d'affirmer que cette observation s'applique aussi à l'immunité active post-vaccinale qui s'exerce au delà de la simple persistance des anticorps. L'immunisation primaire avec l'Ag HBs conduit en effet à une expansion de cellules B à mémoire (réponse secondaire anti-HBs). Les lymphocytes B

natifs responsables de la production à long terme des anticorps sont présents dans la moelle osseuse.

2-3/ Définition des groupes à risque

Le Comité Technique des Vaccinations (CTV), en accord avec le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), s'est réuni en juin 1998 afin de redéfinir les groupes à risque. On distingue les groupes à risque et ceux à haut risque **(24)**. Ces derniers sont définis par les personnels des établissements de soins et de prévention, les sujets susceptibles de bénéficier de transfusions sanguines massives ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe), les toxicomanes, l'entourage d'un sujet infecté par le VHB ou porteur chronique de l'Ag HBs (contamination intrafamiliale), les partenaires sexuels d'un sujet porteur chronique de l'Ag HBs, les nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs et enfin les personnes susceptibles d'être en contact, direct ou indirect, avec des patients et/ou du sang, tels que les professionnels de la santé, pompiers, policiers, éboueurs, gardiens de prison, secouristes, égoutiers...

Les groupes à risque comprennent les enfants vivant en institution et la jeunesse handicapée, les enfants et adultes en institution psychiatrique, les enfants en âge préscolaire accueillis en collectivité (crèches et maternelles), les sujets à partenaires sexuels multiples, les voyageurs et résidents en zone de moyenne et forte endémie. La vaccination n'est obligatoire, en France, que chez les professionnels de la santé depuis le 18 janvier 1991.

2-4/ Schémas de vaccination

Le CTV et le CSHPF préconisent d'adopter un schéma unique de 3 injections par voie intramusculaire à 0, 1, et 6 mois **(24)**. Le délai recommandé entre la première et la deuxième injection est de 1 mois, celui entre la deuxième et la troisième injection est de 5 à 12 mois. Un

schéma à 4 injections n'apporte pas davantage en terme de séroconversion. Ce schéma vaccinal à trois injections est celui adopté par la majorité de nos voisins européens et ainsi qu'aux Etats-Unis. Chez le nourrisson de mère porteuse de l'Ag HBs, la première injection doit être réalisée dès la naissance, associée à l'administration simultanée d'immunoglobulines anti-HBs.

2-5/ Rappels de vaccination

Le CTV et le CSHPF proposent de ne plus réaliser de rappel systématique de vaccination contre l'hépatite B, au-delà des trois injections du schéma initial de vaccination (24). En effet, il existe une mémoire immunologique, conférée aux cellules immuno-compétentes lors de la primovaccination, permettant une réponse anamnétique protectrice, rapide, en cas de nouveau contact avec le virus (et ce même en l'absence de titre élevé d'anticorps circulants) (25,26). De plus, les études ont montré l'absence quasi-totale d'infection aiguë symptomatique et d'infection chronique chez les sujets immunocompétents ayant répondu à la primovaccination, et les taux de séroconversion sont si importants, 100% chez les nourrissons, 95% jusqu'à l'âge de 20 ans et 90% chez l'adulte jeune, que la réalisation d'une injection de rappel s'avère inutile (27,28). Cette notion va probablement diminuer le nombre d'injections de rappel, et donc le risque potentiel d'injection inutile. Cependant, une nuance est à apporter chez les sujets à haut risque, en fonction de leur âge au moment de la réalisation de la primo-vaccination (24). En effet, si la vaccination a été réalisée avant l'âge de 25 ans, aucune injection de rappel n'est à prévoir. Si la vaccination a eu lieu après l'âge de 25 ans, un rappel suivi d'une sérologie 1 à 2 mois après, seront réalisés : si le taux d'anticorps anti-HBs est alors inférieur à 10 mUI/ml (considéré comme seuil de protection), une nouvelle injection de rappel suivi d'une sérologie un ou deux mois après, seront effectuées. Ceci ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés, chez qui il est fortement recommandé de

réaliser une sérologie annuelle, avec rappel, dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur.

III/ LA NON-REPONSE A LA VACCINATION

Pour une vaccination efficace, trois partenaires doivent jouer un rôle sans faute (29) :

- *Le vaccin qui doit être parfaitement immunogène et induire la formation d'anticorps*
- *Le sujet vacciné et son système immunitaire qui doit produire des anticorps le plus vite possible et à une forte concentration*
- *Le virus qui doit être reconnu et neutralisé par les anticorps formés par le sujet vacciné après administration du vaccin*

Si l'un des partenaires n'est pas conforme à la règle, la vaccination devient inefficace.

La pratique de la vaccination a amené rapidement à la définition de groupes de patients mauvais ou non-répondeurs au vaccin. Ainsi une proportion d'environ 5% de sujets sains n'est pas répondeuse à la vaccination. L'immunogénicité du vaccin contre le VHB semble diminuée par des facteurs génétiques, acquis, environnementaux ou liés au vaccin.

3-1/ Facteurs génétiques :

Certains sous-groupes HLA : DR7, DR3, (B44, DR7), (B8, DR3), (A1, B8), (A1, B35) sont associés à une mauvaise réponse à la vaccination contre le VHB. Les études familiales ont montré que la réponse anti-HBs était presque nulle chez les homozygotes A1 B8 DR3, médiocre chez les hétérozygotes et bonne dans la population de référence n'ayant pas ces haplotypes. Ces résultats suggèrent qu'il existe un gène dominant, régissant la réponse à l'Ag

HBs, situé dans le système HLA et que l'absence de réponse normale à la vaccination est un caractère génétique récessif lié au CMH **(30-32)**.

Aucune technique vaccinale ne modifie un statut de non-répondeur immunogénétiquement déterminé. Ceci impose de recourir à d'autres types de vaccin pour atteindre une vaccination universelle.

Le sexe masculin semble également associé avec une moins bonne réponse vaccinale **(22)**.

3-2/ Facteurs acquis ou pathologiques :

- L'âge lors de la vaccination module significativement la réponse vaccinale : 100% de séroconversion jusqu'à l'âge de 20 ans, 97% entre 20 et 39 ans, 92% entre 40 et 59 ans, 75% entre 60 et 79 ans **(33-34)**.
- Les sujets ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 répondent moins efficacement à la vaccination contre l'HBV, en raison de l'injection intra-adipeuse du vaccin **(35-36)**.
- Le tabagisme apparaît comme un facteur de risque indépendant de mauvaise réponse **(34,37)**.
- L'alcoolisme chronique est également associé à une mauvaise réponse à la vaccination (voir 2^{ème} partie)
- Toute forme d'immunodépression iatrogène ou acquise diminue la réponse vaccinale. Les personnes immunodéprimées sont de mauvaises répondeuses, et ce, qu'elles le soient suite à : une hémodialyse (60% de réponse) **(38-39)**, une insuffisance rénale terminale **(40)**, un traitement immunosuppresseur, une infection par le VIH (50% de réponse et ceci indépendamment du niveau d'immunodépression) **(41-42)**, une infection par le VHC **(43)**, une cirrhose alcoolique, un diabète **(44)**, une maladie génétique avec défaut d'immunité humorale (Maladie de Burton, déficit immunitaire commun variable...). A l'intérieur de

ces populations immunodéprimées, les paramètres individuels de mauvaise réponse sont associés à ceux de l'immunodépression et la liaison aux facteurs génétiques reste valable (45). Cette réponse ne semble pas pouvoir être prédite par des tests au préalable (46). L'absence de réponse vaccinale doit être palliée par une vaccination avant l'exposition au risque viral et au risque de diminution de l'efficacité (infection par le VIH, alcoolisation précoce, tabagisme...), et par la vaccination précoce des insuffisants rénaux avant la mise en dialyse ou transplantation. En effet, la réponse à la vaccination et le titre d'anticorps anti-HBs produits sont directement fonction de la gravité de l'insuffisance rénale chronique, évaluée par la clairance de la créatinine (47).

3-3/ Facteurs liés au vaccin :

- Les conditions de conservation du vaccin, et notamment sa congélation diminuent son efficacité.
- Le site d'inoculation du vaccin intervient, dans la mesure où son efficacité est moindre, si les injections vaccinales sont réalisées dans la région glutéale plutôt que dans la région deltoïdienne (en raison de la présence du tissu adipeux) (48).
- La voie d'administration du vaccin intervient également : la voie sous-cutanée est inefficace, l'intramusculaire doit être préférée. Il semblerait toutefois que la vaccination intradermique soit une alternative intéressante chez les non-répondeurs au vaccin (49). L'injection intradermique peut permettre l'utilisation de doses réduites et donc des économies substantielles de vaccin (doses divisées par 5 à 10), mais est à l'origine de titres d'anticorps anti-HBs plus faibles. Elle exige par ailleurs un personnel entraîné (50).
- La majoration de la dose vaccinale inoculée et la fréquence des injections peut permettre chez les mauvais répondeurs immunodéprimés une amélioration du taux de séroconversion. Chez les hémodialysés, trois injections à double dose ou quatre à dose

standard à un mois d'intervalle amènent une immunisation dans 70 à 75% des cas, contre 45% avec trois injections mensuelles d'une dose standard (51). Chez les non-répondeurs, la répétition d'injection à double dose vaccinale augmente le pourcentage de réponse : chez des enfants et adolescents hémodialysés ayant répondu à 33,3% à un schéma vaccinal standard, une double dose de vaccin à quatre et cinq mois élève le pourcentage de réponse respectivement à 76,1% et 85,6% (40). Le taux de séroconversion des patients HIV est également meilleur si les injections vaccinales sont plus nombreuses (52). Toutefois chez les patients non-immunodéprimés et non-répondeurs au vaccin, l'augmentation des doses et des injections vaccinales ne permet l'obtention d'une séroconversion que chez moins de 20% d'entre eux (53).

3-4/ Mécanismes pouvant expliquer la non-réponse dans la population générale

Différentes équipes tentent de trouver une explication à la non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B retrouvée dans la population générale.

L'augmentation de l'incidence des non-répondeurs chez les sujets HLA DR7 et DR3 suggère que les mécanismes de la réponse immunitaire sont gouvernés par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, mais restent encore très imprécis.

La production d'anticorps anti-HBs est connue être cellule T dépendante; l'Ag HBs doit être reconnu à la fois par les cellules T et les cellules B pour induire une réponse humorale, caractérisée par une commutation vers IgG et une augmentation de l'affinité des anticorps produits. La réponse immune est régulée essentiellement par l'antigène, puis par les interactions entre les lymphocytes, les cellules présentatrices de l'antigène et leurs produits, anticorps et cytokines. La sous population lymphocytaire Th1 induit les réponses à médiation cellulaire, alors que les Th2 poussent à la production d'anticorps. L'interféron γ produit par les cellules Th1 limite la prolifération des cellules Th2, alors que l'Il 12 des phagocytes

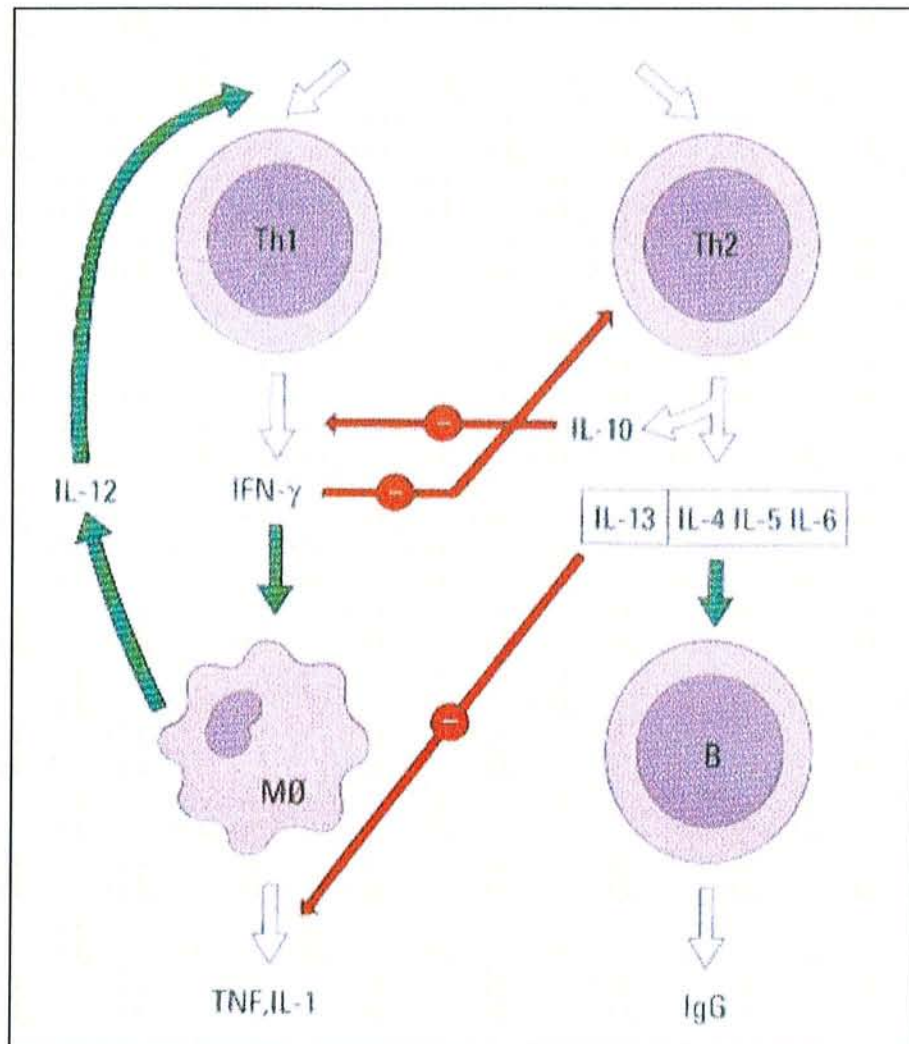
mononucléées soutient le développement des cellules Th1. A l'inverse, l'Il 10 des cellules Th2 inhibe la production de cytokines par les Th1, et l'Il 13 bloque la production de cytokines par les macrophages. L'interaction entre les cytokines dérivées des cellules T et B a été étudiée lors de la réponse à l'Ag HBs. Les cellules mononucléées de patients vaccinés et répondeurs sécrètent de l'interféron γ après stimulation par l'Ag HBs, tandis qu'aucune sécrétion d'Il 4 et Il 5 n'était détectée (54). Par ailleurs, les anticorps anti-HBs chez les vaccinés et les personnes naturellement immunisées appartiennent communément aux sous classes IgG1 et IgG2, qui sont induites par les cytokines des cellules Th1 (55). L'addition in vitro d'interféron exogène augmente clairement la sécrétion d'anti-HBs par les cellules mononucléées de vaccinés répondeurs, tandis que l'interféron α , l'Il 2, l'Il 4 ou l'Il 12 n'ont pas d'effet. L'inhibition de cet effet par addition d'anti-interféron γ et anti-CD3 indique que l'effet activateur de l'interféron γ sur les cellules sécrétant les anticorps est cytokine spécifique et dépendant de l'activation cellulaire T via le récepteur des cellules T (56). Ainsi, il est fortement suggéré que les cellules Th1 spécifiques de l'Ag HBs jouent un rôle primordial dans la sécrétion d'anticorps anti-HBs neutralisants, et qu'elles sont probablement déficientes chez les non-répondeurs au vaccin.

Chedid a par ailleurs montré que les lymphocytes sanguins périphériques des non-répondeurs au vaccin ne développaient pas in vitro de réponse proliférative à l'Ag HBs tandis que les cellules des répondeurs proliféraient vigoureusement (57). Cette absence de réponse proliférative n'était pas due à une présentation antigénique défectueuse. De plus, les cultures cellulaires des non-répondeurs ne sécrétaient pas d'Il 2 en réponse à une stimulation par l'Ag HBs; et l'apport d'Il 2 recombinante exogène ne restaurait pas la réponse proliférative des cellules T. Ces travaux suggèrent également que la base cellulaire de l'absence de réponse à l'Ag HBs est un manque de cellules Th1 spécifiques de l'Ag HBs ou une anergie (tolérance) des ces cellules au complexe CMH-Ag HBs. Les cellules anergiques exprimaient un nombre

réduit de récepteurs cellulaires à IL 2 en comparaison aux cellules effectrices Th1. Aussi il suggère qu'une diminution de l'expression du récepteur à l'IL 2 ou l'inhibition de la synthèse d'IL 2 pourrait être liée à la non-réponse (58).

Plusieurs travaux confirment que la non-réponse à l'Ag HBs dans la population générale n'est pas liée à un défaut dans la présentation antigénique aux cellules T (54,59-60).

A ce jour, les mécanismes physiologiques expliquant l'altération de la réponse cellulaire Th1 observée chez les patients sains non-répondeurs au vaccin contre l'HBV restent obscurs. Aucun palliatif à la non-réponse ne peut donc être proposé.



L'immunorégulation : les réponses contrôlées par les Th1 et les Th2

3-5/ Perspectives d'avenir :

Différentes équipes s'attaquent actuellement au problème majeur de rendre le vaccin immunogène chez les non-répondeurs. Le développement de vaccins contenant la grande protéine pré-S1/pré-S2/S est en cours. L'adjonction de la protéine pré-S2, puis de la protéine pré-S1, vise à surmonter une non-réponse à la protéine S sur des bases expérimentales (61) ou à accélérer et à amplifier la réponse anti-HBs lors de la primovaccination. Les vaccins contenant les trois domaines protéiques ne se sont pas montrés, à ce jour, supérieurs en terme de réponse vaccinale, à ceux ne contenant que l'Ag HBs seul. Une réponse plus ample et plus rapide en titre d'anticorps anti-HBs semble cependant exister (62). Leur utilité pourrait donc consister en l'obtention d'une immunisation plus rapide dans certaines populations très exposées au risque.

Parmi les différentes perspectives, le vaccin à base d'ADN semble le plus réaliste en terme de développement industriel (63,64). Le principe consiste en la transfection à des cellules musculaires de matériel génétique codant pour l'antigène, qui est donc synthétisé in vivo et présenté au système immunitaire. Dans le cas du VHB, le plasmide transfecté code pour un certain nombre de protéines synthétisées par le VHB (protéine S, pré-S1, pré-S2...). Utilisant un promoteur viral adjoint (type CMV), les protéines virales sont synthétisées par la cellule transfectée. Cette technique possède l'avantage de stimuler les lymphocytes CD8⁺ en présentant les protéines virales à la surface cellulaire couplées au molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Ces protéines sont aussi relarguées dans le milieu extracellulaire, permettant après leur captation par les cellules présentatrices de l'antigène (exprimant les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II), d'induire une réponse CD4⁺ et humorale. Cette double stimulation du système immunitaire de l'hôte est susceptible de contourner la réponse à l'Ag HBs à restriction HLA-médiée. Les études effectuées chez la souris montrent l'obtention d'une réponse humorale précoce dans près de

100% des cas, et de longue durée après une seule injection (ce qui réglerait définitivement le problème des injections de rappel). Au vu de l'efficacité particulière de ce mode d'administration de l'antigène, la vaccination génétique pourrait non seulement avoir une application préventive mais également s'avérer utile en thérapeutique dans des situations d'infections chroniques où il est nécessaire d'induire ou de rappeler une réponse cytotoxique préexistante mais inefficace. En dépit de l'avenir prometteur de cette nouvelle approche, des problèmes persistent, en particulier l'application à l'homme, et spécialement son innocuité. L'ADN plasmidique pourrait, en effet, s'intégrer dans l'ADN chromosomique de cellules somatiques et être alors responsable de mutations géniques. Des essais pour apprécier le bénéfice potentiel de l'immunité cellulaire induite après injection d'ADN sont actuellement en cours.

L'intérêt du vaccin contre l'hépatite B n'est plus à démontrer; l'incidence de la maladie en France parle d'elle-même, sans parler des pays à forte endémie, comme Taiwan, où il a été clairement montré que ce vaccin était le premier efficace dans la prévention du cancer (65,66). Les essais de vaccins contre l'hépatite B ont débuté il y a près de vingt ans et les premières préparations ont été autorisées en 1981. Le développement de vaccins recombinants a permis il y a dix ans, de s'affranchir de l'utilisation de plasma humain et de disposer de ressources suffisantes pour envisager une éradication. L'expérience clinique accumulée au cours des années montre que ce vaccin est un remarquable immunogène, assurant une protection rapide et durable contre une infection virale extrêmement fréquente et aux conséquences graves, dont la prévention devrait être rendue obligatoire. Mais à ce jour, encore 5% de la population générale reste non-répondeur au vaccin, et aucune alternative ne peut lui être proposée. La connaissance plus précise de la biologie virale et des mécanismes immunologiques conduira certainement, et fort heureusement dans un avenir proche, à évaluer des approches rationalisées comme contourner la restriction HLA médiée par des approches différentes ou tenter d'infléchir la réponse CD4⁺ vers le mode Th1, afin d'entrevoir enfin l'éradication virale complète.

**2ème partie : CIRRHOSE ALCOOLIQUE
ET VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B**

2-1/ Prévalence du VHB chez les patients atteints de cirrhose éthylique

La prévalence des marqueurs sérologiques du VHB est nettement plus élevée chez les patients alcooliques chroniques : elle est estimée entre deux et quatre fois celle de la population générale. Elle varie selon les études, de 16 à 40% et jusqu'à 72% dans une étude japonaise (67). Ces variations importantes de prévalence observées dans la littérature s'expliquent par les différences d'une part, d'origine ethnique des patients, et d'autre part de population choisie comme témoin (donneurs de sang, patients hospitalisés ou non, tranches d'âge différentes...). Il ne semble pas exister de différence de prévalence entre les malades alcooliques non cirrhotiques et les patients ayant une cirrhose d'origine éthylique histologiquement prouvée ou probable (68-70). Toutefois, la prévalence est significativement plus importante chez les patients cirrhotiques ayant développé un hépatocarcinome, variant de 45 à 82% (67).

Les raisons de cette forte contamination par le virus de l'hépatite B restent spéculatives; il est probable que plusieurs facteurs interviennent. Renard a effectué en 1991 une étude rétrospective de 202 patients alcooliques chroniques ou suivis pour un hépatocarcinome et n'a mis en évidence aucune relation entre la prévalence des marqueurs du VHB et le sexe, l'âge, le degré d'intoxication alcoolique, les antécédents d'hospitalisation multiple, et la notion d'exposition des sujets au VHB. Les marqueurs du VHB semblaient d'autant plus fréquemment positifs, que les sujets étaient ethniquement non européens ou avaient séjourné en pays d'endémie virale (71). Mais ces facteurs, s'ils sont importants, n'expliquent certainement pas à eux seuls la fréquence élevée des marqueurs du VHB chez les alcooliques. D'autres paramètres comme le niveau socio-économique peuvent intervenir. Il existe en effet une relation inverse entre le niveau socio-économique et la prévalence des marqueurs du VHB; et l'infection par le VHB chez l'alcoolique chronique pourrait s'expliquer en partie par des conditions socio-économiques défavorables (72). Une autre hypothèse pour expliquer la

prévalence élevée des marqueurs du VHB chez les alcooliques chroniques fait intervenir des perturbations de la réponse immunitaire de l'hôte : il existe une relation inverse entre les anomalies de l'immunorégulation et la présence d'un marqueur du VHB en particulier chez le cirrhotique (73,74). Des phénomènes dysimmunitaires expliqueraient alors peut être l'élévation de la prévalence des marqueurs du VHB chez l'alcoolique chronique.

En outre, le profil sérologique des malades alcooliques chroniques est souvent atypique : les marqueurs les plus souvent retrouvés sont les anticorps anti-HBs et anti-HBc, mais assez souvent l'anticorps anti-HBc peut être isolé. La prévalence de l'Ag HBs est par contre faible (75). L'alcool pourrait être directement responsable de cette discordance, en modifiant par exemple le métabolisme de certaines protéines virales (comme cela a été montré pour la sécrétion de l'Ag HBs, dans un modèle de souris transgéniques) ou en modifiant la réponse immunitaire de ces malades vis à vis de l'Ag HBs (76). De plus, Bréchet a montré que l'absence d'Ag HBs, voire de marqueurs sérologiques, n'impliquait pas l'absence d'infection active par le VHB. Parmi un groupe de patients porteurs d'hépatopathie chronique et sans marqueurs sérologiques, il a retrouvé la présence d'ADN viral au niveau sérique dans 10% des cas et au niveau hépatique dans 32% des cas. Chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques d'infection guérie (Ag HBs négatif), la présence d'ADN viral intrahépatique était retrouvée dans 75% des cas. Ainsi même après une infection dite guérie, le génome de l'hépatite B peut demeurer quiescent au niveau hépatique en petite quantité (77). Par ailleurs, l'ADN du VHB a été mis en évidence par Southern Blot dans 100% des foies tumoraux et 16% des foies de malades atteints de cirrhose sans carcinome hépato-cellulaire (78).

Ainsi la prévalence des marqueurs du VHB est plus élevée chez les patients alcooliques chroniques, avec ou sans cirrhose, variable selon les études, en moyenne de 25 à 30%, pour des raisons qui restent encore imprécises, parfois détectée uniquement par virologie moléculaire. Avec les campagnes de vaccination contre l'hépatite B menées ces dernières

années, on peut penser qu'à l'avenir les estimations citées seront largement surestimées. Aucune étude ne mentionne à ce jour une quelconque évolution de ces pourcentages depuis 1985.

2-2/ Intérêt de la vaccination

La survenue d'une infection virale sur une cirrhose préexistante peut, d'une part, être un facteur aggravant à court terme la fonction hépatique, avec un risque de mortalité non négligeable variant de 10 à 20%, liées aux complications telles que l'ascite, l'encéphalopathie, présentes dans plus de 60% des cas (79). Elle peut d'autre part, influencer le potentiel évolutif de la cirrhose en cas de portage chronique de l'Ag HBs. De plus, elle majore le risque de carcinome hépatocellulaire par le biais de l'intégration de l'ADN viral dans le génome humain (80). Une étude récente a montré en effet, l'existence d'un effet synergique entre l'infection chronique par le VHB et la consommation excessive d'alcool sur l'apparition d'un hépatocarcinome (81). Il n'y a pas de données expérimentales démontrant le rôle direct mutagène de l'alcool, bien que celui-ci puisse potentiellement modifier le métabolisme de certains carcinogènes chimiques (tétrachlorure de carbone, aflatoxine B1 ou dérivés des nitrosamines) via l'induction des cytochromes, par exemple, et potentiellement jouer un rôle de promoteur de tumeur comme cela a été suggéré dans un modèle animal. L'alcool pourrait ainsi jouer ce rôle, en induisant un processus de nécrose et de régénération chronique aboutissant à une cirrhose et à la prolifération de clones d'hépatocytes préalablement initiés par une intégration virale (82).

L'association d'une séropositivité pour les marqueurs du VHB avec une éventuelle infection par le VHC majore encore davantage le risque de développer un hépatocarcinome. Une récente étude prospective italienne montre en effet, une interaction synergique entre les deux virus dans la carcinogenèse hépatique. Durant une période de cinq ans, 27% des cirrhotiques

alcooliques coinfecteds par le VHB et le VHC développaient un carcinome hépato-cellulaire, comparés au 15% des patients infectés par le VHB et 10% des porteurs du VHC. Il semble également que le CHC soit plus souvent multinodulaire chez les patients ayant plus d'un facteur de risque de le développer en comparaison avec celui survenant sur cirrhose alcoolique sans marqueurs sérologiques du VHB et du VHC (40% vs 22%) (83).

La prévalence des patients alcooliques chroniques évoluant vers la cirrhose est par ailleurs majorée en cas d'infection par le VHB (84).

La prévention de ces risques à court et à long terme passe par la vaccination contre le VHB, qui est d'ailleurs fortement recommandée avant une éventuelle transplantation hépatique. Ethyliques chroniques et patients atteints d'une cirrhose éthylique doivent être impérativement vaccinés contre l'hépatite B (85).

2-3/ Une réponse médiocre à la vaccination contre l'hépatite B chez le cirrhotique

L'immunité humorale des patients atteints de cirrhose a fait l'objet de plusieurs études, toutes s'accordant à penser que la réponse anticorps de ces sujets est bonne, voire augmentée par rapport aux groupes témoins. En effet, quand une vaccination contre des antigènes viraux ou bactériens est effectuée chez ces sujets, il ne semble pas exister de déficit de la réponse immunitaire. C'est le cas par exemple de la vaccination anti-pneumococcique, où la réponse humorale est adaptée, sans différence significative par rapport aux témoins (86). Il en est de même pour les vaccins anti-typhoïdique, antitétanique, antidiphtérique. En ce qui concerne ces deux dernières vaccinations, la réponse anticorps des sujets atteints de cirrhose était même plus élevée que chez les sujets témoins. Aussi, lorsque les premières études sur la vaccination contre l'hépatite B ont été réalisées, les résultats furent pour le moins surprenants.

Le taux de réponse à la vaccination contre l'HBV est en moyenne compris entre 18 et 50% en cas de cirrhose alcoolique, 44 à 54% en cas de cirrhose non-alcoolique, et 43 à 82% chez des malades alcooliques ayant une hépatopathie minime (87-91). Les facteurs semblant être prédictifs de non-réponse anti-HBs sont l'appartenance à la classe B de Child-Pugh, l'âge supérieur à 50 ans, l'existence d'une leucopénie, un nombre absolu et un pourcentage de lymphocytes CD8 plus faibles, un rapport CD4/CD8 plus élevé (87,89,92). Van Thiel n'a trouvé aucune corrélation entre le typage HLA et le taux de réponse; dans l'étude de Bronowicki, la présence de l'antigène HLA DR7 et l'absence de l'antigène HLA DR1 étaient liés avec la non-réponse (87,93).

Chez les alcooliques chroniques sans cirrhose, les résultats sont également au-dessous de ceux attendus, quel que soit le protocole de vaccination utilisé. Ainsi, Nalpas retrouvait dans une étude portant sur 28 patients éthyliques un taux de réponse à la vaccination de 42.8% un mois après la troisième injection, et un titre moyen d'anticorps anti-HBs faible. Ce titre d'anticorps semblait plus élevé chez les patients sevrés que chez les buveurs, mais inférieur à un groupe témoin non alcoolique, ce qui est en faveur d'un effet direct de l'alcool sur la réponse vaccinale, un effet persistant plusieurs années après le début du sevrage (88). Rosman ne confirmait pas cette donnée (dans son étude, le sevrage n'influait pas la réponse vaccinale) (94). La seule étude montrant un taux de séroconversion satisfaisant dans cette population, celle de MacMahon (80% versus 88% chez les témoins), prête à critique, d'une part parce que le titre d'anticorps anti-HBs après vaccination restait faible, et d'autre part parce que la définition du seuil de protection était différente des autres études et les patients plus jeunes (95).

En ce qui concerne les patients atteints de cirrhose en attente d'une transplantation hépatique, les études montrent des taux de séroconversion toujours médiocres, compris entre 13 et 54% (92,96,97), et posent le problème de l'intérêt, apparemment discutable, de cette vaccination.

L'étiologie de la maladie hépatique, le degré d'atteinte hépatique (apprécié par le score de Child-Pugh, les valeurs de l'albumine et de la bilirubine plasmatiques, du temps de Quick, la présence d'une ascite), les mesures des lignées cellulaires intervenant dans l'immunité, comprenant les taux de lymphocytes totaux et de leurs sous-classes circulants n'étaient pas corrélés avec la réponse au vaccin. Les patients jugés répondeurs présentaient des titres d'anticorps anti-HBs faibles et tendaient à les perdre après la transplantation, probablement à cause des thérapies à visée immunosuppressives (98). De plus, l'incidence de l'infection par le VHB après transplantation est faible : dans l'étude de Chalasani, elle était de 2.3% dans le groupe non vacciné et de 1.8% dans le groupe immunisé (99). Comme chez les patients hémodialysés, l'absence de réel bénéfice à la vaccination était reflétée par la faible incidence de l'HBV dans le groupe témoin (5.4%) et le nombre significatif de patients dans le groupe vacciné qui manquent de répondre à cette vaccination (50%) (100). La situation des patients qui ont bénéficié d'une transplantation est plus complexe; dans une récente étude, 20 des 570 patients Ag HBs négatif (3.5%) deviennent Ag HBs positif après la greffe. Huit des 20 patients apparaissent avoir acquis l'infection par le don d'organe, et huit autres ont réactivé une maladie latente. Dans ces situations la vaccination contre l'hépatite B n'aurait apporté aucun bénéfice (101). Chez seulement 4 patients (0.7%) l'infection apparaît être acquise par transfusion de dérivés sanguins, et ceux-là pourraient constituer le seul groupe, où la vaccination aurait apporté un bénéfice. Ainsi, le faible risque d'acquérir une infection par le VHB dans la période péri- et post-TPH, et du fait de la mauvaise réponse à la vaccination dans cette population, le principe de la vaccination contre le VHB pourrait être reconsidéré chez les patients en attente ou après TPH.

Le tableau résume les seules études de la littérature observant la réponse à la vaccination contre le VHB chez les patients alcooliques chroniques avec ou sans cirrhose, ainsi que leurs

principales conclusions. Différentes solutions ont été proposées pour obtenir un meilleur taux de réponse chez ces patients:

- La majoration des doses et des injections vaccinales

L'augmentation des doses ou de la fréquence vaccinale majore le taux de séroconversion des patients avec insuffisance rénale chronique. Aussi Rosman a comparé en 1997 un programme vaccinal de 4 injections à double dose par rapport au vaccin standard (Engerix B 40 µg au lieu de 20 µg) chez des patients alcooliques chroniques (94). Les deux groupes étaient homogènes quant au nombre de patients cirrhotiques. L'étude montrait que les patients alcooliques recevant le programme d'immunisation renforcée, répondaient significativement mieux au vaccin en terme de séroconversion (46.2 % versus 75%) et de titre d'anticorps anti-HBs. Toutefois la différence en terme de réponse n'apparaissait pas statistiquement significative dans le groupe des sujets atteints de cirrhose. L'effectif de ce groupe étant limité, l'étude ne permettait pas de conclure quant à l'intérêt d'un tel programme chez le patient cirrhotique, d'autant plus qu'avec le même schéma vaccinal, Villanueva apportait des résultats inverses (102).

- La sérovaccination

Dans les modèles in vivo et in vitro chez la souris, la réponse lymphocytaire T à l'Ag HBs apparaît fortement accrue en présence d'anticorps anti-HBs de type IgG, peut être du fait d'une meilleure reconnaissance de l'antigène HBs par les lymphocytes T quand celui-ci est présenté par les monocytes sous forme de complexes immuns. Il était donc logique de tenter la sérovaccination chez les patients atteints de cirrhose alcoolique et chez les hémodialysés. Malheureusement elle n'apporte aucun bénéfice en terme d'immunogénicité; les titres d'anticorps anti-HBs sont par ailleurs plus faibles après sérovaccination (87).

- Des rappels de vaccination plus fréquents

Nalpas a trouvé un taux de réponse de 82%, donc bien amélioré, dans une population d'éthyliques chroniques, un mois après une injection de rappel à 1 an (réponse secondaire), ce qui suggère la nécessité de réaliser plus fréquemment des injections de rappel chez les patients alcooliques chroniques (88). Au prix de ces injections supplémentaires, la vaccination des éthyliques chroniques pourrait être aussi efficace que dans la population générale; ceci reste à confirmer...

D'autres voies ont été explorées afin d'accroître le taux de réponse chez les non-répondeurs à la vaccination contre le VHB, utilisant notamment le vaccin en intradermique, la co-administration d'immunostimulateurs comme la thymopentine, l'Il 2, l'interféron α , et l'utilisation de vaccin pré-S2. Aucune d'entre elles n'a été réalisée chez les patients éthyliques.

	Schéma vaccinal	Population	Effectif	Taux de réponse	
DEGOS 1986	M 0,1,2,6 (M 0,1,2,3)	Cirrhoses éthyliques	32	M6: 50%	Absence de corrélation avec l'âge, le sevrage éthylique . Résultat identique avec un protocole à 4 injections
		Témoins	7	100%	
		Stéatose	6	100%	
		Hépatite alcoolique	7	100%	
BRONOWICKI 1997	M 0,1,3 Rappel M9	Cirrhoses éthyliques (Child A ou B)	13	M12: 69%	<u>Facteurs liés à la non-réponse</u> : Child B, CD8 bas, CD4/ CD8 élevé, Présence HLA DR7, Absence de HLA DR1
MAC MAHON 1990	M 0,1,6	▪ Alcooliques	30	M12: 80 % (33% si >45 ans)	Absence de corrélation avec la consommation d'alcool, et les tests hépatiques
		▪ Témoins	42	88 %	
ROSMAN 1997	M 0,1,6	▪ Alcooliques (5 cirrhoses)	52	M12: 46.2%	Meilleure réponse chez les alcooliques chroniques avec le deuxième protocole
	Double dose M 0,1,2,6	▪ Alcooliques (5 cirrhoses)	48	75%	
VAN THIEL 1992	M 0,1,2	▪ Cirrhoses d'étiologie variée en attente TPH	144	54%	<u>Facteurs de non-réponse</u> : Age > 50 ans, leucopénie relative ; pas de corrélation HLA
		▪ Témoins	15	93%	
MENDENHALL 1988	M 0, 1,6	▪ Cirrhose alcoolique	13	18% M6	<u>Non répondeurs</u> : T4 bas T4/T8 bas
		▪ Témoins	9	89% M4	
		▪ Alcooliques sans lésion hépatique	13	56% M4 70% M6	
NALPAS 1993	M O, 1,2, Rappel M12	Alcooliques chroniques	28	42.8% M4 82% M13	Intérêt de l'injection de rappel à 1 an.
CHALASANI 1998	M 0,1,2	▪ Cirrhose en attente TPH	57	16%	
		▪ Transplantés	45	6.7%	

Le paradoxe est donc complet ! Les éthyliques chroniques rencontrent souvent le VHB, leur protection contre ce virus est légitime, mais celle-ci ne peut guère être obtenue par la vaccination traditionnelle. En pratique, soit des protocoles plus immunisants doivent être mis en place (et aucun à l'heure actuelle n'a fait la preuve de son efficacité), soit il faut vacciner contre le VHB avant le début de l'intoxication. Dans un souci d'économie, il apparaît urgent de mettre au point un marqueur prédictif du risque d'alcoolisme, ou de comprendre enfin les mécanismes de cette réponse immunitaire déficiente vis-à-vis du vaccin contre le VHB et de sa relative spécificité. La recherche d'un mécanisme permettant à ces patients de développer des anticorps anti-HBs après une contamination probable, mais non après vaccination, impose un bref rappel de l'immunodépression induite par la maladie hépatique, la toxicité de l'alcool, et les carences nutritionnelles.

2-4/ Perturbations du système immunitaire chez les patients atteints de cirrhose alcoolique

L'existence de perturbations de l'immunité chez les patients atteints de cirrhose éthylique n'est plus à démontrer; l'incidence élevée des complications infectieuses présentées par cette population en témoigne. Elle est d'ailleurs plus importante que celle de patients atteints de cirrhose liée à une autre étiologie (103). 30 à 50% d'entre eux présentent en effet une infection bactérienne à l'admission ou développent un sepsis durant l'hospitalisation (104-106). Parmi ces infections, beaucoup sont nosocomiales (15 à 35%), ce qui contraste avec la fréquence des infections acquises durant une hospitalisation par la population générale (5 à 7%). Les infections spontanées du liquide d'ascite, des voies respiratoires et urinaires, et les bactériémies sont les complications les plus fréquemment observées, et peuvent menacer à court terme le pronostic vital. Le taux de survie après un épisode de péritonite bactérienne spontanée est en effet respectivement à un et deux ans de 30 à 50% et de 25 à 30% (107). A

l'évidence, la compréhension des mécanismes expliquant cette susceptibilité acquise aux infections est essentielle, afin de parvenir à mieux prévenir ces complications. Les perturbations de la réponse immunitaire sont au premier plan et d'origine multifactorielles; elles intéressent tout autant l'immunité humorale que cellulaire.

▪ Immunité humorale : l'hypergammaglobulinémie

L'élévation de la concentration sérique des IgA, mais aussi des IgG et de façon moindre des IgM, est communément observée au cours de la cirrhose (108). Cette hypersécrétion par les lymphocytes B peut être de type spécifique (dirigés spécifiquement contre les antigènes d'origine digestive et les lipopolysaccharides) ou aspécifique (sécrétion accrue de l'ensemble des immunoglobulines). Elle semble être secondaire à une altération des mécanismes régulateurs, eux-mêmes corrélés au degré d'insuffisance hépato-cellulaire. Les lymphocytes B de patients atteints de cirrhose éthylique sécrètent spontanément des quantités importantes d'anticorps quand ils sont mis en culture; et cette sécrétion augmente considérablement lors de la stimulation par les lipopolysaccharides (LPS). Or le taux sérique des LPS est augmenté chez le cirrhotique éthylique, suite à une altération des fonctions kuppfériennes, à un déficit d'absorption des complexes immuns des antigènes bactériens et viraux, mais aussi en liaison avec une plus grande perméabilité de la muqueuse digestive (109). Dans le modèle expérimental de Tsukamoto, où l'administration d'éthanol par voie entérale continue est réalisée chez le rat, l'endotoxémie (concentrations plasmatiques de LPS constituants de l'enveloppe externe des bactéries gram négatif) augmente après deux à quatre semaines; une relation étroite a par ailleurs été mise en évidence entre la concentration plasmatique d'endotoxine et la sévérité des lésions hépatiques (110). La destruction des bactéries gram négatif du tube digestif par des antibiotiques ou par ingestion de lactobacilles était associée à une diminution très importante des lésions hépatiques (111). Il existe ainsi une translocation

bactérienne de l'intestin vers le système lymphatique (112). La pénétration dans le système circulatoire de ces endotoxines peut être facilitée par un défaut de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial au niveau du réseau lymphatique drainant le tube digestif. Il s'y associe une activation des lymphocytes B par le biais de cytokines proinflammatoires (Il1, Il6, TNF) et des prostaglandines telles que PGE2 et PGD2, sécrétées par les cellules mononucléées sanguines (113). Les taux sériques d'Il1 et de TNF sont augmentés parallèlement aux paramètres biologiques d'atteinte hépatique (114). L'hypersécrétion d'interleukines est aussi liée à un défaut de sécrétion de l'Il10 et à un feed-back positif des IgA sur les monocytes. Il existe de plus un défaut de catabolisme des IgA au niveau des cellules hépatiques et monocytaires.

▪ **Immunité cellulaire**

Les perturbations de l'immunité cellulaire incluent une diminution de la réponse aux tests d'hypersensibilité retardée avec une anergie cutanée au test tuberculinique. Les lymphocytes totaux circulants sont moins nombreux et sont altérés dans leurs fonctions. Ces changements apparaissent être plus marqués pour les cellules T avec une diminution des cellules T helper et suppressor. Les résultats sont en fait variables d'une étude à l'autre, selon les techniques de mesure utilisées et le statut des patients vis à vis de l'alcool; ces variations semblent mineures, insuffisantes pour expliquer une altération de la réponse immunitaire (115). Les cellules B apparaissent moins affectées, avec un nombre normal ou proche de la normale et une majoration de leur fonction, en partie liée à la diminution de l'activité des cellules T suppressives (116).

La prolifération de lymphocytes T de patients cirrhotiques alcooliques est nettement diminuée par rapport à celle de sujets témoins lors de la stimulation par des substances mitogènes telles que le PHA, la concanavaline A. Giron-Gonzalez constate en effet une altération de la

mitogénèse des cellules T induites par le PHA chez 60% des patients étudiés; leur réponse blastogénique à l'anti-CD3 est également réduite, mais elle est normale après stimulation directe de la protéine kinase C des lymphocytes T (117). Ces altérations ne sont pas expliquées par une diminution de la synthèse de l'Il 2 ou à un défaut dans l'expression du récepteur à l'Il 2. Elles pourraient être liées à un défaut, lié à l'alcool, dans les mécanismes de transduction membranaire, faisant intervenir une diminution de la mobilisation du calcium intracellulaire et l'altération de la synthèse d'IP3. Spinozzi confirme ces hypothèses chez l'alcoolique chronique, et démontre qu'in vitro l'incubation de lymphocytes T avec de l'alcool entraîne un réarrangement du CD45 par modification des glycoprotéines et/ou de la structure des glycolipides membranaires, et une réponse blastogénique faible à l'anti CD3 et CD2, peut-être liée à une altération de la transduction membranaire (118). L'effectif des patients dans cette étude est faible, mais il semble qu'après six mois d'abstinence, la réponse des cellules T aux agents mitogènes soit normale, témoignant de la réversibilité des altérations observées après arrêt de l'alcool (119).

Les anomalies lymphocytaires incluent également l'altération des molécules d'adhésion (expression accrue d'ICAM 1, LFA 3 et MAC 1) et d'histocompatibilité à la surface des cellules T (augmentation des cellules présentant les molécules du CMH de classe II) (120,21). Ces changements sont en accord avec le concept d'hyperactivation des cellules T.

▪ **Perturbations des cellules mononucléées et des polynucléaires neutrophiles**

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les micro-organismes mais, ils ont également un formidable potentiel enzymatique responsable de dommages tissulaires. L'hépatite alcoolique aiguë repose sur la présence de lésions de souffrance hépatocytaire (clarification, ballonnisation et nécrose hépatocytaire) associées à un infiltrat à polynucléaires neutrophiles au voisinage des hépatocytes altérés. Sa pathogénie est

encore mal connue; l'activation des neutrophiles contribue à engendrer une réaction inflammatoire, le recrutement de nouveaux polynucléaires et d'autres cellules immunitaires et la destruction de micro-organismes ou de tissus. Chez la plupart des patients atteints de cirrhose alcoolique, il existe une neutropénie, liée à l'hypersplénisme, qui contribue à l'immunodépression. D'autres anomalies des neutrophiles ont été décrites, avec notamment une diminution de leurs capacités de migration aux sites de l'inflammation (chimiotactisme), de phagocytose et de lyse bactérienne (fonction « killing ») (122).

Les monocytes jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire spécifique, en tant que cellule présentatrice de l'antigène et par leur capacité à sécréter des cytokines immunomodulatrices (Il 10 et Il 12) et des médiateurs clefs dans la défense anti-microbienne. Chez les cirrhotiques alcooliques, il a été clairement montré une production accrue de cytokines inflammatoires (Il 1, Il6, Il8) et de TNF α par les monocytes, en réponse à une stimulation par les LPS (123). Les monocytes seraient en effet plus sensibles à la stimulation par les LPS. Le TNF α étant toxique pour bon nombre de cellules en les engageant vers l'apoptose, il apparaît donc que cette sécrétion excessive de cytokines contribue à la mort cellulaire. Les patients avec hépatite alcoolique aiguë ont d'ailleurs des taux de TNF α particulièrement élevés, qui entraînent la génération par les mitochondries hépatocytaires d'anions superoxydes toxiques responsables de la mort cellulaire, par l'intermédiaire d'altération de macromolécules critiques, tels que le DNA, des lipides et des protéines. La plupart des auteurs signalent que la production d'Il10 (qui a une action anti-inflammatoire) par les monocytes est inférieure à la normale, ce qui explique l'absence d'inhibition de la sécrétion des autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α (124).

Les monocytes des patients atteints de cirrhose éthylique sont altérés dans leur capacité de phagocytose, de chimiotactisme et de synthèse d'enzymes lysosomiaux tels que la bétaglucuronidase ou la N-acétyl bétaglucosaminidase (125,126).

Les monocytes sont les cellules présentant l'antigène aux cellules T, l'interaction cellulaire aboutissant ensuite à la production d'anticorps par les cellules B, ou à une réponse à médiation cellulaire par les cellules T elles-mêmes. Il a été montré que l'exposition in vitro de monocytes humains normaux à des concentrations variables d'alcool diminuait leur capacité à présenter l'antigène aux cellules T **(127)**. Cette réduction était attribuée à un effet de la réduction alcool-dépendante de l'Il1 β et de l'augmentation du TGF β . De plus, des travaux ultérieurs ont montré que l'absorption d'alcool chez l'animal altérait la présentation antigénique in vitro **(128)**. Si l'exposition à l'alcool survenait après la présentation antigénique et l'étape de reconnaissance antigène-monocyte, l'efficacité de la réponse immunitaire ne semblait pas altérée **(129)**. Ainsi, la réduction de l'immunité à médiation cellulaire apparaît être en partie le résultat de la perte d'une étape précoce et critique dans la présentation antigénique, liée à une modification de la fonction des monocytes et/ou à une altération dans les interactions monocytes-cellules T **(130)**.

L'expression des molécules d'adhésion sur les monocytes est également accrue chez le patient avec cirrhose alcoolique, corrélée avec la sévérité de la maladie hépatique **(131)**. En dehors de son rôle évident dans l'immunodéficience des patients, l'activation des phénomènes d'adhésion pourrait être impliquée dans l'évolution des lésions hépatiques.

Les macrophages sont capables de lyser des cellules cibles recouvertes d'anticorps, après activation de leur récepteur Fc γ (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity). Gomez a comparé la capacité d'épuration par les macrophages, d'hématies autologues marquées chez des patients cirrhotiques à des témoins **(132)**. La clairance des globules rouges marqués était réduite d'environ 50% chez 37 des 49 cirrhotiques, et normale chez les sujets témoins. L'altération de l'activité des macrophages, mesurée par la détermination de la clairance de leur récepteur Fc γ , était corrélée au degré d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, les patients cirrhotiques qui avaient présenté une infection grave durant les deux années de suivi,

présentaient une augmentation de la demi-vie de leurs hématies marquées en comparaison avec celle des patients non-infectés. Il apparaît donc évident qu'une dysfonction des récepteurs Fc γ contribue à l'incidence élevée des infections bactériennes parmi les patients atteints de cirrhose.

Les cellules natural killer sont atteintes dans leur nombre et leur fonction; une sécrétion anormale de cytokines, dépendant de l'existence d'une maladie alcoolique hépatique et du statut vis-à-vis de l'alcool serait observée chez les patients alcooliques chroniques (133). Leurs études chez le rat et la souris ont montré que leur activité dépendait également de facteurs nutritionnels, de l'âge, de la quantité et de la durée de l'intoxication éthylique. Les cellules NK sont par ailleurs impliqués dans certains mécanismes de défense anti-tumorale.

Un déséquilibre des réponses immunitaires Th1/Th2 a été suggéré chez la souris et le rat exposés à l'alcool en faveur d'un excès de réponse Th2 (134). Ces résultats restent cependant à confirmer.

2-5/ Mécanismes pouvant expliquer la non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B des patients atteints de cirrhose alcoolique

La médiocre réponse à la vaccination contre le VHB observée chez les patients cirrhotiques s'intègre parfaitement dans le contexte d'immunosuppression, et peut être comparée à celle des patients insuffisants rénaux chroniques et dialysés. En effet, ces deux populations ont en commun, non seulement une mauvaise réponse au vaccin, mais aussi une grande susceptibilité aux infections. La réponse à la vaccination, observée dans ces deux populations, pourrait ne pas être uniquement liée au système HLA, et faire intervenir un mécanisme impliquant les différents acteurs de la réaction immunitaire.

La réponse à la vaccination nécessite une étape de présentation et de reconnaissance antigénique adéquate. Ce procédé implique une interaction entre les cellules présentatrices de

l'antigène (CPA, monocytes, cellules B) et les lymphocytes T, qui possèdent à leur surface des molécules TCR/CD3, celles d'histocompatibilité de classe II, les accessoires et co-stimulantes incluant CD4, et celles d'adhésion. Le récepteur des cellules T pour l'antigène est constitué d'un hétérodimère et d'un certain nombre de polypeptides associés, formant le complexe CD3. Le dimère reconnaît l'antigène apprêté en association avec une molécule du complexe d'histocompatibilité. Le complexe CD3 est nécessaire pour l'expression du récepteur, et il est impliqué dans la transduction du signal. Stachowski a étudié par cytométrie de flux, la présentation et la reconnaissance de l'antigène HBs par le récepteur des lymphocytes T CD4 (TCR α/β) chez des patients insuffisants rénaux chroniques; il a retrouvé une diminution du nombre des récepteurs antigéniques TCR/CD3 sur les cellules T des patients non-répondeurs au vaccin (135,136). La faible réponse proliférative des lymphocytes T CD4 isolés des patients non-répondeurs et stimulés par des monocytes autologues présentant l'Ag HBs, était également associée avec une diminution in vitro de la densité des récepteurs TCR/CD3. De plus, l'expression des molécules d'adhésion et accessoires sur les monocytes (ICAM1, HLA-DR1a) était significativement moindre chez les patients non-répondeurs, lors de cultures avec des monocytes autologues présentant l'antigène. Ces résultats confirment que la fonction des monocytes et leurs interactions avec les cellules T sont altérées chez les patients hémodialysés non-répondeurs. Un défaut d'internalisation de l'Ag HBs par les cellules mononucléées pourrait être associé à ces anomalies. La production d'IL2, d'IFN gamma et d'IL4 est par ailleurs diminuée chez les patients non-répondeurs; et l'adjonction de ces molécules exogènes améliorerait partiellement la réponse proliférative. L'apport conjoint d'IL1, d'IL2, d'IL6 et d'IFN corrigerait nettement la prolifération lymphocytaire sans toutefois la normaliser. L'altération de la réponse à la vaccination chez l'insuffisant rénal pourrait donc être liée également à un déficit de la production des différentes cytokines. La prévalence du

groupe HLA A1, B8, DR3, DR7, DQ2 est de plus augmentée chez les patients insuffisants rénaux mauvais répondeurs à la vaccination (137).

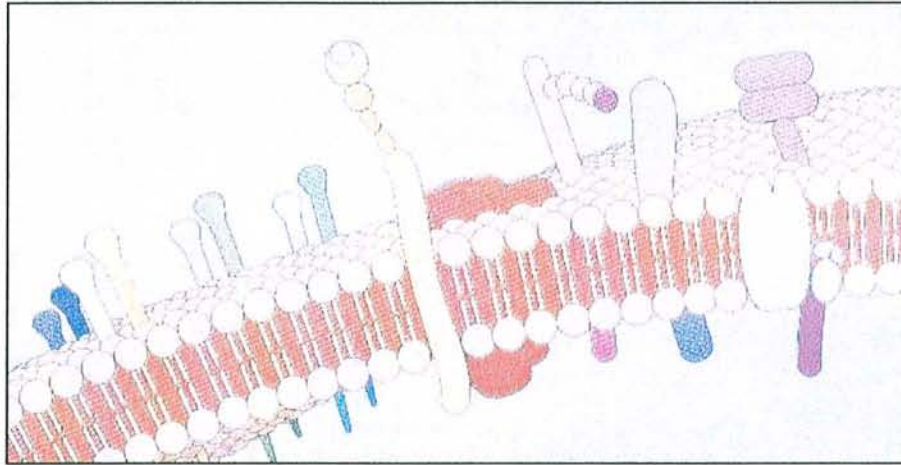
Dans plusieurs pathologies, où coexistent une immunodéficience, une altération de l'activation des cellules T par les cellules présentatrices de l'antigène a déjà été décrite (138). Ainsi dans la maladie de Hodgkin, est également observée une dysfonction sévère de l'activation lymphocytaire médiée par le CD2, liée en partie à une altération de l'interaction cellulaire (139).

Dans la littérature, une seule étude tente d'établir un lien entre la mauvaise réponse à la vaccination contre le VHB des patients atteints de cirrhose éthylique et un défaut dans l'interaction des cellules immunitaires. Schirren a comparé in vitro l'activation des lymphocytes T de patients cirrhotiques à la réponse à la vaccination contre l'hépatite B (140). L'activation des cellules T était jugée sans anomalie sur l'obtention d'une prolifération lymphocytaire normale médiée par le complexe CD3-TCR, le CD2 et le CD28, sur l'acquisition normale d'une réponse à l'IL2 exogène et à l'IL4, et sur l'activation de la protéine kinase C par le phorbol ester. La capacité des monocytes à délivrer des signaux costimulants aux cellules T semblait donc préservée dans cette population quel que soit leur score de Child-Pugh et leur statut de répondeur ou non à la vaccination. Ces résultats sont cependant à confirmer compte tenu du très faible effectif de patients dans cette étude (douze patients); de ce fait, ils n'excluent pas une possible altération de la présentation antigénique dans la réponse à la vaccination contre l'hépatite B.

Les raisons de la mauvaise réponse à la vaccination contre l'hépatite B présentée par les patients atteints de cirrhose éthylique restent imprécises; il est évident que la maladie hépatique elle-même, la toxicité de l'alcool et les multiples carences nutritionnelles, présentées par ces patients, contribuent à l'altération de la réponse immunitaire.

Cirrhotiques et insuffisants rénaux chroniques semblent constituer une population à haut risque de complications infectieuses, comparables dans leur faculté de réponse au vaccin; outre la restriction HLA, la réponse à la vaccination contre l'hépatite B de ces patients doit être influencée par les anomalies présentes au sein même de leur système immunitaire. Des perturbations dans la présentation de l'Ag HBs par les monocytes, de la reconnaissance du signal par les lymphocytes T, et de la régulation des multiples interactions récepteur/ligand ne sont pas exclues.

3^{ème} PARTIE : FLUIDITE MEMBRANAIRE



3-1/ Généralités et définition

Les membranes biologiques sont des structures omniprésentes, délimitant les cellules et les organites cellulaires (mitochondries, noyau, lysosomes...), dont le premier rôle est de permettre la compartimentation. Cette fonction est dévolue aux lipides membranaires, l'un des deux constituants principaux des membranes.

Les lipides sont des molécules amphiphiles qui possèdent une partie polaire et une partie apolaire, situées dans deux régions distinctes de l'espace. En milieu aqueux, l'organisation la plus stable des lipides est celle qui permet de minimiser les interactions entre les parties hydrophobes et les molécules d'eau. Les lipides s'organisent donc le plus souvent en bicouche, une partie apolaire au centre, où l'eau n'a pas accès, une partie polaire en contact avec le milieu aqueux, de part et d'autre de la bicouche. La structure se referme sur elle-même formant une vésicule close, ce qui empêche le libre passage des macromolécules d'un compartiment à un autre; de plus, l'existence de la partie apolaire au centre de la bicouche bloque pratiquement toute diffusion inorganique (K^+ , Na^+ , Cl^- ...) et freine considérablement la diffusion de solutés organiques polaires (sucres, acides aminés...). Seuls, quelques solutés très hydrophobes diffusent librement et rapidement à travers la bicouche; c'est le cas de certaines hormones stéroïdes. Si une compartimentation est la condition sine qua non de l'existence d'une cellule ou d'un organite, il n'en demeure pas moins que ceux-ci ne sont pas des entités autonomes. Leur survie et leur fonctionnement nécessitent des échanges continuels de matière et d'information de part et d'autre de la membrane qui les délimite. La présence de protéines, second constituant majeur des membranes rend possible ces échanges.

Les protéines membranaires se classent en deux grandes catégories: les protéines extrinsèques (ou périphériques) et intrinsèques (ou intégrales). Les chaînes polypeptidiques des protéines extrinsèques ne sont associées à la membrane que de manière relativement faible, par des interactions électrostatiques avec les parties polaires des lipides ou celles des protéines

intrinsèques qui émergent hors de la membrane; elles sont donc en contact avec le milieu aqueux. Leur localisation leur permet de participer à des réactions qui s'effectuent à l'interface entre la membrane et le compartiment aqueux. De plus, leur confinement dans un milieu à deux dimensions (le plan de la membrane) permet souvent des interactions efficaces entre les différentes protéines membranaires participant à une série de réactions séquencées.

Les protéines intrinsèques sont associées à la membrane de manière plus étroite par un ensemble d'interactions hydrophobes avec les parties apolaires des lipides; ce sont des protéines transmembranaires dont la chaîne polypeptidique est accessible des deux côtés de la membrane. Dans certains cas, la quasi-totalité de la protéine est localisée dans la bicouche lipidique; dans d'autres cas, les masses protéiques sont localisées en dehors de la membrane, soit d'un côté, soit des deux. Leur disposition dans la membrane leur permet de participer à des transformations et à des réactions qui s'effectuent de part et d'autre de la membrane. C'est cette classe de protéines qui permet le transport de matière, catalysé par des transporteurs et des canaux, et le transfert d'information, médié par des récepteurs qui fixent des messagers extracellulaires (hormones, neurotransmetteurs). Les membranes sont également le siège de transformation d'énergie, un ensemble de complexes protéiques permettant d'utiliser l'énergie libérée par l'oxydation de certains substrats pour synthétiser l'ATP, nécessaire pour les transports actifs de solutés et d'ions.

Les différents constituants (lipides, protéines) d'une membrane ne sont pas reliés entre eux par des liaisons de covalence. Les interactions entre lipides, et entre lipides et protéines sont de nature hydrophobe au centre de la membrane, polaire aux interfaces. Elles se font et se défont continuellement. De ce fait, la membrane a un caractère dynamique, les lipides et les protéines étant animés de mouvements divers (141,142). Les lipides tournent autour de leur axe perpendiculairement au plan de la membrane; les chaînes hydrocarbonées des lipides sont flexibles et sont animées d'un mouvement de balancier plus ou moins prononcé. Ces

mouvements à courte échelle confèrent à la membrane une certaine fluidité. Du fait de cette fluidité, les protéines peuvent être animées d'une rotation sur elles-mêmes. Mais surtout la fluidité permet des mouvements à plus longue échelle des lipides et des protéines dans le plan de la membrane: il s'agit de la diffusion latérale. La diffusion transversale des lipides est en général beaucoup plus lente.

Parce que la nature fluide des membranes biologiques est bien reconnue, le terme de fluidité membranaire est ambigu; il réfère à plusieurs aspects de la structure dynamique des membranes, incluant une variété de mouvements moléculaires des constituants lipidiques et protéiques. Dans un milieu isotrope homogène, la fluidité a une signification bien précise. Elle représente une propriété générale du milieu qui exprime la résistance aux déplacements dans toutes les directions. Tout au contraire, une membrane est un milieu anisotrope, hétérogène, et la résistance au déplacement n'est pas la même dans toutes les directions. Qui plus est, dans une direction donnée elle n'est pas la même en différents endroits de la membrane (143).

Les techniques qui permettent de déterminer la fluidité d'une membrane sont le plus souvent de nature spectroscopique: la résonance paramagnétique électronique et la polarisation de fluorescence. Celle-ci est la méthode la plus commode comme technique de routine; elle est utilisée en conjonction avec des petites molécules fluorescentes, qui se dissolvent dans la membrane, sans établir d'interactions spécifiques avec les constituants membranaires. La polarisation de fluorescence permet de déterminer la faculté rotatoire de ces molécules, qui reflète en fait la cohésion de leur environnement immédiat. Les sondes fluorescentes sont excitées par une lumière polarisée verticalement. L'analyse des composantes de l'intensité de fluorescence émise, polarisée respectivement parallèlement ($I //$) et perpendiculairement ($I \perp$) à la direction de polarisation de la lumière excitatrice, permet de déterminer l'anisotropie "r" de la fluorescence émise, qui varie de façon inverse avec la fluidité. En effet, plus la capacité

rotatoire de la sonde est grande, plus la dépolarisation de la lumière sera importante et plus l'anisotropie sera faible. La résonance paramagnétique électronique s'est avérée constituer une autre technique pour déterminer les paramètres associés à la fluidité membranaire. Les molécules paramagnétiques ne sont pas en général des constituants naturels des membranes ; il est nécessaire de les y inclure. Il s'agit le plus souvent de radicaux nitroxydes.

La fluidité des membranes biologiques est déterminée par sa composition lipidique; le cholestérol joue un rôle clef, puisqu'il apparaît réduire la fluidité membranaire en ordonnant les phospholipides, en réduisant la distance intermoléculaire les séparant, et en limitant la flexibilité de leur chaîne acyl. Il a été montré par des techniques physico-chimiques variées qu'une augmentation du taux de cholestérol rapporté à celui des phospholipides diminuait la fluidité des membranes biologiques et artificielles. Le rapport cholestérol/phospholipides n'est pas le seul déterminant de la fluidité membranaire; la composition des phospholipides (le rapport lécithine sur sphingomyéline), la longueur et le degré d'insaturation des chaînes phospholipidiques des acides gras affectent aussi la fluidité. L'importance des sphingomyélines est due à leur chaîne hydrocarbonée hautement saturée et donc à leur structure rigide. Les interactions lipide-protéine à travers la membrane biologique peuvent aussi modifier la fluidité; le ratio lipide/protéine, et le type de protéine présent peuvent être importants.

Les variations des paramètres caractérisant la fluidité en fonction des types membranaires et des conditions physiologiques ont permis la mise en évidence d'une adaptation du métabolisme cellulaire, donc de la composition lipidique membranaire tendant à maintenir constante la fluidité locale des membranes. En effet, dans des conditions physiologiques, une membrane donnée possède une fluidité bien définie; toute perturbation qui tendrait à modifier cette fluidité est compensée par une modification de la composition lipidique qui s'y oppose.

On parle d'une adaptation homéovisqueuse; ceci s'applique par exemple aux variations de température.

Le traitement in vitro par certaines drogues, comme l'alcool ou certains anesthésiques, augmente la fluidité des membranes biologiques. Leur administration de manière chronique entraîne une certaine tolérance, caractérisée par une restauration partielle de la fluidité avec majoration du contenu en cholestérol et en acides gras saturés. Il s'agit là encore d'un mécanisme d'adaptation de la membrane.

3-2/ L'adaptation membranaire à la présence d'alcool

Elle a été démontrée par divers essais expérimentaux effectués sur des rats, dont l'alimentation comprenait depuis plusieurs semaines une dose d'alcool (rats adaptés), en comparaison avec des rats ayant une alimentation normale sans alcool (rats témoins) (144). Les rats étaient sacrifiés et différentes membranes étaient isolées (microsomes, érythrocytes, mitochondries, synaptosomes). La fluidité des membranes était déterminée in vitro par résonance paramagnétique nucléaire d'un radical nitroxyde lié de manière covalente à un acide gras inséré dans la membrane étudiée, ce qui permettait de définir un paramètre d'ordre compris entre 0 et 1. Celui-ci était d'autant plus élevé que la membrane était visqueuse. La viscosité membranaire des rats adaptés à l'alcool était légèrement supérieure à celle des rats témoins; mais la différence essentielle résidait dans l'effet de l'alcool sur la fluidité membranaire in vitro : alors que la fluidité des membranes provenant des rats témoins augmentait en présence de concentrations croissantes d'alcool, celles-ci étaient pratiquement sans effet sur la fluidité des membranes provenant de rats adaptés (145,146). Le même phénomène était observé lors d'expériences analogues effectuées sur des extraits lipidiques provenant de membranes cellulaires.

L'adaptation passe par une modification du comportement des lipides vis-à-vis de l'alcool, liée à sa moins bonne dissolution dans les membranes des rats adaptés. La prise initiale d'alcool induit une solubilisation de l'alcool dans les membranes avec comme conséquence une augmentation de la fluidité ; mais à la suite d'une absorption chronique, la présence continue d'alcool dans les membranes modifie le métabolisme cellulaire, et par contrecoup, la composition lipidique membranaire. Cette modification n'est pas majeure dans la mesure où, en l'absence d'alcool in vitro, la fluidité des membranes provenant de rats adaptés ou de rats témoins n'est pas différente. Elle est cependant suffisante, pour entraîner une moins bonne dissolution de l'alcool dans les membranes, et donc une fluidification moindre. Tant que la prise d'alcool est constante, une certaine quantité est toujours présente dans la membrane et le métabolisme demeure perturbé. Si l'on interrompt la prise d'alcool (sevrage), le métabolisme, puis la composition lipidique redeviennent normaux. Une nouvelle prise d'alcool conduira à une fluidification membranaire.

Chez l'homme, la prise aiguë d'alcool augmente la fluidité membranaire (147). Beauge a par ailleurs confirmé les données observées chez le rat en étudiant in vitro par polarisation de fluorescence, la fluidité membranaire érythrocytaire de sujets alcooliques chroniques; la membrane des patients alcooliques était moins fluide à l'état de base et moins perturbée à différentes concentrations d'alcool in vitro (148). Une fluidisation significative n'était trouvée que pour des concentrations élevées d'alcool, et en proportion moindre par rapport aux témoins. Comme chez le rat, cette résistance de la membrane à l'effet fluidifiant de l'alcool in vitro, semblait liée à la diminution de la partition de l'alcool à travers la membrane, et est considérée comme un mécanisme adaptatif ou d'auto-protection de la membrane cellulaire à l'alcool. La fluidité membranaire paraissait toutefois inchangée après un sevrage de cinq semaines (149).

3-3/ Rôle de la maladie hépatique dans les variations de la fluidité membranaire chez

l'alcoolique :

La plupart des études observant les variations de la fluidité membranaire induites par la prise d'alcool à long terme, en l'absence d'alcool ajouté in vitro (fluidité de base), retrouve une augmentation de la fluorescence de polarisation dans les membranes érythrocytaires de patients alcooliques chroniques sans maladie hépatique évidente (150). Benedetti, en comparant la fluidité et la composition des membranes des érythrocytes d'alcooliques chroniques avec dysfonction hépatique minime à des sujets sains, observe également des membranes plus rigides chez l'éthylique chronique, ainsi qu'une modification de la composition lipidique membranaire avec une augmentation du rapport cholestérol/phospholipides et du ratio acide gras saturés/insaturés (151). L'interaction de l'alcool avec la membrane des globules rouges apparaît être, comme pour beaucoup d'autres drogues, un événement précoce, pouvant occasionner des dommages structuraux et fonctionnels cellulaires; la dysfonction hépatique même minime peut par ailleurs, agir comme un facteur contributif.

Dans l'étude de Gilsanz, les variations de la fluidité de base des membranes érythrocytaires, dues à l'ingestion chronique d'alcool sont observées uniquement en présence d'une maladie hépatique et ne semblent donc pas être directement liées à l'alcool. Aucune variation significative de la fluidité membranaire des érythrocytes de patients éthyliques chroniques sans maladie hépatique n'est en effet observée (152). La fluidité membranaire paraît diminuer avec la progression de la maladie hépatique; ce qui a été également confirmé par la suite, sur des cellules hépatiques (153).

L'étude d'Owen est intéressante du fait de l'observation de patients atteints de maladies hépatiques d'étiologies variées et sévères (ictère obstructif intra et extra-hépatique, cirrhose alcoolique, hépatite alcoolique, hépatite médicamenteuse, hépatopathie virale) (154). Une

diminution de la fluidité membranaire chez les patients avec dysfonction hépatique, associée de manière significative avec une augmentation du rapport cholestérol/phospholipides membranaire est observée, prouvant une bonne fois pour toutes, que la maladie hépatique elle-même influence la fluidité des membranes biologiques. Une augmentation du rapport phosphatidylcholine/sphingomyéline, sans influence sur les modifications de la fluidité est également retrouvée; son effet peut être contrebalancé par la diminution observée du contenu de la membrane en chaînes d'acides gras insaturés.

Les modifications de la fluidité membranaire observées chez les patients atteints de cirrhose éthylique sont probablement en rapport avec les perturbations du métabolisme des lipides, des lipoprotéines plasmatiques, et la diminution de la LCAT plasmatique (lécithine cholestérol acyl transférase), dont la synthèse et la libération sont compromises en raison de l'atteinte hépatique.

L'existence d'une augmentation des acides gras saturés et une diminution des acides gras polyinsaturés dans le plasma, corrélés aux variations de ces acides gras dans les membranes érythrocytaires a été observée par Clemens chez l'alcoolique chronique (155). Les modifications des acides gras plasmatiques étaient réversibles après quatre semaines de sevrage, suggérant ainsi que ces changements constatés dans les membranes érythrocytaires pouvaient refléter un déséquilibre des échanges entre lipides plasmatiques et érythrocytaires plutôt qu'un mécanisme d'adaptation à l'alcool. Le taux de cholestérol membranaire pourrait sensiblement varier de la même façon selon sa concentration plasmatique, bien que cela n'ait jamais été prouvé (156).

Les variations de la composition de la membrane lipidique peuvent affecter la structure et les propriétés des érythrocytes; leur configuration et leur déformabilité est anormale. Shiraishi a ainsi montré une corrélation étroite entre la déformabilité des érythrocytes, leur fluidité membranaire, le volume corpusculaire moyen, et les anomalies de la composition lipidique

des membranes; ces anomalies pourraient être en partie responsables de la diminution du flux sanguin sinusoïdal dans la maladie alcoolique hépatique, et par conséquent, des perturbations des fonctions métaboliques hépatiques (157,158).

Ces données démontrent clairement que la fluidité des membranes biologiques est modulée par la composition des lipides membranaires, qui semble elle-même fonction des anomalies lipidiques liées à l'insuffisance hépatique. Ces variations des lipides membranaires permettent une adaptation des membranes à la prise chronique d'alcool, plus ou moins efficace selon la sévérité de la maladie hépatique.

3-4/ Fluidité membranaire et disponibilité des récepteurs membranaires:

Une membrane donnée possède sa propre collection de récepteurs, transporteurs et canaux, lui conférant une spécificité dans les domaines du transfert d'information et du transport. Il est évident que la fonction de ces protéines peut être influencée par les propriétés physiques de la bicouche lipidique, incluant sa fluidité.

La vitesse de translation des protéines dépend de la fluidité membranaire; leur déplacement peut être limité par diverses liaisons avec des macromolécules situées à l'extérieur de la cellule ou dans le cytoplasme. Bien que la double couche lipidique dans laquelle se meuvent les protéines soit fluide, il existe de grandes variations dans la mobilité des différents récepteurs, même à l'intérieur d'une même classe, certains étant mobiles et d'autres immobiles (143). Le cytosquelette joue ici un rôle important puisque la cellule peut contrôler activement le déplacement des récepteurs membranaires, par le jeu des micro-tubules, des micro-filaments, et de diverses protéines les reliant. Certains ligands multivalents de récepteurs membranaires peuvent entraîner une redistribution de ces récepteurs pour former des agrégats de taille de plus en plus importante, qui sont éventuellement drainés à un pôle de la cellule,

formant alors une coiffe ("cap", phénomène de capping) (159). Ces agrégats peuvent alors être endocytés ou relargués dans le milieu extérieur; ils sont liés à une accumulation sous-membranaire d'actine et de myosine, et à des modifications morphologiques de la cellule, et semblent nécessaires dans certains modèles d'activation cellulaire.

L'importance de la fluidité membranaire apparaît de façon évidente, si l'on considère la facilité d'interactions moléculaires entre récepteurs et effecteurs mobiles. Un récepteur peut s'associer de façon réversible avec l'enzyme effectrice ; cette indépendance des deux sites devant se rencontrer, peut expliquer que des récepteurs de différents messagers peuvent activer la même enzyme terminale comme l'adénylate cyclase, et qu'un seul récepteur peut activer plusieurs enzymes comme le transport de glucose, les ATPases Calcium et Na/K dépendantes, l'adénylate cyclase et la phosphodiesterase (160).

Certains enzymes liés à la membrane se caractérisent par des microdomaines lipidiques spécifiques (par exemple, Ca^{2+} -ATPase, Na^+ - K^+ ATPase, transport de thymidine, glucose-6-phosphatase). L'augmentation du cholestérol membranaire peut altérer la fonction de ces enzymes alors que l'incorporation d'acides gras polyinsaturés peut en accroître l'activité. Des différences existent néanmoins d'une cellule à l'autre (156).

En ce qui concerne les récepteurs membranaires, les variations de la fluidité membranaire des cellules cibles peuvent moduler leur conformation et leur liaison à des médiateurs solubles. Heron a montré ainsi, que fluidifier les membranes cellulaires par un traitement avec de l'acide linoléique, entraînait une diminution de la liaison de la sérotonine (161). Similairement, modifier la fluidité de la membrane hépatocytaire de souris, module la liaison de la prolactine (162). Il a été également montré que les modifications des acides gras membranaires, en particulier par enrichissement en acides gras polyinsaturés, augmentent la fluidité membranaire, et entraînent un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques, et une réduction de leur affinité (163). De nombreuses expériences montrent ainsi l'importance

de la fluidité des lipides sur l'activité des récepteurs **(164,165)**; en modifiant la viscosité des membranes des cellules cérébrales de souris, soit en rigidifiant par incorporation de cholestérol ou d'acide stéarique, soit en fluidifiant par de la lécithine ou de l'acide linoléique, il est possible de changer l'accessibilité et l'affinité des récepteurs sérotoninergiques. Les récepteurs β -adrénergiques peuvent aussi être affectés, mais en sens divers suivant les cellules testées.

Les récepteurs sont exposés à un environnement aqueux quand la fluidité est diminuée par exemple par augmentation du ratio cholestérol/phospholipides. A l'inverse, ils s'enfoncent profondément dans la bicouche lipidique lorsque la fluidité augmente **(143)**. Cet effet de la fluidité membranaire sur la disponibilité des récepteurs pourrait s'avérer particulièrement important dans certaines fonctions spécifiques des membranes cellulaires, incluant la reconnaissance de cellule à cellule et la différenciation cellulaire.

L'environnement lipidique influe également sur la structure quaternaire des protéines. Les lipides interviennent dans l'expression de divers antigènes, récepteurs et enzymes de surface. Ainsi, en modifiant la structure lipidique des membranes, Kakimoto a montré que l'activité de l'acétylcholinestérase et de la Mg^{2+} ATPase étaient inversement corrélées avec la polarisation de fluorescence dans les membranes érythrocytaires de patients atteints de cirrhose éthylique **(166)**.

La fonction des protéines de transport est également perturbée: quand le ratio cholestérol/phospholipides dans les membranes érythrocytaires augmente, la perméabilité des globules rouges aux électrolytes et à certaines substances se modifie. Cet effet a été démontré pour le cotransport du sodium et du potassium, mais des résultats similaires ont été observés pour celui d'acides organiques et de petites molécules neutres comme le glycérol.

Les variations de fluidité provoquent des perturbations fonctionnelles des protéines enzymatiques membranaires, et peuvent, par modification de la composition lipidique des

membranes, intervenir dans les phénomènes de transduction membranaire **(167)**. L'activation des cellules est initiée lors de la liaison du récepteur membranaire avec son ligand spécifique. Ce récepteur active alors la phospholipase C qui libère le phosphatidylinositol-biphosphate donnant à son tour l'inositoltriphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG). L'IP3 entraîne la mobilisation du calcium intracellulaire, et le DAG active la protéine C kinase; ces deux actions vont permettre l'activation et la prolifération cellulaire.

L'expression physiologique de l'interaction d'un ligand avec son récepteur à la surface cellulaire est donc le produit de deux étapes dépendantes de la fluidité membranaire. La première comporte la formation du complexe ligand-récepteur, la seconde la transmission du message adéquat à l'intérieur de la cellule; celle-ci s'effectue soit par activation d'une enzyme effectrice comme l'adénylate cyclase, soit par micro-agrégation localisée des complexes ligand-récepteur et induction secondaire d'une cascade de réactions intracellulaires. Une fluidité optimale doit probablement exister puisque les deux étapes sont inversement corrélées à la viscosité membranaire: l'accessibilité des récepteurs augmente si la fluidité diminue et l'activation de l'enzyme effectrice ou la translation des récepteurs augmentent si la fluidité membranaire s'accroît **(143)**.

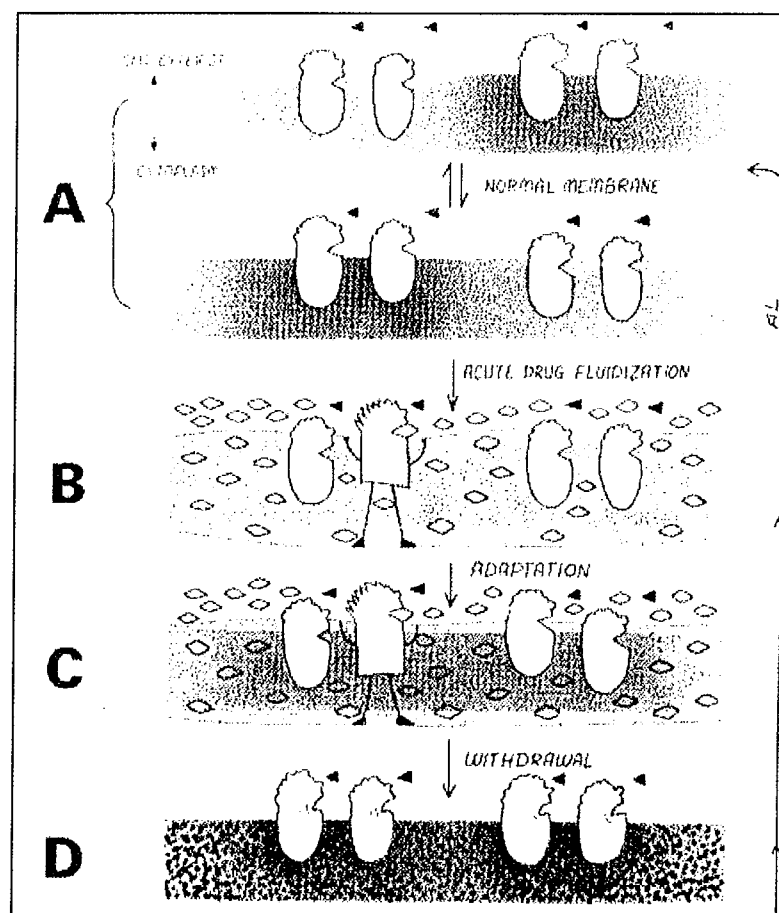
Modifications de l'accessibilité des récepteurs liée à la prise d'alcool: Figure 1 (168)

Le stade A représente l'état physiologique, où l'accessibilité des récepteurs est fonction des variations régionales de la fluidité des lipides: 50% des récepteurs sont accessibles à une liaison éventuelle.

Le stade B montre la fluidisation de la membrane induite par une prise aiguë de drogue: la fluidisation membranaire est médiée par la liaison à un récepteur (morphine, acétylcholine, sérotonine) ou par incorporation non spécifique à travers la bicouche lipidique (alcool, barbituriques). Elle entraîne une expansion de la membrane, et les récepteurs sont alors moins accessibles.

Le stade C est le stade d'adaptation à la prise chronique d'alcool : la membrane se rigidifie par augmentation du cholestérol membranaire. 50% des récepteurs sont à nouveau disponibles.

Le stade D est un état hyper-rigide lié au sevrage brutal. L'accessibilité des récepteurs, tous disponibles, peut expliquer le syndrome d'abstinence, qui pourrait probablement être atténué par restauration d'une fluidité membranaire normale.



Dans cette troisième partie, il a été montré que l'absorption d'alcool, et la maladie hépatique elle-même, influencent la fluidité des membranes biologiques par l'intermédiaire de variations de leur composition lipidique. Ces variations de la fluidité membranaire peuvent altérer les fonctions enzymatiques et de transport des récepteurs, modifier leurs déplacements, leurs mouvements de rotation et latéraux, leurs structures tertiaire et quaternaire, avec pour conséquence une déviation de leur conformation native, et l'incapacité de reconnaître et d'interagir avec un ligand. La plupart des études sur la fluidité membranaire chez l'alcoolique chronique ont été effectuées sur l'érythrocyte; très peu se sont intéressés à la fluidité membranaire des cellules impliquées dans l'immunité. Et pourtant, l'inaccessibilité des récepteurs présents dans les membranes des cellules effectrices de la réponse immunitaire pourrait bien de façon similaire favoriser un état d'immunodépression...

ETUDE PERSONNELLE :

**L'INFLUENCE DE LA FLUIDITE DES MEMBRANES MONOCYTAIRES
SUR LA REPONSE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B CHEZ
LES CIRRHOTIQUES ALCOOLIQUES**

OBJECTIF DE L'ETUDE

Les patients atteints de cirrhose éthylique répondent mal à la vaccination contre l'hépatite B pour des raisons encore obscures; une présentation inadéquate de l'Ag HBs par les monocytes, responsable d'une altération de leur interaction avec les lymphocytes T, a été suggérée.

La fluidité des membranes cellulaires influence l'accessibilité des récepteurs membranaires et la liaison de leur ligand. Un défaut dans la présentation de l'Ag HBs, liée à une anomalie de la conformation et de la fonction des récepteurs monocytaires, par le biais de perturbation de la fluidité membranaire, pourrait expliquer en partie l'altération de la réponse vaccinale.

Le but de cette étude était donc de rechercher les facteurs pouvant intervenir dans la réponse à la vaccination contre l'hépatite B chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, et particulièrement d'étudier l'influence de la fluidité des membranes monocytaires sur cette réponse.

PATIENTS ET METHODES

Critères d'inclusion et d'exclusion

De mars 1997 à mars 2000, 43 patients atteints de cirrhose, consultants ou hospitalisés dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy, ont été inclus dans l'étude, à distance (au moins un mois) de tout épisode intercurrent tel qu'une hémorragie digestive, un état infectieux, une hépatite alcoolique aiguë, une décompensation oedémato-ascitique, une encéphalopathie hépatique. Le diagnostic de cirrhose était cliniquement évident ou prouvé histologiquement. Son origine était exclusivement éthylique; les autres étiologies (viraux B et C, hémochromatose, maladie de Wilson, causes médicamenteuses et auto-immunes) ayant été soigneusement éliminées par l'observation attentive des antécédents de chacun et de l'évolution de la maladie hépatique, et la réalisation d'examens biologiques.

Aucun patient ne présentait d'hépatocarcinome (tomodensitométrie hépatique et concentration sérique d' α foetoprotéine datant de moins de trois mois normaux), ou néoplasie d'autre origine, ni insuffisance rénale, ni diabète, ni pathologie susceptible de favoriser un état d'immunosuppression, y compris la séropositivité pour le VIH. Aucun n'avait antérieurement été vacciné contre l'hépatite B.

Protocole de vaccination

Les patients, dont les marqueurs sériques du virus de l'hépatite B étaient négatifs (Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBc, Ac anti-HBe, Ac anti-HBs), ont été vaccinés par Engérix B, à la posologie de 20 μ g à 0, 1, 2 mois. La voie d'administration était intramusculaire dans la région deltoïdienne. Un mois après la troisième injection vaccinale, le titre d'anticorps anti-HBs, exprimé en mUI/ml, était déterminé par un test quantitatif ELISA (Laboratoire Abbott), réalisé dans le laboratoire de virologie du CHU. Les patients ayant un titre d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml étaient considérés comme répondeurs à la vaccination (23).

Cinq patients ont été perdus de vue ou sont décédés avant la fin du programme de vaccination.

Statut nutritionnel des patients

L'état nutritionnel était évalué, lors de l'inclusion, à l'aide de critères biologiques : dosages plasmatiques de la préalbumine, de la transferrine, des oligo-éléments (zinc, cuivre, sélénium) et des vitamines A, C et E. Un dosage du cholestérol (cholestérol total, HDL cholestérol et LDL cholestérol) et des triglycérides était également effectué à l'inclusion dans l'étude.

Statut des patients vis à vis de l'alcool

Le statut vis à vis de l'alcool était jugé sur les données de l'interrogatoire, et l'observation de paramètres biologiques tels que le volume globulaire moyen et les données du bilan biologique hépatique.

Sévérité de la cirrhose

Le stade de la maladie hépatique a été apprécié pour chaque patient par la détermination du score de Child-Pugh.

Détermination de la fluidité membranaire monocyttaire

▪ Isolement des monocytes:

Les cellules mononucléées sanguines étaient isolées après centrifugation sur gradient Ficoll en utilisant des tubes Leucoprep à partir de 30 ml de sang prélevé sur EDTA. Afin d'obtenir une purification des monocytes supérieure à 90%, une déplétion des lymphocytes B et T était réalisée par la méthode de l'isolement négatif. Les cellules mononucléées étaient incubées sur un roller pendant trente minutes à 4°C en présence de billes Dynal. Ces billes sont des

particules de polymères recouvertes de matériel magnétique et porteuses des anticorps anti CD19 et anti CD2; elles s'associent respectivement aux lymphocytes B et T. L'utilisation d'un aimant (Dynal MPC) permettait ensuite la concentration des lymphocytes sur les parois du tube; le surnageant récupéré contenait alors essentiellement des monocytes.

- Polarisation de fluorescence:

Les propriétés dynamiques membranaires sont déterminées par polarisation de fluorescence après incorporation de sondes fluorescentes dans les éléments lipidiques des membranes. Cette méthode permet d'apprécier la faculté de rotation des sondes, qui reflète en fait, la cohésion de leur environnement immédiat. Les sondes fluorescentes sont excitées par une lumière polarisée verticalement. L'analyse des composantes de l'intensité de fluorescence émise, polarisée respectivement parallèlement ($I_{//}$) et perpendiculairement ($I_{\perp}$) à la direction de polarisation de la lumière excitatrice, permet de déterminer l'anisotropie "r" de la fluorescence émise, qui varie de façon inverse avec la fluidité. En effet, plus la capacité rotatoire de la sonde est grande, plus la dépolarisation de la lumière sera importante, plus l'anisotropie sera faible.

- Sondes fluorescentes:

Deux sondes lipophiliques ont été utilisées: le 1,6 diphényl-1,3,5-hexatriène (DPH) qui se localise dans les parties profondes de la membrane, et pénètre également à l'intérieur de la cellule, et le 1,[4-(triméthylamino)phényl] 6-phényl-1,3,5,hexatriène (TMA-DPH) qui se situe dans une région beaucoup plus externe, au niveau des têtes polaires, et de la partie supérieure des chaînes d'acides gras des phospholipides, grâce à un groupement triméthylammonium chargé. Le DPH fournit des informations sur les compartiments lipidiques de la membrane plasmique et des éléments intracellulaires; les renseignements fournis par le TMA-DPH sont en grande partie membranaires.

Des solutions stocks de sondes fluorescentes ($2 \cdot 10^{-3} \text{M}$) étaient préparées dans le tétrahydrofurane pour le DPH et le N,N-diméthylformamide pour le TMA-DPH. Elles étaient conservées à 4°C à l'obscurité, et renouvelées toutes les trois semaines.

- Marquage des suspensions cellulaires

A 2,5ml de suspension cellulaire était ajouté un volume de solution de sonde fluorescente compris entre 1 et $1,5 \mu\text{l}$, fonction de la quantité de monocytes récupérés. Les cellules étaient marquées pendant 15 minutes pour le TMA-DPH, et 30 minutes pour le DPH dans le noir à température ambiante. Les mesures étaient effectuées immédiatement, sans lavage supplémentaire, et à 25°C .

- Appareillage

Les sondes fluorescentes étant incorporées dans les suspensions de monocytes, les mesures étaient alors effectuées avec un appareil de polarisation de fluorescence en excitation continue (Fluofluidimètre Regulest, Florange, Moselle, France). Cet appareil permettait, grâce à un montage en T, la mesure simultanée des intensités de fluorescence $I_f //$ et $I_f \perp$ d'un échantillon excité en continu. La longueur d'onde d'excitation (365 nm) était sélectionnée par un filtre interférentiel. L'émission de fluorescence était mesurée à travers un filtre à bande passante centré sur 420 nm, ce qui correspondait au spectre d'émission du DPH et du TMA-DPH. De plus, pour chaque échantillon, une mesure de $I_b //$ et $I_b \perp$ était effectuée sur une suspension cellulaire non marquée (« blanc »), afin de déterminer un facteur de correction lié à la lumière diffusée par l'échantillon biologique.

L'anisotropie de fluorescence était alors déterminée à partir de la relation :

$$R = \frac{(I_{f//} - I_{b//}) - G(I_{f\perp} - I_{b\perp})}{(I_{f//} - I_{b//}) + 2G(I_{f\perp} - I_{b\perp})}$$

où G est un facteur correctif qui compense éventuellement le déséquilibre optique et/ou électronique du format en T.

Détermination de la fluidité membranaire érythrocytaire

Après isolement des globules rouges, la mesure de la fluidité de leurs membranes a été effectuée par la même technique, soit la polarisation de fluorescence.

Le choix des cellules érythrocytaires a été guidé par leur rôle inexistant dans la réponse immunitaire. L'absence de liaison statistique entre leur fluidité membranaire et la réponse vaccinale était donc attendue.

Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel informatique *SPSS*. Une analyse descriptive a été effectuée, suivie d'une comparaison des moyennes par le test de Student pour les variables quantitatives, complété par le test de Kruskal-Wallis en cas de variances non-homogènes, et par le test X² pour les variables qualitatives.

RESULTATS

I/ ANALYSE DESCRIPTIVE

- *Description générale des patients :*

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 50,21 +/-7,31 avec des extrêmes allant de 33 à 67 ans. Le sexe masculin prédominait largement, 65% d'hommes et 35% de femmes. 47% des patients semblaient sevrés depuis au moins quatre semaines.

La répartition des patients selon le score de Child-Pugh était la suivante: stade A : 14 patients (34 %), stade B : 25 patients (58 %), stade C : 4 patients (8 %).

- *Paramètres nutritionnels des patients :*

	Normales	N	Moyenne
ALBUMINE	37,8-46,2 g/l	43	29,59 +/- 6,92 (17-44,8)
CHOLESTEROL	1,5-2,8 g/l	43	1,41 +/- 0,65 (0,39-4,34)
HDL -Cholestérol	> 0,35 g/l	25	0,75 +/- 0,63 (0,13-3,32)
LDL - Cholestérol	0,8-1,5 g/l	25	0,39 +/- 0,22 (0,07-0,96)
TRIGLYCERIDES	0,5-1,7 g/l	43	0,89 +/- 0,46 (0,11-2,37)
TRANSFERRINE	1,84-2,94 g/l	21	2,21 +/- 0,76 (1,03-3,65)
ZINC	0,7-1 mg/l	39	0,57 +/- 0,14 (0,31-0,91)
CUIVRE	0,8-1,6 mg/l	39	1,12 +/- 0,30 (0,60-1,98)
SELENIUM	60-90 µg/l	42	53,88 +/- 13,04 (29-82)
PRE-ALBUMINE	0,21-0,28 g/l	41	0,09 +/- 0,04 (0,06-0,24)
VITAMINE E	8-19 mg/l	41	9,98 +/- 3,98 (1,6-21,4)
VITAMINE C	4-14 mg/l	40	6,93 +/- 5,27 (0,8-18,7)
VITAMINE A	240-900 µg/l	41	334,22 +/- 325,75 (30-1522)

88 % de nos patients apparaissaient déficitaires en albumine, 98 % en préalbumine. Les carences en sélénium concernaient 71 % des patients; celles en zinc 85%. Les déficits en vitamine A, E, et C étaient observés respectivement chez 50%, 30%, et 85% des patients. Enfin, 62% des cirrhotiques présentaient une hypocholestérolémie, avec en majorité diminution du LDL-cholestérol; le taux de triglycérides était normal pour 80% d'entre eux.

II/ FLUIDITE MEMBRANAIRE MONOCYTAIRE

La fluidité membranaire des monocytes et celle des érythrocytes ont été mesurées respectivement chez 38 et 27 patients. Il n'existe pas de liaison statistiquement significative entre elles.

- Régression simple X1:TMA érythrocyte/ Y1: TMA monocyte

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
27	0,052	0,003	0,041	0,009

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	5,09 E-06	1	5,09 E-06	0,062	0,805
RESIDUEL	1,88 E-03	23	8,18 E-05		
TOTAL	1,88 E-03	24			

- Régression simple X2: DPH érythrocyte/ Y2: DPH monocyte

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
27	0,240	0,058	0,017	0,010

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	1,66 E-04	1	1,66 E-04	1,409	0,247
RESIDUEL	2,71 E-03	25	1,17 E-04		
TOTAL	2,87 E-03	26			

2.1 Influence des paramètres nutritionnels sur la fluidité membranaire monocytaire:

Aucun des paramètres nutritionnels (vitamines A, C, E, albumine, préalbumine, transferrine, cuivre, sélénium, triglycérides) est lié significativement à la fluidité membranaire des monocytes ($p > 0,05$).

Seuls les résultats statistiques du cholestérol plasmatique et de la zincémie sont ici présentés: le cholestérol étant un constituant majeur des membranes cellulaires et le zinc étant connu comme élément stabilisant des membranes, une relation avec la fluidité n'était pas exclue. Cependant, il n'existe pas de liaison significative ($p > 0,05$).

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: cholestérol plasmatique

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
38	0,153	0,023	0,004	0,012

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	1,380 E-04	1	1,380 E-04	0,859	0,360
RESIDUEL	5,780 E-03	36	1,606 E-04		
TOTAL	5,918 E-03	37			

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: zincémie

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
34	0,212	0,045	0,015	0,013

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	2,586 E-04	1	2,586 E-04	1,502	0,229
RESIDUEL	5,510 E-03	32	1,722 E-04		
TOTAL	5,768 E-03	33			

2.2 Influence de la sévérité de la maladie hépatique sur la fluidité membranaire monocytaire

La sévérité de la maladie hépatique appréciée par le score de Child, et ses différents paramètres individuellement (albuminémie, bilirubinémie et taux de Quick) ne sont pas significativement liés à la fluidité membranaire des monocytes.

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: TQ

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
38	0,143	0,020	0,007	0,012

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	1,204 E-04	1	1,204 E-04	0,747	0,393
RESIDUEL	5,798 E-03	36	1,611 E-04		
TOTAL	5,918 E-03	37			

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: Bilirubinémie

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
38	0,057	0,003	0,024	0,012

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	1,954 E-05	1	1,954 E-05	0,119	0,732
RESIDUEL	5,899 E-03	36	1,639 E-04		
TOTAL	5,918 E-03	37			

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: Albumine

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
38	0,136	0,019	0,009	0,027

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	1,100 E-04	1	1,100 E-04	0,682	0,414
RESIDUEL	5,808 E-03	36	1,613 E-04		
TOTAL	5,918 E-03	37			

▪ Régression simple X2: DPH monocyte/ Y2: Score de Child

Fréquence	R	R-deux	R-deux ajusté	Ecart-type résiduel
38	0,076	0,006	0,022	0,012

	Somme des carrés	ddl	Carré moyen	Test-F	Signification
REGRESSION	3,428 E-05	1	3,428 E-04	0,210	0,650
RESIDUEL	5,884 E-03	36	1,634 E-04		
TOTAL	5,918 E-03	37			

2.3 Influence de l'intoxication éthylique sur la fluidité membranaire monocytaire

Contrairement aux résultats attendus, la poursuite de l'intoxication éthylique n'influence pas significativement la fluidité membranaire des monocytes et des globules rouges.

Test -t non apparié	N	Moyenne	p
Alcool/DPH monocyte			
0	17	0,229 +/- 0,014	0,665
1	21	0,226 +/- 0,010	
Alcool/TMA monocyte			
0	17	0,292 +/- 0,012	0,204
1	21	0,292 +/- 0,010	
Alcool/DPH érythrocyte			
0	14	0,248 +/- 0,005	0,616
1	13	0,248 +/- 0,005	
Alcool/TMA érythrocyte			
0	14	0,276 +/- 0,007	0,842
1	13	0,272 +/- 0,006	

III/ REPONSE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

Le taux de réponse à la vaccination dans cette étude est de 37 %, ce qui correspond à 14 patients répondeurs (**R**) et 24 non-répondeurs (**NR**).

Aucun effet indésirable lié à la vaccination n'a été observé.

Cinq patients sont perdus de vue avant la fin du programme de vaccination.

1/ Influence du sexe sur la réponse vaccinale:

Réponse vaccinale/ Sexe Test Khi-deux	NR	R		$\alpha = 0,881$ $X^2 = 0,015$
F	8	5	13	
M	16	9	25	
	24	14	38	

Le sexe (sexe féminin: F, sexe masculin: M) n'influence pas significativement la réponse vaccinale.

2/ Influence de l'âge sur la réponse vaccinale:

L'âge des patients n'est pas significativement lié à la réponse vaccinale.

Réponse vaccinale / âge Test-t non apparié	N	Moyenne	
R	14	47,43 +/-7,58	P = 0,521
NR	24	50,83 +/- 6,65	

3/ Influence du sevrage éthylique sur la réponse vaccinale

Le statut vis à vis de l'alcool (sevrage: 0/ poursuite de l'intoxication éthylique: 1) n'influence pas significativement la réponse vaccinale.

Test Khi-deux	Alcool		Total	
	0	1		
Réponse vaccinale				
NR	12	12	24	$X^2 = 0,455$ $\alpha = 0,566$
R	5	9	14	
Total	17	21	38	

4/ Influence des paramètres nutritionnels sur la réponse vaccinale :

Test -t non apparié	Réponse	N	Moyenne	p
Albumine	R	14	33,80 +/- 7,22	0,003
	NR	24	26,96 +/- 5,90	
Pré-albumine	R	14	0,12 +/- 0,05	0,013
	NR	23	0,08 +/- 0,02	
Zinc	R	13	0,66 +/- 0,14	0,004
	NR	21	0,52 +/- 0,11	
Cuivre	R	14	1,20 +/- 0,32	NS
	NR	21	1,09 +/- 0,31	
Sélénium	R	14	55,21 +/- 14,88	NS
	NR	23	52,70 +/- 13,29	
Vitamine E	R	14	10,51 +/- 3,06	NS
	NR	22	10,43 +/- 4,50	
Vitamine C	R	14	7,41 +/- 6,44	NS
	NR	21	6,81 +/- 4,78	
Vitamine A	R	14	331,79 +/- 185,34	NS
	NR	22	360,41 +/- 412,45	
Cholestérol	R	14	1,57 +/- 0,32	NS
	NR	24	1,40 +/- 0,78	
Transferrine	R	9	2,76 +/- 0,67	0,006
	NR	10	1,88 +/- 0,54	
Triglycérides	R	14	1,02 +/- 0,55	NS
	NR	24	0,83 +/- 0,43	

La réponse vaccinale n'est pas influencée par les carences en vitamines et en oligo-éléments présentées par ces patients, à l'exception du zinc, où la différence apparaît très significative.

La diminution marquée de la zincémie est associée à une non-réponse au vaccin.

L'hypoalbuminémie et les déficits en pré-albumine et en transferrine sont également significativement associés à une non-réponse à la vaccination.

4/ Influence de la sévérité de la maladie hépatique sur la réponse vaccinale:

L'appartenance au groupe A et B du score de Child ne permet pas de prédire la réponse à la vaccination (absence de différence significative). Les patients de Child C sont en revanche non-répondeurs, mais en effectif trop limité (4 patients).

Il existe par contre une différence significative entre la réponse vaccinale et le taux de Quick, de même avec le dosage plasmatique de la bilirubine ($p < 0,05$). Une augmentation de la bilirubinémie plasmatique et une chute du taux de Quick sont associés à une mauvaise réponse vaccinale.

Test -t non apparié	N	Moyenne	P
Taux de QUICK			
R	14	73,79 +/- 17,85	0,022
NR	24	62,42 +/- 11,58	
Bilirubinémie			
R	14	10,64 +/- 6,83	0,011
NR	24	19,46 +/- 13,32	

Réponse vaccinale/ Child A, B	NR	R	Total	$\chi^2 = 1,642$ $\alpha = 0,198$
Test Khi-deux				
A	6	7	13	
B	15	7	22	
	21	14	35	

5/ Influence de la fluidité membranaire des monocytes sur la réponse vaccinale

Test -t non apparié	N	Moyenne	P
Réponse vaccinale / DPH monocyte			
R	13	0,231 +/- 0,001	0,050
NR	21	0,223 +/- 0,001	
Réponse vaccinale / TMA monocyte			
R	13	0,292 +/- 0,006	0,513
NR	21	0,290 +/- 0,001	

La réponse vaccinale est significativement liée à la fluidité membranaire profonde des monocytes. Celle-ci est augmentée chez les patients non-répondeurs à la vaccination. En revanche, la fluidité membranaire superficielle des monocytes est sans influence.

6/ Influence de la fluidité membranaire des érythrocytes sur la réponse vaccinale:

La réponse à la vaccination contre l'HBV n'est pas statistiquement liée à la fluidité membranaire des érythrocytes.

	N	Moyenne	Ecart-type	p
Réponse vaccinale/ DPH érythrocyte				
R	5	0,249	0,005	0,496
NR	17	0,249	0,007	
Réponse vaccinale/ TMA érythrocyte				
R	5	0,249	0,005	0,193
NR	17	0,249	0,005	

DISCUSSION

Notre étude confirme l'existence d'une mauvaise réponse à la vaccination contre l'hépatite B chez les patients atteints de cirrhose éthylique : le taux de réponse est en effet de 37%.

Le but de ce travail est d'en déterminer les raisons, et particulièrement d'observer si la fluidité membranaire des monocytes peut influencer cette réponse.

Le choix des cellules monocytaires a été guidé par leur place prépondérante dans la réponse vaccinale: les monocytes captent, incorporent les molécules d'antigène et en diminuent la complexité par digestion enzymatique. Ils interviennent de façon déterminante en présentant l'antigène aux lymphocytes et en sécrétant divers facteurs d'activation des cellules lymphoïdes. Cette intervention des macrophages dans la production des anticorps avait été initialement suggérée par des observations morphologiques, montrant des contacts étroits entre les lymphocytes et les monocytes, et surtout des expériences étudiant les effets de l'appauvrissement ou de l'enrichissement en macrophages sur les capacités de suspensions cellulaires riches en lymphocytes. Elle fut confirmée et ses mécanismes furent analysés par l'étude des réponses immunitaires *in vitro*. Il existe de plus une corrélation entre le degré de thymodépendance d'un antigène et le rôle des monocytes dans la production des anticorps vis-à-vis de cet antigène. Certaines données ont montré qu'en l'absence totale de cellules adhérentes, les lymphocytes ne pouvaient plus produire d'anticorps contre certains antigènes thymo-dépendants. Les macrophages semblent aussi intervenir dans la production des anticorps vis à vis des antigènes thymo-indépendants, mais le nombre de cellules adhérentes nécessaires à une réponse optimale est apparemment très inférieur à ce qui est observé pour les antigènes thymodépendants (169). Ainsi, l'intervention des macrophages est indispensable dans la présentation antigénique aux cellules T, particulièrement dans le cas d'antigènes

thymo-dépendants, ce qui est le cas pour l'Ag HBs. Un défaut dans cette action pourrait donc logiquement expliquer une altération de la réponse vaccinale contre l'hépatite B, sans perturber pour autant la réponse au vaccin anti-pneumococcique par exemple (86).

Les récepteurs monocytaires impliqués dans la défense anti-infectieuse sont principalement les récepteurs pour les opsonines du sérum (récepteurs pour le fragment Fc des IgG et les fragments du complément activé C3b et iC3b, CR1 et CR3 respectivement), les récepteurs pour les lectines, impliqués dans la phagocytose des opsonines (récepteurs des mannanes et des glycanes, polysaccharides des bactéries...), et les récepteurs pour les ligands qui activent et orientent le déplacement des cellules phagocytaires (chimiotactisme) vers les sites inflammatoires.

L'altération de la fonction de ces récepteurs a été impliquée chez les patients cirrhotiques, comme chez les insuffisants rénaux chroniques, dans l'incidence élevée des complications d'ordre infectieuses présentées par ces malades. Ainsi Gomez montrait une diminution de la clearance des érythrocytes autologues marqués par des IgG, dépendante de l'activité de leurs récepteurs Fc γ à la surface des macrophages chez les cirrhotiques et les insuffisants rénaux, et particulièrement chez ceux présentant des infections sévères (132,170). La diminution de l'expression des récepteurs C5a et des molécules accessoires sur les polynucléaires et les monocytes a également été impliquée dans la survenue des infections chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

De plus, l'absorption chronique d'alcool semble perturber le comportement de ces mêmes récepteurs. La capacité de liaison à un ligand des récepteurs Fc et C3b des monocytes de patients alcooliques chroniques est diminuée (171); et le même phénomène est observé in vitro sur des monocytes en présence d'alcool (172). L'alcool module l'expression de certains récepteurs tels que les récepteurs CR1 et CR3 (qui reconnaissent les fragments C3 du

complément) et les récepteurs Fc γ (173-175). Ces réactions s'associent à une réduction des réponses fonctionnelles médiées par chaque classe de récepteurs.

L'intégrité des récepteurs monocytaires, expression et fonction, semble essentielle pour l'obtention d'une réponse immunitaire satisfaisante. Or, nous avons vu dans la première partie de ce travail que la fluidité des membranes biologiques influence l'accessibilité des récepteurs, par le biais de variations de la composition lipidique membranaire. Il apparaissait donc tout à fait logique de s'intéresser à l'influence de la fluidité membranaire des monocytes dans la réponse vaccinale; et ce d'autant plus que les études effectuées chez les patients insuffisants rénaux hémodialysés avaient suggéré l'existence d'un défaut dans la présentation de l'Ag HBs aux cellules T, chez les patients non-répondeurs au vaccin (135). La vaccination contre l'hépatite B offrait l'avantage de sa simplicité de réalisation, et de l'évaluation aisée de son efficacité; elle s'avérait de plus particulièrement utile chez les patients cirrhotiques, du fait de la prévalence élevée des marqueurs de l'HBV dans cette population. Un travail préliminaire portant sur un petit nombre de patients cirrhotiques ayant déjà montré des résultats encourageants (176), il nous semblait intéressant de majorer l'effectif de cette étude, et de confirmer ou non l'existence d'un lien entre fluidité membranaire des monocytes et réponse vaccinale.

La réponse vaccinale a ainsi été observée chez 34 patients cirrhotiques, et elle apparaît influencée par la fluidité membranaire des monocytes. La mesure de la fluidité membranaire profonde met en évidence des valeurs d'anisotropie diminuées chez les patients non-répondeurs au vaccin. Ceux-ci présentent donc une augmentation de la fluidité profonde de leurs membranes; la différence apparaît à la limite de la significativité. Il est possible que si l'effectif des patients était encore plus important, la relation soit plus nette. A l'opposé, il n'est pas noté de différence en ce qui concerne la fluidité membranaire superficielle des monocytes;

et logiquement la réponse vaccinale n'apparaît pas influencée par la fluidité membranaire des érythrocytes, cellules n'intervenant pas dans la réaction immunitaire.

Il est donc très probable que l'altération de la réponse vaccinale chez les patients cirrhotiques soit en rapport avec une mauvaise présentation des récepteurs membranaires monocytaires, expliquant alors un défaut d'internalisation de l'Ag HBs, une mauvaise interaction des monocytes avec les lymphocytes T, et par conséquent un état de non-réponse au vaccin.

Ces résultats nécessitent bien entendu d'être approfondis; et des travaux sont actuellement en cours, avec notamment l'étude de l'expression des récepteurs membranaires à la surface des monocytes activés en cytométrie de flux, et celle de leur capacité de phagocytose.

L'étude de la fluidité membranaire des monocytes pourrait s'avérer intéressante également chez les patients insuffisants rénaux chroniques, et confirmerait l'hypothèse émise dans la première partie de ce travail, à savoir que la réponse à la vaccination contre l'HBV dans ces deux populations n'est pas uniquement liée à la restriction HLA, comme chez les non-répondeurs de la population générale, mais fait intervenir des perturbations liées à une défaillance du système immunitaire.

Des travaux antérieurs avaient déjà mis en évidence l'influence de la fluidité membranaire sur la fonction des récepteurs membranaires de cellules effectrices de l'immunité. Une diminution de la fluidité membranaire *in vitro*, par augmentation du ratio cholestérol/phospholipide dans la membrane de cellules mononucléées, s'associait avec une altération de leur capacité à phagocyter les éléments étrangers. L'incorporation d'acides gras saturés dans la membrane de macrophages diminuait la fluidité membranaire; et la rigidité de la membrane pouvait alors rendre compte des difficultés à l'intérioriser lors de l'endocytose (177-179). A l'inverse, l'apport d'acides gras insaturés majorait la phagocytose (180). De

même, lors de l'incubation de lymphocytes murins dans une solution d'acides gras insaturés, Klausner observait une augmentation de la fluidité membranaire associée à une diminution de la fixation des anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines membranaires, et un défaut d'internalisation du signal de transduction lié en partie à une anomalie des interactions des protéines membranaires avec le cytosquelette (159). Ces anomalies étaient associées à une altération de la réponse des lymphocytes aux mitogènes classiques. La déplétion en cholestérol des membranes lymphocytaires de souris diminue leur fonction cytotoxique envers les cellules cibles allogéniques, alors que leur enrichissement en cholestérol conduit à des effets opposés (181). Les modifications du taux de cholestérol membranaire affectent également l'expression et le groupement des molécules HLA de classe I à la surface des lymphoblastes humains: l'enrichissement de la membrane plasmatique en cholestérol rigidifie la bicouche lipidique, diminue l'expression des épitopes du CMH de classe I et augmente leur degré d'association (182). Cette modulation apparaît essentielle dans le contrôle de l'efficacité de la présentation antigénique (interaction du CMH I et des récepteurs des cellules T effectrices) et la lyse cellulaire conséquente par les cellules T et les cellules NK. L'expression sur les monocytes de l'antigène CD14 semble également régulé par le taux de cholestérol membranaire (183).

De nombreuses fonctions cellulaires telles la pinocytose, la croissance et les réactions à différents signaux externes nécessitent une disposition topographique moléculaire appropriée à l'intérieur de la membrane cellulaire. Celle-ci est d'une certaine manière déterminée par la fluidité de la membrane, elle-même régie par le ratio cholestérol/phospholipides. Les lymphocytes et monocytes humains ne font pas exception. Leurs fonctions peuvent être modulées par altération artificielle du ratio cholestérol/phospholipides membranaire (184,185). Le traitement in vitro de cellules immunocompétentes, comme les lymphocytes,

avec certaines lectines induit d'ailleurs l'expression des récepteurs Fc gamma par modulation artificielle de la fluidité membranaire (186).

Si la fluidité membranaire monocyttaire influence la réponse vaccinale contre l'hépatite B, par une mauvaise présentation antigénique, elle pourrait également perturber l'ensemble des réactions immunitaires, faisant intervenir l'interaction d'un ligand avec son récepteur et expliquer en partie la susceptibilité de ces patients aux infections. L'effectif de nos patients n'était pas suffisamment important pour observer l'incidence des infections qu'ils ont présentées durant l'année et la corréler aux valeurs d'anisotropie. A grande échelle il est néanmoins possible qu'une relation soit observée. Des travaux sont actuellement en cours afin de comparer la fluidité membranaire des monocytes de patients cirrhotiques présentant une péritonite spontanée bactérienne à celle de patients non infectés. S'il existait une différence statistiquement significative entre ces deux groupes, elle pourrait permettre une avancée dans le traitement de l'infection du liquide d'ascite, dont le pronostic est redoutable.

Notre étude met en évidence une altération de la réponse à la vaccination, liée à des paramètres nutritionnels. Il est clair que l'état nutritionnel affecte le système immunitaire, et notamment l'immunité cellulaire; plusieurs études ont d'ailleurs confirmé les effets néfastes de la malnutrition sur les défenses immunitaires de l'hôte (187). Le foie est un organe dont la place est essentielle dans le métabolisme et le stockage de nombreux nutriments, alcool inclus. Il n'est donc pas étonnant que les pathologies telles que la cirrhose soient associées à des perturbations du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides. Plusieurs facteurs comme l'anorexie, l'altération du métabolisme protéique et énergétique, l'augmentation de l'oxydation des graisses, l'ingestion d'alcool, la malabsorption de certains nutriments, les restrictions alimentaires, liées à des complications (hémorragie digestive, encéphalopathie

hépatique) sont impliquées dans la détérioration du statut nutritionnel des patients atteints de cirrhose éthylique (188-192). Curieusement l'évaluation des données portant sur la malnutrition au cours des hépatopathies alcooliques présente un certain nombre de difficultés, les études étant particulièrement rares et souvent incomplètes. Elles s'accordent en général pour dire que la majorité des patients sont dénutris, particulièrement lorsque le stade de la maladie est avancé. La malnutrition influence négativement la fonction hépatique, les complications inhérentes et la survie à long terme des patients de Child A et B (193). L'absence de rôle pronostic chez les malades appartenant à la classe C de Child, alors que ces derniers sont le plus souvent les plus sérieusement malnutris, est probablement en rapport avec le plus grand rôle joué par la dégradation hépatique dans ce groupe.

On dispose dans la littérature de beaucoup plus d'informations sur les déficits en vitamines et en ions minéraux présentés par ces patients (194,195). Toutes s'accordent à dire qu'il existe une carence en vitamine A, C, E, D, en zinc, et sélénium pour des raisons variées (apport insuffisant, déficit de synthèse de la protéine porteuse hépatique, malabsorption...). Dans notre étude, les carences nutritionnelles concernent principalement l'albumine, la pré-albumine, le zinc et le sélénium; les déficits en vitamine A, C, et E ne concernent que peu de patients. La signification d'ordre nutritionnel de cette carence en albumine est néanmoins perturbée par un certain nombre de facteurs incluant le dysfonctionnement des synthèses hépatiques, les altérations de la balance hydro-sodée, la réponse inflammatoire aiguë. Le statut en albumine reflèterait donc davantage la sévérité de la maladie hépatique que l'état nutritionnel; et par conséquent la différence significative, qui existe entre la mauvaise réponse à la vaccination contre l'hépatite B et le déficit en albumine plasmatique semble davantage liée à l'insuffisance hépatique présentée par nos patients. L'existence d'une relation statistique très significative entre la bilirubinémie et le temps de Quick (autres paramètres appartenant au score de Child-Pugh) et la réponse vaccinale en témoigne. Bien qu'également de synthèse

hépatique, les protéines sériques à demi-vie brève telles que la transferrine et la pré-albumine, sont considérées habituellement comme de meilleurs paramètres nutritionnels que l'albumine. Il est évident que la réalisation de mesures anthropométriques aurait été préférable; toutefois, il semble raisonnable de considérer que la malnutrition protéique peut également influencer la réponse vaccinale. Les études sur la réponse vaccinale contre l'hépatite B effectuées chez les patients hémodialysés chroniques mettent également en évidence l'effet négatif de la malnutrition (196). L'albumine plasmatique, qui est considéré comme le meilleur facteur pronostic de survie des patients hémodialysés chroniques, était en effet négativement corrélée avec la réponse vaccinale; la concentration plasmatique de l'urée avant la dialyse influençait également cette réponse (197).

Si la malnutrition protéique est corrélée négativement avec la réponse vaccinale contre l'hépatite B chez les patients atteints de cirrhose éthylique, la question est maintenant de savoir si l'amélioration de l'état nutritionnel des patients peut être associée avec une meilleure réponse à la vaccination, et une amélioration du statut immunitaire en général. Dans une étude récente effectuée chez 31 patients atteints de cirrhose éthylique de stade B ou C dans la classification de Child-Pugh, Hirsch a observé les variations de certains paramètres immunologiques après six mois d'absorption entérale journalière d'un complément calorique et surtout protidique (198). La consommation énergétique au repos, la masse grasse, et l'albuminémie de ces patients étaient augmentées; les résultats des tests d'hypersensibilité retardée étaient significativement meilleurs. Une diminution également significative de l'hydrogène expiré était observée au breath-test, reflétant probablement une contamination intestinale moindre, tandis que la perméabilité intestinale mesurée par le ratio lactulose/mannitol était inchangée. Ces premiers résultats sont encourageants, mais ils doivent faire l'objet d'études complémentaires; l'incidence des infections bactériennes chez des

patients cirrhotiques recevant quotidiennement une supplémentation protéique mériterait d'être étudiée.

Dans notre étude, la réponse vaccinale contre l'hépatite B est très significativement influencée, négativement, par le déficit en zinc, présenté par les patients. L'origine physiopathologique de cette carence est multifactorielle : carence d'apport, excès d'utilisation, malabsorption, origine iatrogène (thiazidique), toxicité de l'alcool...(199,200) Une augmentation de la zincurie y est fréquemment associée. Badulici et al a montré, en apportant à des patients cirrhotiques une supplémentation journalière en zinc, une augmentation des immunoglobulines Ig M et G, dès que la zincémie revenait à des valeurs normales. L'altération des tests d'hypersensibilité retardée a été également corrélée à des taux de zinc plasmatique effondrés chez ces mêmes patients (201).

Les perturbations de la fonction immunitaire lors des déficits en zinc ont été largement étudiées; et le zinc apparaît essentiel pour la division des cellules T, leur maturation et différenciation, la réponse lymphocytaire aux mitogènes, leur activation dans la réponse immunitaire, mais aussi pour la transcription des gènes et la synthèse des acides nucléiques (202-205). Le zinc est par ailleurs le composant structural d'un grand nombre de protéines, neuropeptides, récepteurs hormonaux et polynucléotides. Parmi ces métallo-enzymes, la superoxyde dismutase a un rôle anti-oxydant important dans la défense immunitaire, et la thymuline, une hormone sécrétée par le thymus, est essentielle pour la formation, la différenciation et la maturation périphérique des lymphocytes T (206). Une carence en zinc est responsable d'une atrophie rapide et marquée du thymus avec lymphopénie et par conséquent une susceptibilité accrue aux infections. Les réponses anticorps primaire et secondaire sont diminuées, particulièrement s'il s'agit d'antigènes thymo-dépendants (Ag HBs). Le zinc inhibe également la production de tumor necrosis factor, la réponse des cellules

TH 1 avec diminution de la sécrétion d'interleukine 2 et d'interféron gamma, et l'activité des cellules natural killer. La fonction des monocytes n'est pas épargnée : le déficit en zinc est associé avec une altération du chimiotactisme des monocytes, de leur capacité de phagocytose et de synthèse de monokines, de leur mobilité, et de leur consommation d'oxygène (204,207). Le zinc pourrait également interférer avec la capacité des monocytes à répondre aux différents signaux de transduction.

L'altération de la réponse immune apparaît également claire et proportionnelle aux valeurs de la zincémie chez les personnes âgées, les enfants malnutris, les patients sous nutrition parentérale exclusive, les patients infectés par le VIH, et particulièrement au stade de SIDA (ce qui encourageait à admettre le zinc comme indicateur de progression de la maladie au même titre que la β 2-microglobuline et le taux de lymphocytes CD4+). L'acrodermatite entéropathique est associée à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire lié à la malabsorption du zinc (207).

Au vue de ces résultats, il n'apparaît pas étonnant que la réponse vaccinale contre l'hépatite B soit influencée par la zincémie dans notre étude. La mauvaise réponse vaccinale chez les patients hémodialysés a été expliquée en partie par un défaut de l'activation des cellules T par les monocytes et une diminution de la sécrétion d'interleukine 2; des études ayant montré que le zinc majorait la sécrétion d'interleukine 2 et en conséquence la prolifération cellulaire T in vitro, il apparaissait logique de corriger la zincémie de ces patients avant de les vacciner (208,209). Mais, bien que beaucoup des anomalies immunologiques citées précédemment soient réversibles après correction de la zincémie, l'apport journalier de zinc avant un protocole de vaccination contre l'hépatite B chez des patients hémodialysés n'a jamais montré à ce jour de bénéfice en terme de réponse vaccinale. Il est probable qu'il en serait de même chez les cirrhotiques.

Le zinc a par ailleurs un effet stabilisant des membranes biologiques **(210)**. Peut-être pourrait-il avoir un rôle dans l'altération de la fluidité membranaire des monocytes des cirrhotiques ? Ceci n'est pas démontré dans notre étude, puisqu'il n'existe pas de différence significative entre la zincémie et les valeurs d'anisotropie observées; mais seul le zinc circulant a été mesuré. Il est probable que ce dernier ne reflète ni le statut corporel en zinc, ni le zinc intra-monocytaire.

Notre étude a donc mis en évidence une relation étroite, puisque statistiquement significative, entre des paramètres nutritionnels (zincémie, dosage plasmatique de l'albumine, de la pré-albumine et de la transferrine), la sévérité de la maladie hépatique (temps de Quick, bilirubinémie, albuminémie), et l'influence de la fluidité membranaire profonde des monocytes, sur la réponse à la vaccination contre l'HBV chez des patients atteints de cirrhose éthylique. Ces facteurs apparaissaient comme des variables statistiquement indépendantes, c'est à dire non liés par un facteur de confusion.

Il reste maintenant à tenter d'expliquer les raisons de l'augmentation observée de la fluidité membranaire profonde chez les patients non-répondeurs au vaccin. Plusieurs facteurs peuvent être envisagés; le premier étant le statut des patients vis à vis de leur consommation d'alcool. L'étude statistique ne met pas en évidence de corrélation entre la fluidité membranaire profonde des monocytes et la poursuite de l'intoxication éthylique. Ces résultats sont en fait à interpréter avec précaution, du fait des difficultés de l'interrogatoire des patients à ce sujet. De plus, et c'est la raison essentielle, certains patients ont interrompu leur consommation quelques semaines voire quelques jours avant l'étude; or la réversibilité des variations de la fluidité membranaire nécessite au moins cinq à six semaines d'abstinence **(155)**. Les variations de la fluidité des membranes monocytaires, observées dans notre étude ne peuvent

pas être mises sur le compte de la poursuite de l'intoxication éthylique; mais en raison des difficultés méthodologiques, cette relation ne peut être exclue.

L'absorption de certains médicaments a été montrée également influencer la fluidité des membranes biologiques; dans notre étude, les patients bénéficiaient presque tous du même traitement pharmacologique, à savoir des diurétiques dans le cadre de la rétention hydrosodée, et des β -bloquants non cardio-sélectifs, en prophylaxie de l'hémorragie digestive par rupture des varices oesophagiennes. Le facteur médicamenteux, susceptible d'expliquer des perturbations de la fluidité membranaire peut donc à priori être écarté.

Il n'existe pas non plus de corrélation entre la fluidité membranaire profonde des monocytes et les différents paramètres du score de Child-Pugh. Dans la première partie de ce travail, il a été montré que la fluidité membranaire des érythrocytes semblait pourtant varier avec la sévérité de la maladie : la fluidité membranaire apparaissait d'autant plus réduite que la maladie hépatique était grave. Dans notre étude, les fluidités membranaires des érythrocytes et des monocytes sont sans rapport entre elles, et ne sont pas influencées par la sévérité de la maladie. Celle-ci est pourtant en majeure partie responsable des perturbations lipidiques observées chez les patients cirrhotiques, par la diminution de la synthèse et de la biodisponibilité de la LCAT, et les perturbations des lipoprotéines et du métabolisme des acides gras bien connus chez ces patients (211,212). 60% présentent d'ailleurs une hypocholestérolémie dans notre étude. Toutefois si l'existence et la sévérité de la maladie hépatique sont importantes, elles ne suffisent pas à elles seules à expliquer les variations des lipides sanguins. Le régime alimentaire est également important; et on ne dispose d'aucune donnée sur la diététique de nos patients. De plus il n'est pas certain que le cholestérol

membranaire soit parfaitement corrélé au cholestérol plasmatique; et il en est de même pour les variations des acides gras et des phospholipides.

Il apparaît clairement dans la littérature que la composition lipidique des membranes cellulaires reflète la composition du régime alimentaire; et de nombreuses expériences ont confirmé que les lipides ingérés s'incorporent aux membranes biologiques (213). Cette incorporation peut permettre ainsi d'altérer le profil phospholipidique de la membrane plasmatique des lymphocytes, des monocyte/macrophage ou des polynucléaires, et d'affecter un grand nombre de paramètres immuns, comme la prolifération lymphocytaire, la synthèse de cytokines, l'activité des cellules natural killer, la phagocytose... La régulation du système immunitaire induite par les acides gras alimentaires dépend de plusieurs facteurs biologiques et méthodologiques, comme le type et la concentration des acides gras, le type cellulaire, l'espèce des animaux... L'effet des acides gras alimentaires ou des acides gras libres sur la réponse immune dans les cultures in vitro ou ex vivo semblent des plus complexes; et plusieurs mécanismes ont été impliqués, notamment, la fluidité membranaire. Les changements de la composition des phospholipides membranaires affectent l'activité des protéines associées à la membrane, comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail, perturbant alors la fonction même de la cellule. Les fonctions spécifiques des monocytes/macrophages peuvent être altérées par les modifications des lipides membranaires, particulièrement la phagocytose. L'expression des molécules d'adhésion, et celle du complexe majeur d'histocompatibilité peuvent être également perturbées. La synthèse des peroxydes de lipides, toxiques pour les cellules, la synthèse d'eicosanoïde, et la régulation de l'expression de certains gènes participant dans la réponse cellulaire pourraient également intervenir dans la modulation du système immunitaire par les acides gras. Actuellement les études cliniques expérimentales sont encore très contradictoires: certaines ont observé que les régimes riches en acides gras polyinsaturés pouvaient promouvoir la résistance de l'hôte contre certains

microbes, tandis que d'autres suggèrent une amélioration de l'immunité vis à vis des mêmes germes (185). Des études complémentaires sont bien sur nécessaires et constituent une perspective particulièrement intéressante. Récemment, Ismaili a montré que l'augmentation de la fluidité membranaire de cellules épithéliales Hep-2 humaines in vitro inhibe l'adhésion des Escherichia Coli entéro-pathogènes, empêchant ainsi le développement d'une infection (214). La liaison des micro-organismes aux cellules hôtes est également le résultat d'une interaction spécifique entre un ligand exprimé par le procaryote et un récepteur de la membrane plasmatique des eucaryotes. Ces travaux suggèrent donc qu'en altérant les propriétés membranaires des cellules de l'hôte, il serait possible de prévenir l'adhésion bactérienne et d'interrompre le processus infectieux. Ceci peut laisser sous-entendre que si les variations de la fluidité membranaire sont effectivement liées au développement d'une infection du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques, un régime lipidique adapté pourrait peut être de la même manière, modifier la fluidité des membranes et limiter l'infection. La translocation bactérienne est un processus complexe impliquant l'interaction de molécules d'adhésion bactériennes à des récepteurs spécifiques dans l'entérocyte, suivis par l'endocytose de ces organismes (112). Les bactéries gagnent alors les lymphatiques intestinaux, le canal thoracique puis la circulation systémique. La décontamination sélective intestinale par une antibiothérapie étant associée chez le rat cirrhotique à une diminution de l'incidence de la translocation des bactéries gram négatif, le phénomène de la translocation pourrait expliquer la plus faible incidence de la péritonite spontanée bactérienne chez les patients atteints de cirrhose bénéficiant d'une antibioprophylaxie (215). Le passage d'organismes d'origine entérique à partir de la lumière intestinale dans la cavité péritonéale, à travers la paroi intestinale est fortement suggéré; l'altération de la barrière intestinale par l'alcool a d'ailleurs été décrit augmenter la translocation des toxines bactériennes (216). La mesure de la fluidité membranaire intestinale pourrait par conséquent avoir un intérêt chez les patients atteints de

cirrhose éthylique, et particulièrement si cette fluidité pouvait être modulée par modification du régime alimentaire...

Alors que leur protection est tout à fait légitime, les cirrhotiques alcooliques répondent mal au vaccin, et notre étude l'a confirmé. Trois partenaires doivent jouer un rôle sans faute pour que la vaccination soit efficace. Or, le vaccin est immunogène, le virus est reconnu et neutralisé par les anticorps protecteurs; le problème tient dans la difficulté même à produire ces anticorps du fait d'une défaillance du système immunitaire.

Notre étude a mis en évidence une augmentation de la fluidité membranaire profonde des monocytes chez les patients cirrhotiques non-répondeurs au vaccin, qui peut rendre compte d'une altération de l'accessibilité des récepteurs membranaires et donc d'une mauvaise internalisation de l'Ag HBs par les monocytes. L'altération de la présentation antigénique aux cellules T est susceptible d'expliquer en partie le manque d'efficacité de la vaccination chez ces patients.

Les variations de la fluidité membranaire observées chez les non-répondeurs sont liées à des modifications de la composition lipidique des membranes monocytaires, dont l'origine est probablement multifactorielle. L'effet fluidifiant de l'alcool, et la maladie hépatique, par le biais de multiples carences nutritionnelles et des perturbations lipidiques induites, influencent très certainement la composition des lipides membranaires. Leur rôle mériterait d'être précisé par une analyse fine des composants lipidiques de la membrane des monocytes associée à leurs dosages plasmatiques, une meilleure caractérisation des anomalies des lipoprotéines plasmatiques chez le cirrhotique, et une définition plus précise du statut des patients vis à vis de l'alcool.

L'influence de la fluidité membranaire sur les réactions immunitaires n'apparaît donc plus de nos jours comme anecdotique; et l'altération de la réponse vaccinale contre l'hépatite B chez les patients cirrhotiques en constitue un nouvel exemple. L'avènement proche des vaccins à ADN permettra peut-être de contourner le problème de la mauvaise réponse à la vaccination observée chez les patients cirrhotiques; toutefois, si la fluidité membranaire s'avère impliquée

dans de nombreuses réactions immunitaires, son contrôle pourrait s'avérer particulièrement intéressant dans le traitement des infections du cirrhotique, dont on connaît le redoutable pronostic. La manipulation des acides gras alimentaires apparaîtra alors comme une perspective de recherche passionnante, et permettra peut-être de parvenir à de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme altérer la fluidité membranaire des cellules de l'hôte afin d'améliorer ses capacités de défense contre les agents infectieux.

1. OMS.
Rapport sur la santé dans le monde 1998 : la vie au 21^{ème} siècle une perspective pour tous.
OMS, Genève.
2. Global advisory group.
Plan of action for hepatitis B control. 16th meeting WHO, Washington DC, 1993.
3. CADRANEL JF, CARON C, COLLOT G, VAN BATTEN C, DUMOUCHEL P.
Hépatite B : épidémiologie, histoire naturelle, biologie, prise en charge, traitement.
Pathol Biol 1999; 47 : 917-27.
4. NIEDERAU C, HEINTGES T, LANGE S, GOLDMANN G, NIEDERAU CM, MOHR L, HAUSSINGER D.
Long term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B.
N Engl J Med 1996; 334 : 1422-7.
5. DUSHEIKO G.
Lamivudine therapy for hepatitis B infection.
Scand J Gastroenterol Suppl 1999; 230 : 76-81.
6. KROGSGAARD K.
The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment.
J Viral Hepat 1998; 5 : 389-97.
7. MAST EE, ALTER MJ, MARGOLIS HS.
Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections : a global perspective.
Vaccine 1999; 17 : 1730-33.
8. ZOULIM F, TREPO C.
Virus de l'hépatite B : réplication et mécanismes d'action des antiviraux.
Virologie 1997; 3 : 197-215.
9. ZOULIM F, TREPO C.
Virologie de l'hépatite B.
Encycl Med Chir, Hépatologie 1996, 7-015-B-30, 19p.
10. DUBOIS F, ROINGEARD P.
Biologie du virus de l'hépatite B.
Médecine Thérapeutique 1998; 4 : 5-12.
11. LAPERCHÉ S.
Les retombées pratiques des 3 ans d'expérience de l'hémovigilance nationale en matière de complications virales.
Transfus Clin Biol 1998; 5 : 211-8.

12. COUROUCE AM, PILLONEL J.
Estimation du risque de transmission des virus des hépatites B et C et des rétrovirus humains par transfusion de dérivés sanguins labiles.
Transfus Clin Biol 1996; 3 : 13-18.
13. LEE WM.
Hepatitis B virus infection.
N Engl J Med 1997; 337 : 1733-45.
14. DEGOS F, TREPO C, VALLA D.
Epidémiologie et prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B.
In : Doin, 9th eds. Hépatites virales. Progrès en Hépatogastroentérologie 1993 : 19-32.
15. FLAHAULT A, GARNERIN P, CHAUVIN P.
Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale.
BEH 1995; 20 : 87-90.
16. ZOULIM F.
Hépatite B : réponse antivirale de l'organisme.
Médecine Thérapeutique 1998; 4 : 13-18.
17. Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement.
Expertise collective INSERM. Ed INSERM, Paris, 1997.
18. BASTIA B, GENSALLEN S, LASALLE B et le Comité de rédaction.
Les vaccins contre l'hépatite B.
Dossier du CNIMH 1997; XVIII : 5-40.
19. FILION L, SAGINUR R.
Humoral and cellular immune responses by normal individuals to hepatitis B surface antigen vaccination.
Clin Exp Immunol 1988; 71 : 405-9.
20. LEROUX-ROELS G, VAN HECKE E, MICHIENSEN W, VOET P, HAUSER P, PETRE J.
Correlation between in vivo humoral and in vitro cellular immune responses following immunization with hepatitis B surface antigen (HBs Ag) vaccines.
Vaccine 1994 ; 12(9) : 812-8.
21. BOCHER WO, HERZOG-HAUFF S, SCHLAAK J, MEYER ZUM BUSCHENFELD KH, LOHR HF.
Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination : stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma.
Hepatology 1999; 29 : 238-44.
22. GOUDEAU A, DUBOIS F, ASON P.
Long term persistence of anti-HBs after hepatitis B immunization in adults.
In : Coursaget P, Tong MJ, eds. Colloque INSERM, Progress in hepatitis B immunization. Inserm/ John Libbey Eurotext, Paris, 1990; vol.194 : 123-37.

23. JACK AD, HALL AJ, MAINE N, MENDY M, WHITTLE HC.
What level of hepatitis B antibody is protective?
J Infect Dis 1999; 179 : 489-92.
24. Direction Générale de la Santé.
Avis du comité Technique des Vaccinations et de la Section des Maladies Transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B.
BEH 1998; 31 : 133-4.
25. WEST DJ, CALANDRA GB.
Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination.
Vaccine 1996; 14 : 1019-27.
26. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity.
Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity ?
Lancet 2000; 355 : 561-65.
27. WAINWRIGHT RB, BULKOW LR, PARKINSON AJ, ZANIS C, McMAHON BJ.
Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population- results of a 10-year study.
J Infect Dis 1997; 175 : 674-7.
28. HARPAZ R, McMAHON BJ, MARGOLIS HS, SHAPIRO CN, HAVRON D, CARPENTER G, BULKOW LR, WAINWRIGHT RB.
Elimination of New Chronic Hepatitis B Virus Infections. Results of the Alaska Immunization Program.
J Infect Dis 2000; 181 : 413-8.
29. DEGOS F.
Vaccin contre le virus de l'hépatite B. Bilan et perspectives.
Gastroenterol Clin Biol 1992; 16 : 927-31.
30. ALPER CA, KRUSKALL MS, MARCUS-BAGLEY D, CRAVEN DE, KATZ AJ, BRINK SJ, DIENSTAG JL, AWDEH Z, YUNIS EJ.
Genetic predisposition of non response to hepatitis B vaccine.
N Engl J Med 1989; 321 : 708-12.
31. DESOMBERE I, WILLEMS A, LEROUX-ROELS G.
Response to hepatitis B vaccine : multiple HLA genes are involved.
Tissue Antigens 1998; 51 : 593-604.
32. MCDERMOTT AB, ZUCKERMANN JN, SABIN CA, MARSH SG, MADRIGAL JA.
Contribution of human leukocyte antigens to the antibody response to hepatitis B vaccination.
Tissue Antigens 1997; 50 : 8-14.
33. McLEAN AA, HILLEMAN MR, McALEER WJ, BUYNACK EB.
Summary of worldwide clinical experience with H-B vax (B.MSD).
J Infect 1983; 7 (S1): 95-104.

34. ALIMONOS K, NAFZIGER AN, MURRAY J, BERTINOS JS.
Predictor of response to hepatitis B vaccine in health care workers : whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three dose series and what are the implications in terms of cost-effectiveness ?
Clin Infect Dis 1998; 26 : 566-71.
35. WOOD RC, MAC DONALD KL, WHITE KE, HEDBERG CW, HANSON M, OSTERHOLM MT.
Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota Health Care Workers.
Jama 1993; 270 : 2935-9.
36. 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 : 3187-9.
37. SHAW FE, GUESS HA, ROETS JM, MOHR FE, COLEMAN PJ, MANDEL EJ, ROEHM RR, TALLEY WS, HADLER SC.
Effects of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination.
Vaccine 1989; 7 : 425-30.
38. FLEMING SJ, MORAN DM, COOKSLEY WGE, FAOAGALI JL.
Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients.
J Infect 1991; 22 : 251-7.
39. PECES R, DE LA TORRE M, ALCAZAR R, URRRA JM.
Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 1997; 29 : 239-45.
40. DRACHMAN R, ISACSOHN M, RUDENSKY B, DRUKKER A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis.
Nephrol Dial Transplant 1989; 4 : 372-4.
41. CARNE CA, WELLER IV, WAITE J, BRIGGS M, PEARCE F, ADLER MW, TEDDER RS.
Impaired responsiveness of homosexual men with HIV antibodies to plasma derived hepatitis B vaccine.
Br Med J 1987; 294 : 866-8.
42. BRUGUERA M, CREMADES M, SALINAS R, COSTA J, GRAU M, SANS J.
Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons.
J Clin Gastroenterol 1992; 14 : 27-30.
43. WIEDMANN M, LIEBERT UG, OESSEN U, PORST H, WIESE M, SCHROEDER S, HALM U, MOSSNER J, BERR F.
Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C.
Hepatology 2000; 31 : 230-4.

44. FICICIOGLU C, MIKLA S, MIDILLI K, AYDIN A, CAM H, ERGIN S.
Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes.
Acta Paediatr Jpn 1995; 37 : 687-90.
45. POL S, LEGENDRE C, MATTLINGER B, BERTHELOT P, KREIS H.
Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in hemodialysed patients.
J Hepatol 1990; 11 : 385-7.
46. TORRE D, MAGGIOLO F, BROGGINI M, BOTTA V.
Skin testing to predict immune response to hepatitis B vaccine.
Lancet 1985; 2 : 783-4.
47. CROSNIER J, DEGOS F, JUNGERS P.
Dialysis associated hepatitis . In : Maher J, ed. Replacement of renal function by dialysis .
Kluwer Academic 1989; 881-903.
48. LINDSAY KL, HERBERT DA, GITNICK GL.
Hepatitis B vaccine : Low postvaccination immunity in hospital Personnel Given Gluteal
Injections.
Hepatology 1985; 5 :1088-90.
49. RAHMAN F, DAHMEN A, HERZOG-HAUFF S, BOCHER WO, GALLE PR, LOHR
HF.
Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination
with the major hepatitis B surface antigen.
Hepatology 2000; 31 : 521-7.
50. Centers for disease control.
Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination
against hepatitis B.
United States, *MMWR* 1991 ; 40 : 569-72.
51. BENHAMOU E, COUROUCE AM, JUNGERS P, LAPLANCHE A, DEGOS F,
BRANGIER J, CROSNIER J.
Hepatitis B vaccine : randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients.
Clin Nephrol 1984; 21 : 143-7.
52. REY D, KRANTZ V, PARTISANI M, SCHMITT MP , MEYER P, LIBBRECHT E,
WENDLING MJ, VETTER D, NICOLLE M, KEMPF-DUREPAIRE G, LANG JM.
Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in
HIV infected patients. Effects on HIV-1 viral load.
Vaccine 2000; 18 : 1161-5.
53. CHIARAMONTE M, NGATCHU T, MAJORI S, BALDO V, MOSCHEN ME,
RENZULLI G, TRIVELLO R.
Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in non-
responders to primary immunization.
Scand J Gastroenterol 1995; 30 : 601-3.

54. VINGERHOETS J, VANHAM G, KESTENS L, PENNE G, LEROUX-ROELS G, PIGASE P.
Deficient T-cell responses in non-responders to hepatitis B vaccination : absence of TH1 cytokine production.
Immunology Letters 1994; 39 : 163-8.
55. KITANI A, STROBER W.
Regulation of C gamma subclass germ-line transcripts in human peripheral blood B cells.
J Immunol 1993; 151 : 3478-88.
56. BOCHER WO, HERZOG-HAUFF S, SCHLAAK J, MEYER ZUM BUSCHENFELD KH, LOHR HF.
Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination : stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma:
Hepatology 1999; 29 : 238-44.
57. CHEDID MG, DEULOFEUT H, YUNIS DE, LARA-MARQUEZ ML, SALAZAR M, DEULOFEUT R, AWDEH Z, ALPER CA, YUNIS EJ.
Defect in Th1-like cells of nonresponders to hepatitis B vaccine.
Hum Immunol 1997; 58 : 42-51.
58. DALLMAN MJ, SHIHO O, PAGE TH, WOOD KJ, MORRIS PJ.
Peripheral tolerance to alloantigen results from altered regulation of the interleukine 2 pathway
J Exp Med 1991; 173 : 79-87.
59. SALAZAR M, DEULOFEUT H, GRANJA C, DEULOFEUT R, YUNIS DE, MARCUS-BAGLEY D, AWDEH Z, ALPER CA, YUNIS EJ.
Normal HBs Ag presentation and T-cell defect in the immune response of non responders.
Immunogenetics 1995; 41 : 366-74.
60. DESOMBERE I, HAUSER P, ROSSAU R, PARADIJS J, LEROUX-ROELS G.
Non responders to hepatitis B vaccine can present envelop particles to T lymphocytes.
J Immunol 1995 ; 154 : 520-9.
61. MILICH DR, McLACHLAN A, CHISARI FV, KENT SB, THORTON GB.
Immune response to the pre-S(1) region of the hepatitis B surface antigen (HBs Ag) : a pre-S1- specific T cell response can bypass nonresponsiveness to the pre-S(2) and S regions of HBs Ag.
J Immunol 1986; 197 : 315-22.
62. YAP I, GUAN R, CHAN SH.
Study on the comparative immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine containing pre-S components of the HBV coat protein with non pre-S containing vaccines.
J Gastroenterol Hepatol 1995; 10 : 51-5.
63. MICHEL ML.
DNA-mediated immunization : prospects for hepatitis B vaccination.
Res Virol 1995; 146 : 261-5.

64. GEISSLER M, TOKUSHIGE K, CHANTE CC, ZURAWSKI VR Jr, WANDS JR.
Cellular and humoral immune response to hepatitis B virus structural proteins in mice after DNA-based immunization.
Gastroenterology 1997; 112 : 1307-20.
65. CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC, KONG MS, LIANG DC, SHAU WY, CHEN DS.
Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group.
N Engl J Med 1997; 336 : 1855-9.
66. CHANG MH, CHEN DS.
Prospects for hepatitis B virus eradication and control of hepatocellular carcinoma.
Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13 : 511-7.
67. NALPAS B, BRECHOT C.
The role of hepatitis virus in the genesis of hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis.
In : Watson, RR. ed. *Alcohol and Cancer*. Boca Raton : CRC, 1992 : 91-118.
68. GLUUD C, ALDERSHVILE J, HENRIKSEN J, KRYGER P, MATHIESEN L.
Hepatitis B and A virus antibodies in alcoholic steatosis and cirrhosis.
J Clin Pathol 1982; 35 : 693-7.
69. MENDENHALL CL, SEEFF L, DIEHL AM, GHOSN SJ, FRENCH SW, GARTSIDE PS, ROUSTER SD, BUSKELL-BALES Z, GROSSMAN CJ, ROSELLE GA.
Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis :their prevalence and clinical relevance. The VA Cooperative Study Group.
Hepatology 1991; 14 : 581-9.
70. NAVEAU S, BOROTTO E, GIRAUD V, BARDOU M, AUBERT A, LAZIZI Y, CAPRON F, POYNARD T, CHAPUT JC.
Analyse descriptive des malades ayant une maladie alcoolique du foie hospitalisés dans un service d'Hépatogastroentérologie.
Gastroenterol Clin Biol 1999; 23 : 544-51.
71. RENARD P, HILLON P, BEDENNE L, FOUROT M, MILAN C, FAIVRE J, KLEPPING C.
Marqueurs du virus B et alcoolisme chronique : prévalence et facteurs favorisants.
Ann Gastroenterol Hepatol (Paris) 1991; 27 : 7-12.
72. NALPAS B.
Alcool et virus de l'hépatite B : une association insolite aux conséquences imprévisibles.
Gastroenterol Clin Biol 1985; 9 : 385-88.
73. VETTER D, DOFFOEL M, GUT JP, DOFFOEL S, NORTH ML, CHARRAULT A, VENTRE G, MAYER S, BOCKEL R.
Virus de l'hépatite B, marqueurs sérologiques d'infections virales et immunité humorale au cours de la cirrhose alcoolique.
Gastroenterol Clin Biol 1985; 9 : 389-95.

74. VETTER D, EICHLER F, DOFFOEL M, KRZISCH C, GUT JP, WILLEMIN B, REVILLE M, NORTH ML, KEILING R, BOCKEL R.
Déterminations des sous-populations lymphocytaires T circulants au cours de la cirrhose alcoolique par les anticorps monoclonaux OKT3, 4, 5, Leu 2, Leu 15. Influence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
Gastroenterol Clin Biol 1987; 11 : 790-4.
75. NALPAS B, BERTHELOT P, THIERS V, DUHAMEL G, COUROUCE AM, TIOLLAIS P, BRECHOT C.
Hepatitis B virus multiplication in the absence of usual serological markers. A study of 146 chronic alcoholics.
J Hepatol 1985; 1 : 89-97.
76. NALPAS B, POURCEL C, FELDMANN G, HOUSSET C, TIOLLAIS P, BRECHOT C, BERTHELOT P, FARZA H.
Chronic alcohol intoxication decreases the serum level of hepatitis B surface antigen in transgenic mice.
J Hepatol 1992; 15 : 118-24.
77. BRECHOT C, DEGOS F, LUGASSY C, THIERS V, ZAFRANI S, FRANCO D, BISMUTH H, TREPO C, BENHAMOU JP, WANDS J, ISSELBACHER K, TIOLLAIS P, BERTHELOT P.
Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen.
N Engl J Med 1985; 312 : 270-6.
78. BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM, DUHAMEL G, CALLARD P, CARNOT F, TIOLLAIS P, BERTHELOT P.
Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma in alcoholic liver disease.
N Engl J Med 1982; 306 : 1384-87.
79. FRITSCH J, PAPOZ L, BUFFET C, BRUNAUD MD, LANGUILLE O, PRODHOMME S, PELLETIER G, ETIENNE JP.
Hépatite alcoolique aigue et mort du cirrhotique.
Gastroenterol Clin Biol 1983; 7 : 955-60.
80. DE OLIVEIRA LC, BUSO AG, DE OLIVEIRA AT, ARANTES CA, BORGES LV, VALENTE SR.
Prevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1999; 41 : 69-73.
81. ROSMORDUC O, PATERLINI P, POUPON R, BRECHOT C.
Virus des hépatites et carcinome hépato-cellulaire.
Gastroenterol Clin Biol 1999; 23 : 363-75.

82. DONATO F, TAGGER A, CHIESA R, RIBERO ML, TOMASONI V, FASOLA M, GELATTI U, PORTERA G, BOFFETTA P.
Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma : a case-control study in Italy. Brescia HCC study.
Hepatology 1997; 26 : 579-84.
83. LE BAIL B, BIOULAC-SAGE P, TRAN VAN NHIEU J, ZAFRANI ES.
Approche actuelle de la carcinogénèse hépatique. De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire.
Ann Pathol 1995; 15 : 332-47.
84. FASANI P, SANGIOVANNI A, DE FAZIO C, BORZIO M ; BRUNO S, RONCHI G, DEL NINNO E, COLOMBO M.
High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors.
Hepatology 1999; 29 : 1704-7.
85. NALPAS B, POL S, THEPOT V, ZYLBERBERG H, BERTHELOT P, BRECHOT C.
ESBRA 1997 Award Lecture : relationship between excessive alcohol drinking and viral infections.
Alcohol Alcohol 1998; 33 : 202-6.
86. FISCHER D, LABAYLE D, FREMAUX A, DROUHIN F.
Réponse anticorps au vaccin anti-pneumococcique chez l'alcoolique chronique et le cirrhotique.
Gastroenterol Clin Biol 1991;15 : 771-2.
87. BRONOWICKI JP, WEBER-LARIVAILLE F, GUT JP, DOFFOEL M, VETTER D.
Comparaison de l'immunogénicité de la vaccination et de la sérovaccination contre le virus de l'hépatite B chez les cirrhotiques alcooliques.
Gastroenterol Clin Biol 1997; 21 : 848-53.
88. NALPAS B, THEPOT V, DRISS F, POL S, COUROUCE AM, SALIOU P, BERTHELOT P. Secondary immune response to hepatitis B virus vaccine in alcoholics.
Alcohol Clin Exp Res 1993; 17 : 295-8.
89. MENDENHALL C, ROSELLE GA, LYBECKER LA, MARSHALL LE, GROSSMANN CJ, MYRE SA, WEESNER RE, MORGAN DD.
Hepatitis B vaccination : response of alcoholic with and without liver injury.
Dig Dis Sci 1988; 33 : 263-9.
90. DEGOS F, DUHAMEL G, BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM, TRON F, BERTHELOT P.
Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics.
J Hepatol 1986; 2 : 402-9.
91. DEGOS F, DUHAMEL G.
Vaccination contre le virus de l'hépatite B et cirrhose alcoolique.
Gastroenterol Clin Biol 1986; 10 : 629-32.

92. VAN THIEL DH, EL-ASHMAWY L, LOVE K, GAVALER JS, STARZL TE.
Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates.
Dig Dis Sci 1992; 37 : 1245-9.
93. VAN THIEL DH, GAVALER JS.
Response to HBV vaccination in patients with severe liver disease : absence of an HLA effect.
Dig Dis Sci 1992; 37 : 1447-51.
94. ROSMAN AS, BASU P, GALVIN K, LIEBER CS.
Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients : a randomized clinical trial.
Am J Med 1997; 103 : 217-22.
95. MC MAHON BJ, WAINWRIGHT K, BULKOW L, PARKINSON AJ, LINDENBAUM M, WAINWRIGHT R, HELMINIAK C.
Response to hepatitis B vaccine in Alaska natives with chronic alcoholism compared with non-alcoholic control subjects.
Am J Med 1990; 88 : 460-4.
96. CAREY W, PIMENTEL R, WEESTVEER MK, VOGT D, BROUGHAN T.
Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients : results of a prospective trial.
Am J Gastroenterol 1990; 85 : 1590-2.
97. HORLANDER JC, BOYLE N, MANAM R, SCHENK M, HERRING S, KWO PY, LUMENG L, CHALASANI N.
Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation.
Am J Med Sci 1999; 318 : 304-7.
98. LOINAZ C, DE JUANES JR, GONZALEZ EM, LOPEZ A, LUMBRERAS C, GOMEZ R, GONZALEZ-PINTO I, JIMENEZ C, GARCIA I, FUERTA A.
Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients.
Hepatogastroenterology 1997; 44 : 235-8.
99. CHALASANI N, SMALLWOOD G, HALCOMB J, FRIED MW, BOYER TD.
Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation ?
Liver Transpl Surg 1998; 4 : 128-32.
100. STEVENS CE, ALTER HJ, TAYLOR PE, ZANG EA, HARLEY EJ, SZMUNESS W.
Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy.
N Engl J Med 1984; 311 : 496-501.
101. ROCHE B, SAMUEL D, GIGOU M, FERAY C, VIROT V, SCHMETS L, DAVID MF, ARULNADEN JL, BISMUTH A, REYNES M, BISMUTH A.
De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation.
J Hepatol 1997; 26 : 517-26.

102. VILLANUEVA C, ENRIQUEZ J, JUST J, TEIXIDO M, MENDEZ C, RODRIGO O.
Vaccination against the hepatitis B virus in alcoholics.
Med Clin (Barc) 1991; 96 : 211-14.
103. ROSA H, SILVERIO AO, PERINI RF, ARRUDA CB.
Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol.
Am J Gastroenterol 2000; 95 : 1290-93.
104. NAVASA M, FERNANDEZ J, RODES J.
Bacterial infections in liver cirrhosis ;
Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 : 616-25.
105. DESCHENES M, VILLENEUVE JP.
Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis.
Am J Gastroenterol 1999; 94 : 2193-97.
106. IBER FL.
Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection.
Am J Gastroenterol 1999; 94 : 201-3.
107. RIMOLA A, GARCIA-TSAO G, NAVASA M, PIDDOCK LJ, PLANAS R, BERNARD B, INADOMI JM.
Diagnosis , treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis : a consensus document. International Ascites Club.
J Hepatol 2000; 32 : 142-53.
108. FISCHER D, PARAF A.
L'hypergammaglobulinémie des cirrhoses.
Gastroenterol Clin Biol 1980; 4 : 474-85.
109. PARLESAC A, SCHAFER C, SCHUTZ T, BODE JC, BODE C.
Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease.
J Hepatol 2000; 32 : 742-7.
110. NANJI AA, KHETTRY U, SADRZADEH SM, YAMANAKA T.
Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2.
Am J Pathol 1993; 142 : 367-73.
111. ADACHI Y, MOORE LE , BRADFORD BU, GAO W, THURMAN RG.
Antibiotics prevent liver injury in rats following long term exposure to ethanol.
Gastroenterology 1995; 108 : 218-24.
112. VAN LEEUWEN PA, BOERMEESTER MA, HOUDIJK AP, FERWERDA CC, CUESTA MA, MEYER S, WESDORP RI.
Clinical signification of translocation.
Gut 1994; S1 : S28-34.

113.KIELIAN TL, BLECHA F.

CD14 and other recognition molecules for lipopolysaccharide : a review.
Immunopharmacology 1995; 29 : 187-205.

114.MC CLAIN CJ, BARVE S, DEACIUCI I, HILL DB.

Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease.
Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 : 248S-252S.

115.MCKEEVER U, O' MAHONY C, WHELAN CA, WEIG DG, FEIGHERY C.

Helper and suppressor T lymphocyte function in severe alcoholic liver disease.
Clin Exp Immunol 1985; 60 : 39-48.

116.ROSELLE G, MENDENHALL C, CHEDID A, MORITZ T, GARTSIDE P, THE
VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE STUDY GROUPS 119 AND 275.

Alcohol modulation of immune function : clinical and experimental data.
Alcohol clin Exp Res 1995; 19 : 551-4.

117.GIRON-GONZALES JA, ALVAREZ-MON M, MENENDEZ-CARO JL, MANZANO
L, ABREU L, YEBRA M, DURANTEZ-MARTINEZ A.

T lymphocytes from alcoholic cirrhotic patients show normal interleukine 2 production but a defective proliferative response to polyclonal mitogens.
Am J Gastroenterol 1994; 89 : 767-73.

118.SPINOZZI F, AGEA E, FIORUCCI G, GERLI R, MUSCAT C, BELIA S,
BERTOTTO A.

Ethanol induced CD3 and CD2 hyporesponsiveness of peripheral blood T lymphocytes.
Immunopharmacology and immunotoxicology 1992; 14 : 939-53.

119.SPINOZZI F, AGEA E, BASOTTI G, BELIA S, RONDONI F, BROCCUCCI L,
SOLINAS A, GERLI R, BERTOTTO A.

Ethanol-specific impairment of T lymphocyte activation is caused by transitory block in signal transduction pathways.
Gastroenterology 1993; 105: 1490-501.

120.SANTOS-PEREZ JL, DIEZ-RUIZ A, LUNA-CASADO L, SOTO-MAS JA, WACHTER
H, FUCHS D, GUITTEREZ-GEA F.

T cell activation, expression of adhesion molecules and response to ethanol in alcoholic cirrhosis.
Immunol letters 1996; 50 : 179-83.

121.DOUDS AC, LIM AG, JAZRAWI RP, FINLAYSON C, MAXWELL JD.

Serum intercellular adhesion molecules 1 in alcoholic liver disease and its relationship with histological disease severity.
J Hepitol 1997; 26 : 280-6.

122.RAJKOVIC IA, WILLIAMS R.

Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis.
Hepatology 1986; 6 : 252-62.

123.COOK RT.

Alcohol abuse, alcoholism and damage to the immune system. A review.
Alcohol Clin Exp Research 1998; 22 : 1927-42.

124.LE MOINE O, MARCHANT A, DE GROOTE D, AZAR C, GOLDMAN M AND
DEVIERE J.

Role of defective monocyte interleukine 10 release in tumor necrosis factor-alpha
overproduction in alcoholic cirrhosis.
Hepatology 1995; 22 : 1436-9.

125.HOLDSTOCK G, LESLIE B, HILL S, TANNER A, WRIGHT R.

Monocyte function in cirrhosis.
J Clin Pathol 1982; 35 :972-9.

126.SILVAIN C, PATRY C, LAUNAY P, LEHUEN A, MONTEIRO RC.

Altered expression of monocyte IgA Fc receptors is associated with defective endocytosis in
patients with alcoholic cirrhosis. Potentiel role for IFN gamma.
J Immunol 1995; 155 : 1606-18.

127.SZABO G, VERMA B, CATALANO D.

Selective inhibition of antigen-specific T lymphocyte proliferation by acute ethanol
exposure : the role of impaired monocyte antigen presentation capacity and mediator
production.
J Leukoc Biol 1993; 54 :534-44.

128.MIKSZTA JA, WALTENBAUGH C, KIM BS.

Impaired antigen presentation by splenocytes of ethanol-consuming C57 BL/6 mice.
Alcohol 1995; 12 : 265-71.

129.WALTENBAUGH C, PETRESON JD :

ethanol impairs the induction of delayed hypersensitivity in C57BL/6 mice.
Alcohol 1997; 14 : 149-53.

130.SZABO G.

Monocytes, Alcohol use and altered immunity.
Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 : 216S-219S.

131.LUNA-CASODO L, DIEZ-RUIZ A, GUTIERREZ-GEA F, SANTOS-PEREZ JL, RICO-
IRLES J, WACHTER H, FUCHS D.

Increased peripheral mononuclear cells expression of adhesion molecules in alcoholic
cirrhosis ; its relation to immune activation.
J Hepatol 1997; 27 :477-83.

132.GOMEZ F, RUIZ P, SCHREIBER AD.

Impaired function of macrophage receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis.
N Engl J Med 1994; 331 : 1122-8.

133.LASO FJ, LAPENA P, MADRUGA JI, SAN MIGUEL JF, ORFAO A, IGLESIAS MC, ALVAREZ-MON M.

Alterations in tumor necrosis factor-alpha interferon gamma, and interleukine 6 production by natural killer cell-enriched peripheral blood mononuclear cells in chronic alcoholism : relationship with liver disease and ethanol intake.

Alcohol Clin Exp Res 1997; 21 : 1226-31.

134.COHEN DA

Alcohol abuse as a possible cofactor in the progression of acquired immunodeficiency syndrom : Do Th-1 and Th-2 helper T cell substes play a role ?

In Watson RR (ed) : Alcohol, Drugs of Abuse, and Immune Functions. Boca Raton, FL, CRC Press, 1995, pp 213-228.

135.STACHOWSKI J, POLLOK M, BARTH C.

Defective antigen presentation by monocytes in ESRD patients not responding to hepatitis B vaccination : impaired HbsAg internalization and expression of ICAM-1 and HLA-DR : Ia molecules.

Mediators of inflammation 1995; 4 : 49-54.

136.STACHOWSKI J, POLLOK M, BARTH C.

Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients : association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory process in antigen presentation and recognition.

Nephrol Dial Transplant 1994; 9 : 144-52.

137.KRAMER J, STACHOWSKI J, BARTH C, VJHELYI E, TARJAN V, SRULOWICZ W, FUST G, BALDAMUS CA.

Genetic regulation of the impaired immune response to hepatitis B vaccine associated with low TCR density in end stage renal disease patients : contribution of complement C4 and factor B alleles.

Immunol Letters 1997; 59 : 13-19.

138.ZIELEN S, DEUGLER TJ, BAUSCHER P, MEUER SC.

Defective CD2 T cell pathway activation in common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 1994; 96 : 253-9.

139.ROUX M, SCHRAVEN B, ROUX A, GAMM H, MERTELSMANN R, MEUER S.

Natural inhibitors of T cell activation in Hodgkin's disease.

Blood 1991; 78 : 2365-71.

140.SCHIRREN CA, JUNG MC, ZACHOVAL R, DIEPOLDER H, HOFFMANN R.

Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions.

Clin Exp Immunol 1997; 108: 144-50.

141.BOROCHOV H, SHINITZKY M.

Vertical displacement of membrane proteins mediated by changes in microviscosity.

Proc Natl Acad Sci 1976; 73 : 4526-30.

- 142.LENAZ G.
Lipid fluidity and membrane protein dynamics.
Biosci Rep 1987; 7 : 823-37.
- 143.SHINITZKY M.
Physiology of membrane fluidity.
Boca Raton : CRC PRESS, 1984.
- 144.TARASCHI TF, ELLINGSON JS, WU A, ZIMMERMAN R, RUBIN E.
Phosphatidylinositol from ethanol-fed rats confers membrane tolerance to ethanol.
Proc Natl Acad SCI 1986; 83 : 3669-73.
145. KELLY-MURPHY S, WARING AJ, ROTTENBERG H, RUBIN E.
Effects of chronic ethanol consumption on the partition of lipophilic compounds into erythrocyte membranes.
Lab Invest 1984; 50 : 174-83.
- 146.LA DROITTE P, LAMBOEUF Y, DE SAINT BLANQUAT G.
Membrane fatty acid changes and ethanol tolerance in rat and mouse.
Life Sci 1984; 35 : 1221-9.
- 147.LIEBER CS.
Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues.
N Engl J Med 1988; 319 : 1639-50.
- 148.BEAUGE F.
Physico-chemical membrane alterations during ethanol intoxication.
Alcohol Alcohol 1991; S1 :233-9.
- 149.WOOD WG, LAHIRI S, GORKA C, ARMBRECHT J, STRONG R.
In vitro effects of ethanol on erythrocyte membrane fluidity of alcoholic patients : an electron spin resonance study.
Alcohol Clin Exp Res 1987; 11 : 332-5.
- 150.BEAUGE F, NIEL E, HISPARD E, PERROTIN R, THEPOT V, BOYNARD M, NALPAS B.
Red blood cell deformability and alcohol dependence in humans.
Alcohol Alcohol 1994; 29 : 59-63.
- 151.BENEDETTI A, BIRARELLI AM, BRUNELLI E, CURATOLA G, FERRETTI G, DEL PRETE U, JEZEQUEL AM, ORLANDI F.
Modification of lipid composition of erythrocyte membranes in chronic alcoholism.
Pharmacological Research Communications,1987; 19 : 651-62.
- 152.GILSANZ F, DIEZ E, GOMEZ-TABERA C, MARTINEZ DEL POZO A.
Chronic ethanol abuse and membrane fluidity changes in liver disease.
Drug Alcohol Depend 1992; 29 : 237-43.

- 153.SCHULLER A, SOLIS-HERRUZO J, MOSCAT J, FERNANDEZ-CHECA JC, MUNICIO AM.
The fluidity of liver plasma membranes from patients with different types of liver injury.
Hepatology 1986; 6 : 714-7.
- 154.OWEN J, BRUCKDORFER R, DAY R, McINTYRE N.
Decreased erythrocyte membrane fluidity and altered lipid composition in human liver disease.
J Lipid Res 1982; 23 : 124-131.
- 155.CLEMENS MR, SCHIED HW, DAISS W, WALLER HD.
Lipid abnormalities in plasma and red cell membranes of chronic alcoholics.
Klin Wochenschr 1986; 64 : 181-5.
- 156.COOPER R.
Abnormalities of cell-membrane fluidity in the pathogenesis of disease.
N Engl J Med 1977; 297 : 371-77.
- 157.SHIRAISHI K, MATSUZAKI S, ITAKURA M, ISHIDA H.
Abnormality in membrane fatty acid compositions of cells measured on erythrocyte in alcoholic liver disease.
Alcohol Clin Exp Res 1996; 20 : 56A-59A.
- 158.SHIRAISHI K, MATSUZAKI S, ISHIDA H, NAKAZAWA H.
Impaired erythrocyte deformability and membrane fluidity in alcoholic liver disease : participation in disturbed hepatic microcirculation.
Alcohol Alcohol 1993; 28 : 59-64.
- 159.KLAUSNER RD, BHALLA DK, DARGSTEN P, HOOVER RL, KARNOVSKY MJ.
Model for capping derived from inhibition of surface receptor capping by free fatty acids.
Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77 : 437-41.
- 160.MALHOTRA SK.
Organization, composition and biogenesis of animal cell membranes.
In : Bittar E. E. (Edit). *Membrane Structure and Function*. Vol 1.pp.1-72. New-York, Wiley-Interscience, 1980.
- 161.HERON D, SHINITZKY M, HERSHKOWITZ M, SAMUEL D.
Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membrane.
Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77 : 7463.
- 162.DAVE JR, WITORSCH RJ.
Modulation of prolactin binding sites in vitro by membrane fluidizers. Differential effects on plasma membrane and Golgi fractions of male and female liver in the rat.
Biochem Biophys Res Commun 1986; 134 : 1122-8.
- 163.PETERSON SW, ANGELICO M, MASELLA R, FOSTER K, GANDIN C, CANTAFORA A.
Altered insulin receptor processing and membrane lipid composition in erythrocytes of cirrhotic patients.
Ital J Gastroenterol 1992; 24 : 65-71.

- 164.GIMPL G, BURGER K, FAHRENHOLZ F.
Cholesterol as modulator of receptor function.
Biochemistry 1997; 36 : 10959-74.
- 165.SCHROEDER F, WOODFORD JK, KAVECANSKY J, WOOD WG, JOINER C.
Cholesterol domains in biological membranes.
Mol Membr Biol 1995; 12 : 113-9.
- 166.KAKIMOTO H, IMAI Y, KAWATA S, INADA M, ITO T, MATSUZAWA Y.
Altered lipid composition and differential changes in activities of membrane-bound enzymes of erythrocytes in hepatic cirrhosis.
Metabolism 1995; 44 : 825-32.
- 167.HOEK JB, RUBIN E.
Alcohol and membrane-associated signal transduction.
Alcohol Alcohol 1990; 25 : 143-56.
- 168.HERON D, SHINITZKY M, SAMUEL D.
Alleviation of drug withdrawal symptoms by treatment with a potent mixture of natural lipids.
European J Pharmacol 1982; 83 : 253-61.
- 169.Immunologie, DA VUITTON.
Paris: MEDSI/McGRAW-HILL, 1990-348p.
- 170.RUIZ P, GOMEZ F, SCHREIBER A.
Impaired function of macrophage Fc gamma receptors in end-stage renal disease.
N Engl J Med 1990; 322 : 717-22.
- 171.MORLAND H, JOHNSEN J, BJORNEBOE A, BJORNEBOE GE, DREVON CA, MORLAND J, MORLAND B.
Reduced IgG Fc-receptor mediated phagocytosis in human monocytes isolated from alcoholics.
Alcohol Clin Exp Res 1988; 12 : 755-9.
- 172.MORLAND B, MORLAND H.
Differents effects of ethanol on particle phagocytosis via different receptors in human monocyte.
APMIS 1989; 97 : 853-7.
- 173.MORLAND B, MORLAND H.
The interaction of ethanol with human monocyte IgG-Fc receptors, characterized by monoclonal antibodies raised against two distinct receptor subpopulations.
Scand J Immunol 1989; 29 : 573-77.
- 174.NILSSON E, HALLDEN G, MAGNUSSON KE, HED J, PALMBLAD J.
In vitro effects of ethanol on polymorphonuclear leukocyte membrane receptor expression and mobility.
Biochem Pharmacol 1996; 51 : 225-31.

175.NILSSON E, LINDSTROM P, PATARROYS M, RINGERTZ B, LERNER R, RINCON J, PALMBLAD J.

Ethanol impairs certain aspects of neutrophil adhesion in vitro : comparisons with inhibition of expression of the CD18 antigen.

J Infect Dis 1991; 163 : 591-7.

176.CEZARD, Odile.

Etude des facteurs influençant la réponse à la vaccination contre le virus de l'hépatite B dans la cirrhose alcoolique-124p.

Th Méd.: Nancy I : 1997.

177.MAHONEY EM, SCOTT WA, LANDSBERGER F, HAMILL AL, COHN ZA.

Influence of fatty acyl substitution on the composition and function of macrophage membranes.

J Biol Chem 1980; 255 : 4910-17.

178.MAHONEY EM, HAMILL AL, SCOTT WA, COHN ZA.

Response of endocytosis to altered fatty acyl composition of macrophage phospholipids.

Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74 : 4895-9.

179.ESFAHANI M, SURBO L, LUND-KATZ S, DE PACE DM, MANIGLIA R, ALEXANDER JK, PHILIPS MC.

Effects of cholesterol and lipoproteins on endocytosis by a monocyte-like cell line.

Bioch Bioph Act 1986; 889 : 287-300.

180.CALDER PC, BOND JA, HARVEY DJ, GORDON S, NEWSHOLME EA.

Uptake and incorporation of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis.

Biochem J 1990; 269 : 807-14.

181.DABROWSKI MP, PEEL WE, THOMSON AE.

Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function.

Eur J Immunol 1980; 10 : 821-7.

182.BODNAR A, JENEI A, BENE L, DAMJANOVICH S, MATKO J.

Modification of membrane cholesterol level affects expression and clustering of class I HLA molecules at the surface of JY human lymphoblasts.

Immunology Letters 1996; 54 : 221-6.

183. ESFAHANI M, BIGLER R, ALFIERI J, LUND-KATZ S, BAUM J, SCERBO L.

Cholesterol regulates the cell surface expression of glycopospholipid anchored CD14 antigene on human monocytes.

Biochem Biophys Acta 1993; 1149 : 217-23.

184. MOUSSA M, TKACZUK J, RAGAB J, GARCIA J, GHISOLFI J, THOUVENOT JP.

Relationship between the fatty acid composition of rat lymphocytes and immune functions.

Br J Nutr 2000; 83 : 327-33.

- 185.DE PABLO MA, ALVAREZ DE CIENFUEGOS G.
Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions.
Immunology and Cell Biology 2000; 78 : 31-9.
- 186.KYOIZUMI S, KANNAGI R, MASUDA T.
Membrane expression of Fc-receptors in cultured leukemic cell lines. Induction of Fc-receptor in undifferentiated types of cells after passive modulation of lipid viscosity.
J Immunol 1981; 127 : 2252-6.
- 187.SANTOS JI.
Nutrition, infection and immunocompetence.
Infect Dis Clin N Am 1994; 8 : 243-67.
- 188.FRANCO D, BELGHITI J, CORTESSE A, BOUCQUEY BM, CHARRA M, LACAINE F, BISMUTH H.
Nutrition et immunité du cirrhotique alcoolique.
Gastroenterol Clin Biol 1981; 5 : 839-46.
- 189.Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis.
Nutritional status in cirrhosis.
J Hepatol 1994; 21 : 317-25.
- 190.RIGAUD D.
Nutrition et cirrhose.
Act Med Int- Gastroentérologie 1997; 10 : 323-31.
- 191.CAREGARO L, ALBERINO F, GATTA A.
Etat nutritionnel des patients avec maladie du foie : épidémiologie et pronostic.
Nutr Clin Metabol 1999; 13 : 232-40.
- 192.MORGAN MY, MADDEN AM.
Aspects nutritionnels des hépatopathies chroniques stables.
Nutr Clin Metabol 1999; 13 : 246-54.
- 193.MERLI M, RIGIO O, DALLY L.
Does malnutrition affect survival in cirrhosis ?
Hepatology 1996; 23 : 1041-6.
- 194.RODRIGUEZ-MORENO F, GONZALEZ-REIMERS E, SANTOLARIA-FERNANDEZ F, GALINDO-MARTIN L, HERNANDEZ-TORRES O, BATISTA-LOPEZ N, MOLINA-PEREZ.
Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease.
Alcohol 1997; 14 : 39-44.
- 195.LOOK MP, REICHEL C, VON FALKENHAUSEN M, HAHN C, STOCKINGER K, VON BERGMANN K, RAO GS, SPENGLER U, SAUERBRUCH T.
Vitamine E status in patients with liver cirrhosis : normal or deficient ?
Metabolism 1999 ; 48 (1) :86-91.

196. SEZER S, OZDEMIR FN, GUZ G, ARAT Z, COLAK T, SENGUL S, TURAN M, HABERAL A, ERDAL R.
Factors influencing to hepatitis B virus vaccination in haemodialysis patients.
Transplant Proc 2000; 32 : 607-8.
197. FERNANDEZ E, BETRIU MA, GOMEZ R, MONTOLIU J.
Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients : influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality.
Nephrol Dial Transplant 1996; 11 : 1559-63.
198. HIRSCH S, DE LA MAZA P, GATTAS V, BARRERA G, PETERMANN M, GOTTELAND M, MUNOZ C, LOPEZ M, BUNOUT D.
Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses.
J Am Coll Nutrition 1999; 18 : 434-41.
199. ROCCHI E, BORELLA P, BORGHİ A, PAOLILLO F, PRADELLI M, FARINA F, CASALGRANDI G.
Zinc and magnesium in liver cirrhosis.
Eur J Clin Invest 1994; 24 : 149-55.
200. EXTREMERA G, MARTIN M, MARTINEZ R, HINOJOSA C, RUIZ D, MORENO R.
Zinc and liver cirrhosis.
Acta Gastroenterol Belg 1990; 53 : 292-8.
201. BADULICI S, CHIRULESCU Z, CHIRILA P, CHIRILA M, ROSCA A.
Treatment with zincum metallicum CH5 in patients with liver cirrhosis. Preliminary study.
Rom J Intern Med 1994; 32 : 215-9.
202. RINK L, KIRCHNER H.
Zinc-altered immune function and cytokine production.
J Nutr 2000; 130 : 1407S-11S.
203. WELLINGHAUSEN N, RINK L.
The significance of zinc for leukocyte biology.
J Leukoc Biol 1998; 64 : 571-7.
204. SHANKAR AH, PRASAD AS.
Zinc and immune function : the biological base of altered resistance to infection.
Am J Clin Nutr 1998; 68 : 447 S-63S.
205. VEGA ROBLED0 GB, GUINZBERG AL, RAMOS GARCIA C, ORTIZ L.
Patients with hepatic cirrhosis : altered lymphocyte response to mitogens and its relation with plasmatic zinc, albumine, and transferrin.
Arch Med Res 1994; 25 : 5-9.
206. PRASAD AS, MEFTAH S, ABDALLAH J, KAPLAN J, BREWER GJ, BACH JF, DARDENNE M.
Serum thymulin in human zinc deficiency.
J Clin Invest 1988; 82 : 1202-10.

207. RIPA S, RIPA R.
Zinc and immune function.
Minerva Med 1995; 86 : 315-8.
208. BRODERSEN HP, HOLTKAMP W, LARBIG D, BECKERS B, THIERY J, LAUTENSCHLAGER J, PROBST HJ, ROPERTZ S, YAVARI A.
Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic haemodialysis patients : a multicentre study.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10 : 1780.
209. MIGNECO G, TRIPI S, NAVETTA A, LA FERLA A, VACCARO F.
Serum zinc concentration and antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients.
Minerva Med 1990; 81 : 19-21.
210. O'DELL BL.
Role of zinc in plasma membrane function.
J Nutr 2000; 130 : 1432S-1436S.
211. TIETGE UJ, BOKER KH, BAHR MJ, WEINBERG S, PICHLMAYR R, SCHMIDT HH, MANNS MP.
Lipids parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation.
Hepatogastroenterology 1998; 45 : 2255-60.
212. SASSO GF, CECCANTI M, NARDI E, VALICENTI G, SAVINA MA, STELLA N, ZACCO F.
Lecithin: cholesterol-acyltransferase (LCAT) activity in alcoholic liver disease.
Panminerva Med 1989; 31 : 30-3.
213. CLAMP AG, LADHA S, CLARK DC, GRIMBLE RF, LUND EK.
The influence of dietary lipids on the composition and membrane fluidity of rat hepatocyte plasma membrane.
Lipids 1997; 32: 179-84.
214. ISMAILI A, MEDDINGS JB, RATNAM S, SHERMAN PM.
Modulation of host cell membrane fluidity: a novel mechanism for preventing bacterial adhesion.
Am J Physiol 1999; G201-8.
215. LLOVET J, RODRIGUEZ-IGLESIAS P, MOITINHO E, PLANAS R, BATALLER R, NAVASA M, MENACHO M, PARDO A, CASTELLS A, CABRE E, ARROYO V, GASSULL MA, RODES J.
Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination.
J Hepatol 1997; 26: 88-95.

216. PARLESAK A, SCHAFER C, SCHUTZ T, BODE C, BODE C.
Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease.
J Hepatol 2000; 32: 742-7.

	Sexe	Age	Child -Pugh	Sélénium	Zinc	Albumine	Pré- albumine	VIT E	VIT A	VIT C	Cuivre	Cholestérol	Transferrine	TMA monocyte	DPH monocyte	Tri -glycérides	Alcool	TQ	Bilirubine	HDL	LDL	TMA GR	DPH GR	TITRE	Réponse HBs
1	F	54	5	82	0,68	33,5	0,13	15,7	207	5,2	0,99	2,08		0,290	0,223	1,48	1	70	5	0,60	0,60	0,272	0,245	0	NR
2	H	48	5	58	0,8	38	0,13	14	513	14,6	1,3	2,15		0,298	0,24	1,31	2	82	11					20	R
3	H	47	5	43	0,68	44,0	0,15	12	324	4,3	0,94	1,9	3,04	0,289	0,225	2,37	2	84	5					266	R
4	F	55	5	54	0,54	28,0	0,09	8,1	202	4,8	0,78	1,38		0,305	0,247	1,13	1	74	5	0,96	0,19	0,273	0,245	15	R
5	H	33	6	30		30	0,07	1,6	30	5,2		0,64		0,295	0,224	0,35	1	71	8			0,275	0,255	0	NR
6	F	40	6	60	0,66	43,4	0,15	17	748	15,3	1,16	1,82	3,65	0,277	0,238	1,23	2	100	5					50	R
7	F	46	6	75	0,91	32,0	0,24	8,6	542	7,1	1,5	1,67		0,299	0,237	0,79	2	100	3					10	R
8	F	50	7	70	0,56	36,0	0,12	12	853	2,8	0,98	1,33	1,99			1,73	1	50	40					0	NR
9	F	67	7	56		23,2	0,1	7,5	243	6,4	1,02	1,13		0,296	0,225	0,81	2	65	17	0,25	0,70	0,282	0,255	0	NR
10	H	66	7	46	0,66	26	0,11	5,8	160	2,9	1,15	0,92		0,290	0,238	0,59	1	69	8	0,32	0,48	0,276	0,248	17	R
11	F	52	9	29	0,41	29,5	0,08	7,7	116	4,7	1,19	1,55		0,290	0,235	0,79	1	52	20	0,28	1,11	0,281	0,252	0	NR
12	H	60	7	62	0,52	18,2	0,07	16,4	611	6,5	1,55	0,55		0,255	0,194	0,11	1	65	16					0	NR
13	H	50	7	51	0,55	22	0,08	21,4	760	4,7	1,42	1,81	3,14	0,297	0,229	0,95	2	56	17					0	NR
14	H	51	7	73	0,58	33	0,07	14,6	552	2,2	1,29	0,97		0,276	0,193	0,45	2	64	9					0	NR
15	F	45	7	52	0,55	29,8	0,18	9,8	357	1	0,86	1,88		0,292	0,219	0,78	1	56	15					13	R
16	H	52	7	75	0,48	25,0	0,08	11,2	292	2,2	1,34	1,35	3,28	0,298	0,237	0,63	1	63	8					1000	R
17	H	56	8	34	0,59	22	0,18	13,4	1233	4,2	1,88	1,39	2,09	0,305	0,226	1,2	2	68	6					6	NR
18	H	49	8	61	0,63	30,4	0,15	9,1	340	13,4	1,1	1,15	1,89			0,5	1	61	33					0	NR
19	F	43	8	45	0,5	26,8	0,07	10,9	40	17	0,72	2,07		0,291	0,218	0,59	2	49	42			0,275	0,253	0	NR
20	H	43	8	65	0,62	26,5	0,06	12,7	1522	16,9	1,19	1,83	1,68	0,29	0,227	0,91	2	74	16					0	NR
21	H	36	9	29	0,45	33,9	0,07	8,8	74	2,4	0,78	1,19		0,293	0,237	0,71	2	37	20	0,79	0,25	0,279	0,258	224	R
22	H	48	9	56	0,56	25	0,08	15,6	201	15,2	1,14	1,56		0,291	0,221	0,72	2	74	9	0,55	0,86	0,271	0,241	0	NR
23	H	42	9	38	0,52	22,8	0,09	8,8	262	6,4	1,30	1,41	3,26			0,98	2	63	12					50	R
24	H	40	9	67	0,84	31,4	0,07	14,3	469	18,5	1,98	1,61		0,296	0,234	0,38	1	94	27					104	R
25	H	52	9	43	0,44	28	0,07	7,7	100	2,2	0,77	1,12		0,293	0,226	0,4	1	45	27	0,56	0,48	0,282	0,254	0	NR
26	H	53	9	43	0,45	24	0,08	4,5	180	7,3	0,92	0,99	1,2			1,06	1	72	27	0,29	0,48	0,294	0,238	0	NR
27	F	54	9	53	0,43	17,0	0,07	7,6	60	9,6	0,6	1		0,31	0,24	0,44	2	40	12	0,38	0,52	0,279	0,248	0	NR
28	H	51	9	43	0,48	20,0	0,09	9,2	30	2,6	0,82	0,95		0,297	0,221	0,64	2	63	7	0,33	0,49	0,274	0,245	0	NR
29	H	53	11	48	0,31	23	0,07	6,1	40		1,23	0,58		0,277	0,223	0,48	1	54	28	0,10	0,38	0,276	0,251	0	NR
30	F	48	12	43	0,31	20	0,07	8,9	30	3,1	0,92	0,61		0,297	0,208	0,74	1	44	27	0,07	0,39	0,28	0,255	0	NR
31	H	62	12	61	0,45	21,0	0,08	4,8	119	12,1		0,39	1,03	0,303	0,24	0,35	1	51	59	0,08	0,24	0,276	0,255		
32	H	57	5	58	0,63	32,0	0,08	10,6	172	4,3	0,97	2,08	1,85	0,295	0,225	1,15	2	66	7	0,58	1,27	0,27	0,247	0	NR
33	H	44	7	44	0,67	35,5	0,11	7,1	314	3,9	1,1	1,55	3,18	0,288	0,219	1	2	76	9					100	R
34	H	50	10	54	0,41	23,1	0,07	6,9	115	6,5	0,71	1,01	1,18	0,295	0,224	0,52	1	62	57	0,35	0,55	0,282	0,255	0	NR
35	F	52	5	53	0,83	38,6	0,07	10,1	96	18,7	1,1	1,41	2,23	0,290	0,215	0,53	2	58	16	0,59	0,71	0,27	0,246	13	R
36	H	51	5	79		44,8	0,17	11,6	292	1,7	1,26	1,79		0,288	0,22	1,97	2	77	5	0,28	1,11	0,278	0,249	14	R
37	F	48	6	61	0,54	33	0,07					4,34	1,85	0,278	0,233	1,64	2	73	15	0,69	3,32	0,268	0,255	0	NR
38	H	56	6	52	0,75	39	0,08	9,5	494	3,2	1,52	1,64	1,99	0,292	0,233	1,43	1	87	9	0,29	1,06	0,267	0,246	0	NR
39	H	49	7	57	0,82	33,0	0,09	7,7	174	2,7	0,98	1,15		0,318	0,257	0,93	1	53	14	0,45	0,4	0,265	0,24		
40	H	42	6			32,0						1,23		0,284	0,236	1,04	2	73	13	0,37	0,65	0,266	0,251	0	NR
41	H	56	9	53	0,6	32	0,08	7,9	252	7,7	1,34	0,73		0,300	0,225	0,9	2	60	21	0,21	0,34	0,268	0,244		
42	H	63	8	47	0,45	31	0,07	3,7	39	7,1	0,85	1,11	1,64	0,289	0,24	0,73	1	80	6	0,33	0,63	0,269	0,243		
43	H	45	5	60	0,58	35,0		8,6	545	0,8	1	1,99				1,24	2	63	8	0,18	1,56	0,263	0,239		



VU

NANCY, le **18 JUILLET 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

M le Professeur **M.A. BIGARD**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **25 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

NOM et PRENOM : SUNYACH BARRAUD Hélène

SUJET DE LA THESE : Influence de la fluidité des membranes monocytaires dans la réponse à la vaccination contre l'hépatite B chez les cirrhotiques alcooliques.

RESUME :

Après un rappel sur la vaccination contre l'hépatite B dans la population générale et une mise au point sur la fluidité des membranes cellulaires, l'auteur s'est intéressé à la mauvaise réponse vaccinale observée chez les patients présentant une cirrhose éthylique. Outre la restriction HLA, la réponse au vaccin contre l'hépatite B des patients cirrhotiques pourrait faire intervenir un mécanisme impliquant les différents acteurs de la réaction immunitaire, et particulièrement les monocytes. La fluidité des membranes cellulaires influence l'expression des récepteurs membranaires, la liaison de leur ligand. Une présentation inadéquate de l'antigène HBs, par le biais de perturbation de la fluidité membranaire, pourrait expliquer en partie l'altération de la réponse vaccinale.

L'étude de la réponse à la vaccination contre l'hépatite B de 44 patients cirrhotiques alcooliques a été réalisée, ainsi qu'une mesure par polarisation de fluorescence de la fluidité de leurs membranes monocytaires et érythrocytaires. Le taux de séroconversion était de 37%; il semblait lié à des paramètres nutritionnels et à la sévérité de la maladie hépatique. La fluidité membranaire profonde des monocytes apparaissait significativement augmentée chez les non-répondeurs au vaccin par rapport aux répondeurs, alors que la fluidité membranaire superficielle des monocytes et celle des érythrocytes (superficielle et profonde) étaient semblables dans les deux groupes.

Cette étude confirme la médiocre réponse à la vaccination contre l'hépatite des cirrhotiques alcooliques, qui pourrait être en partie liée à des variations de la fluidité membranaire profonde des monocytes, influençant l'expression de certains récepteurs membranaires et responsables d'une mauvaise présentation de l'antigène HBs aux cellules T.

TITRE EN ANGLAIS : Influence of monocyte membrane fluidity on response to hepatitis B vaccination in alcoholic cirrhotics

THESE: MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS : Vaccination contre l'hépatite B- Cirrhose alcoolique- Fluidité membranaire.

JURY : Président : Monsieur le Professeur MA. BIGARD
Juges : Monsieur le Professeur T. LECOMPTE
Monsieur le Professeur JP. BRONOWICKI
Madame M. DONNER, Directeur de recherche

Faculté de médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex