

Hépatite C

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux



Vj ku'r ci g'kpvgpvkqpcmf 'lghv'dre pm

Vj k'ŕ ci g'kpvkqpcmf 'lgh'dæpm

HÉPATITE C

Éditions E.D.K.
10, villa d'Orléans
75014 PARIS
Tél. : 01 53 91 06 06
www.edk.fr

© Éditions E.D.K., Paris, 2004
ISBN : 2-84254-096-4

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français du Copyright, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

HÉPATITE C

Jean-Michel PAWLOTSKY
Daniel DHUMEAUX



Vj k' r ci g' l p v g p v k q p c m (' i g h ' d n e p m

Liste des auteurs

Sofia Abecassis, Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13, France
sofia.abecassis@free.fr

Tarik Asselah, Service d'Hépatologie, Inserm U.481 et Centre de Recherche Claude Bernard sur les Hépatites Virales, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy Cedex, France

Pierre Bedossa, Service d'Anatomie Pathologique, CNRS FRE 2443, Université Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France
pbedossa@teaser.fr

Yves Benhamou, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France
ybenhamou@teaser.fr

Nathalie Boyer, Service d'Hépatologie, Inserm U.481 et Centre de Recherche Claude Bernard sur les Hépatites Virales, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy Cedex, France

Laurent Castéra, Service d'Hépatogastroentérologie, USN, Hôpital Haut-Lévêque, avenue Magellan, 33604 Pessac Cedex, France
laurent.castera@chu-bordeaux.fr

Olivier Chosidow, Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13, France

Pascal Cohen, Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Université Paris V, 75679 Paris Cedex 14 et UPRES 3409, Hôpital Avicenne, Université Paris-Nord, 93009 Bobigny Cedex, France
pascal.cohen@cch.ap-hop-paris.fr

Aymery Constant, Laboratoire de Psychologie de la Santé EA 3662, Université Victor-Segalen Bordeaux-2, 33076 Bordeaux Cedex, France et Inserm U.394, rue Camille-Saint-Saens, 33077 Bordeaux Cedex, France

Patrice Couzigou, Service d'Hépatogastroentérologie, USN, Hôpital Haut-Lévêque, avenue Magellan, 33604 Pessac Cedex, France
patrice.couzigou@chu-bordeaux.fr

Bernard Cribier, Clinique Dermatologique, Hôpitaux Universitaires, 67091 Strasbourg Cedex, France

Daniel Dhumeaux, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Inserm U.635, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
daniel.dhumeaux@hmn.ap-hop-paris.fr

Laetitia Fartoux-Heymann, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France
laetitia.fartoux@sat.ap-hop-paris.fr

Bernard Filoche, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Philibert, 59462 Lomme Cedex, France
filoche.bernard@ghicl.net

Hélène Fontaine, Unité d'Hépatologie et Inserm U.370, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Loïc Guillevin, Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Université Paris V, 75679 Paris Cedex 14 et UPRES 3409, Hôpital Avicenne, Université Paris-Nord, 93009 Bobigny Cedex, France

Chantal Henry, Service de Psychiatrie, Hôpital Charles-Perrens, 33076 Bordeaux Cedex, France

Christophe Hézode, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Inserm U.635, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
christophe.hezode@hmn.ap-hop-paris.fr

Marie-Noëlle Hilleret, Département d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France et Inserm U.548, CEA-G/DRDC, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 09, France

Geneviève Inchauspé, Unité Mixte CNRS-BioMérieux, UMR 2142, École Normale Supérieure, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France

Évelyne Jouvin-Marche, Inserm U.548, CEA-G/DRDC, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 09, France

Pascal Lebray, Unité d'Hépatologie et Inserm U.370, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Vincent Leroy, Département d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France et Inserm U.548, CEA-G/DRDC, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 09, France
Vleroy@chu-grenoble.fr

Ariane Mallat, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
ariane.mallat@hmn.ap-hop-paris.fr

Patrick Marcellin, Service d'Hépatologie, Inserm U.481 et Centre de Recherche Claude Bernard sur les Hépatites Virales, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy Cedex, France
marcellin@bichat.inserm.fr

Perrine Martin, Unité mixte CNRS-BioMérieux, UMR 2142, École Normale Supérieure, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France
perrine.martin@ens-lyon.fr

Philippe Mathurin, Service d'Hépatogastroentérologie, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex, France
p-mathurin@chru-lille.fr

Marianne Maynard, Inserm U.271, 151, cours Albert-Thomas, 69003 Lyon, France et Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02, France

Francesco Negro, Divisions de Gastroentérologie, d'Hépatologie et de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève, 24, rue Micheli-Du-Crest, 1211 Genève 14, Suisse
francesco.negro@sim.hcuge.ch

Jean-Michel Pawlotsky, Laboratoire de Virologie, Inserm U.635, Université Paris XII, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
jean-michel.pawlotsky@hmn.ap-hop-paris.fr

Stanislas Pol, Unité d'Hépatologie et Inserm U.370, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France
stanislas.pol@nck.ap-hop-paris.fr

Françoise Roudot-Thoraval, Service de Santé Publique, Hôpital Henri-Mondor, Université Paris XII, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
francoise.roudot-thoraval@hmn.ap-hop-paris.fr

Didier Samuel, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul-Brousse, 14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif Cedex, France
didier.samuel@pbr.ap-hop-paris.fr

Lawrence Serfaty, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France
lawrence.serfaty@sat.ap-hop-paris.fr

Étienne Sokal, Service de Pédiatrie Générale, Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate n° 10, 1200 Bruxelles, Belgique
sokal@pedi.ucl.ac.be

Christian Trépo, Inserm U.271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03, France et Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02, France
christian.trepo@chu-lyon.fr

Jean-Claude Trinchet, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean-Verdier et UPRES EA 3409 (UFR SMBH-Université Paris XIII), 93143 Bondy Cedex, France
jean-claude.trinchet@jvr.ap-hop-paris.fr

Anaïs Vallet-Pichard, Unité d'Hépatologie et Inserm U.370, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Élie Serge Zafrani, Département de Pathologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
elie-serge.zafrani@hmn.ap-hop-paris.fr

Jean-Pierre Zarski, Département d'Hépatogastroentérologie et Inserm U.548, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France
JPZarski@chu-grenoble.fr

Fabien Zoulim, Inserm U.271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03, et Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02, France
zoulim@lyon.inserm.fr

Sommaire

Préface

JAY H. HOOFNAGLE	XXV
------------------------	-----

Avant-propos

JEAN-MICHEL PAWLITSKY, DANIEL DHUMEAUX	XXIX
----------------------------------------------	------

1. Le virus de l'hépatite C	1
JEAN-MICHEL PAWLITSKY	
• Structure des particules virales.....	1
• Structure du génome.....	2
La région 5' non codante.....	2
Le cadre de lecture ouvert.....	3
La région 3' non codante.....	3
• Cycle cellulaire et réplication.....	5
Fixation au récepteur, internalisation et étapes précoces du cycle	5
Synthèse des protéines virales.....	6
Réplication.....	8
Assemblage et excrétion des virions.....	8
• Structure et fonction des protéines virales.....	8
Protéine de capsid	8
Protéine F	9
Glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2.....	9
Protéine p7	10
Protéine NS2	11
Protéines NS3 et NS4A	11
Protéine NS4B.....	12
Protéine NS5A	13
Protéine NS5B.....	13
• Conclusion.....	14
2. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C	19
JEAN-MICHEL PAWLITSKY	
• Bases moléculaires de la variabilité génétique du virus de l'hépatite C (VHC).....	19
Réplication et variabilité génétique du VHC.....	19
Émergence et diversification des génotypes du VHC	20
Distribution en quasi-espèces des génomes du VHC.....	22
• Implications épidémiologiques et cliniques des génotypes du VHC.....	23
Distribution mondiale des génotypes du VHC	23

Signification clinique des géotypes du VHC.....	24
<i>Présentation et pronostic de l'infection</i>	24
<i>Diagnostic virologique</i>	24
<i>Réponse virologique aux traitements fondés sur l'interféron α</i>	25
<i>Développement vaccinal</i>	25
• Implications physiopathologiques et cliniques de la distribution en quasi-espèces du VHC.....	25
Transmission du VHC.....	25
Persistance de l'infection.....	26
Pathogénie de la maladie hépatique.....	26
<i>Compartimentation et tropisme cellulaire des variants</i>	26
<i>Évolution de la maladie hépatique et manifestations extra-hépatiques</i>	27
<i>Traitements fondés sur l'interféron α</i>	27
<i>Récidive de l'infection après transplantation hépatique</i>	28
• Conclusion.....	28
3. Modèles d'étude du virus de l'hépatite C	35
FABIEN ZOULIM	
• Expression des protéines virales <i>in vitro</i>	35
• Modèles d'études de la réplication virale en culture cellulaire.....	36
Les modèles d'infection <i>in vitro</i>	36
Les réplicons VHC.....	37
• Modèles animaux d'infection par le VHC.....	39
Le modèle d'infection du chimpanzé.....	39
Le modèle d'infection du tupaïa.....	39
Le modèle des souris transgéniques.....	40
Le modèle des souris humanisées.....	40
• Modèles d'étude reposant sur les virus apparentés.....	41
Le modèle du virus GBV-B.....	41
Le modèle du virus de la diarrhée virale bovine (BVDV).....	42
Le modèle du poliovirus.....	43
• Conclusions - perspectives.....	43
4. Épidémiologie de l'hépatite C	49
FRANÇOISE ROUDOT-THORAVAL	
• Incidence et prévalence de l'infection virale C.....	49
• Facteurs de risque d'infection par le VHC.....	51
Transfusion de produits sanguins et dérivés.....	51
Usage de drogues par voie veineuse.....	52
Transmission nosocomiale ou iatrogène.....	53
Autres modes de transmission.....	55
<i>Exposition professionnelle</i>	55
<i>Transmission familiale</i>	55

Co-infections VHC-VIH.....	56
Modes de transmission non encore identifiés.....	56
Modes de transmission de l'hépatite C en 2004.....	57
Relation entre la source présumée de l'infection et le génotype du VHC.....	57
• Évolution de l'épidémiologie des infections liées au VHC.....	59
• Incidence actuelle de l'infection par le VHC en France.....	61
• Perspectives.....	61
• Prévention de l'hépatite C.....	63
• Conclusion.....	64
5. Histoire naturelle de l'hépatite C.....	69
PATRICK MARCELLIN, TARIK ASSELAH, NATHALIE BOYER	
• Hépatite aiguë.....	70
• Hépatite chronique.....	72
Hépatite chronique C avec transaminases normales.....	72
Hépatite chronique C minime.....	74
Hépatite chronique C modérée ou sévère.....	76
• Cirrhose et carcinome hépatocellulaire.....	78
• Facteurs de progression de la fibrose.....	80
Limites des études sur la progression de la fibrose.....	80
Taux de progression de la fibrose.....	81
<i>Estimation à partir d'études transversales</i>	81
<i>Estimation à partir d'études longitudinales</i>	83
Facteurs associés à la progression de la fibrose.....	84
Âge.....	84
<i>Sexe masculin</i>	85
<i>Alcool</i>	85
<i>Statut immunitaire</i>	85
<i>Facteurs viraux</i>	87
<i>Stéatose</i>	87
<i>Autres facteurs associés à la fibrose</i>	88
• Facteurs prédictifs de progression de la fibrose.....	88
Transaminases.....	89
Marqueurs sériques de fibrose.....	89
Activité histologique sur la première biopsie hépatique.....	90
Fibrose sur la première biopsie hépatique.....	90
• Conclusion.....	91
6. Mécanismes de la persistance du virus de l'hépatite C.....	95
FRANCESCO NEGRO	
• Contournement de la réponse immune.....	96
Immunité humorale.....	96
Immunité cellulaire.....	98

<i>Rôle des lymphocytes T CD8+ dans l'infection virale C aiguë et contournement de la réponse cellulaire CD8.....</i>	98
<i>Rôle des lymphocytes T CD4+ dans l'infection virale C aiguë et contournement de la réponse cellulaire CD4.....</i>	100
• Interaction avec la présentation antigénique.....	100
• Interaction avec la réponse innée : le cas de l'interféron α	101
• Interaction avec l'apoptose.....	102
• Infection des cellules du système immunitaire et des cellules immunologiquement privilégiées.....	104
Cellules du système immunitaire.....	104
Cellules immunologiquement privilégiées	105
• Induction d'une tolérance immunitaire	105
7. Immunopathogénie de l'hépatite chronique C	109
VINCENT LEROY, ÉVELYNE JOUVIN-MARCHE	
• Caractéristiques immunologiques du foie normal	109
Populations lymphocytaires intra-hépatiques	109
Fonctions immunitaires du foie.....	111
• Réponse immunitaire antivirale C	112
Réponse innée	112
<i>Sécrétion d'IFNα/β.....</i>	112
<i>Cellules de l'immunité innée</i>	113
Réponse adaptative	113
<i>Réponse humorale.....</i>	113
<i>Réponse cellulaire.....</i>	114
• Mécanismes des lésions hépatiques	116
Arguments contre un effet cytopathogène du VHC	116
Rôle pathogène des lymphocytes T intra-hépatiques.....	116
Recrutement des lymphocytes T intra-hépatiques	118
• Contrôle de la réplication virale.....	122
• Variabilité de l'histoire naturelle.....	123
• Conclusion.....	124
8. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C	129
PIERRE BEDOSSA	
• Définitions et principaux concepts.....	129
• Fibrogenèse : les cellules étoilées du foie et leur activation.....	132
• Mécanisme d'activation des cellules étoilées du foie au cours de l'hépatite C.....	134
• La fibrose au cours de l'hépatite C.....	136
Les lésions nécrotico-inflammatoires	136
La fibrose elle-même	137
La stéatose.....	137
Le fer	137

• Régression de la fibrose et de la cirrhose virale C : réalité et mécanisme ..	138
• Conclusion.....	139
9. Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests	143
JEAN-MICHEL PAWLITSKY	
• Marqueurs du VHC	143
Génotype	143
ARN du VHC	144
Antigène de capsid du VHC.....	144
Anticorps anti-VHC	144
• Tests virologiques	144
Détection des anticorps anti-VHC.....	144
Détermination du génotype.....	146
Détection qualitative de l'ARN du VHC.....	147
Quantification de l'ARN du VHC	148
Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC.....	149
• Utilisation pratique des tests	149
Diagnostic de l'hépatite aiguë C	149
Diagnostic de l'hépatite chronique C	150
Diagnostic de l'infection après un accident d'exposition au sang.....	150
Diagnostic de la transmission mère-enfant	151
• Pronostic.....	151
• Traitement de l'hépatite chronique C.....	151
Décision thérapeutique.....	151
Suivi thérapeutique	152
• Traitement de l'hépatite aiguë C.....	154
• Suivi virologique des malades non traités	154
• Conclusion.....	154
10. Aspects histologiques de l'hépatite C	159
ÉLIE SERGE ZAFRANI	
• Lésions histologiques de l'hépatite virale C	160
Hépatite aiguë virale C	160
Hépatite chronique virale C.....	160
<i>Diagnostic de l'hépatite chronique</i>	163
<i>Arguments histologiques en faveur de l'étiologie virale C</i>	164
<i>Lésions histologiques, génotype et mode de transmission du virus</i>	166
<i>Diagnostic différentiel histologique</i>	166
Détection du virus de l'hépatite C dans le foie	167
• Scores de gravité de l'hépatite chronique virale C.....	167
Critères histologiques pris en compte	168
Différents scores : Knodell, METAVIR, Ishak.....	168

• Facteurs pronostiques et surveillance histologique.....	170
Histoire naturelle, maladies associées et facteurs histologiques pronostiques.....	171
Complications à long terme de l'infection virale C : cirrhose, carcinome hépatocellulaire, lymphome	171
<i>Cirrhose</i>	171
<i>Carcinome hépatocellulaire</i>	171
<i>Lymphome</i>	172
• Cas particuliers.....	173
Hépatite chronique virale C avec transaminases normales.....	173
Hépatite chronique virale C et manifestations auto-immunes	173
Hépatite chronique virale C et transplantation hépatique.....	173
Hépatite chronique virale C et néphropathie terminale	174
Hépatite chronique virale C de l'enfant	174
• Conclusion.....	174
11. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique	179
ARIANE MALLAT, DANIEL DHUMEAUX	
• Limites de la biopsie hépatique.....	180
• Le développement des marqueurs sanguins non invasifs.....	181
• Marqueurs dérivés de composants matriciels	182
• Marqueurs indépendants des composants matriciels	182
• Scores de fibrose.....	183
12. Traitement de l'hépatite aiguë C.....	191
CHRISTOPHE HÉZODE, JEAN-MICHEL PAWLOTSKY, DANIEL DHUMEAUX	
• Sémiologie de l'hépatite aiguë C	191
• Circonstances de découverte de l'hépatite aiguë C	193
• Résultats des principaux essais thérapeutiques et recommandations générales du traitement.....	194
• Recommandations selon le type de la contamination	199
Inoculation accidentelle	199
Contamination par toxicomanie intraveineuse	199
Contamination du nouveau-né par une mère infectée	200
• Conclusions	200
13. Traitement de l'hépatite chronique C	205
CHRISTOPHE HÉZODE, JEAN-MICHEL PAWLOTSKY, DANIEL DHUMEAUX	
• Traitement des malades n'ayant jamais été traités	206
Historique	206
Traitement de référence : interféron pégylé et ribavirine.....	207
<i>Efficacité antivirale</i>	208
<i>Efficacité histologique</i>	211
<i>Effets indésirables</i>	211

<i>Prédiction de la réponse et adaptation thérapeutique</i>	211
Malades ayant une fibrose sévère ou une cirrhose.....	213
Malades ayant des transaminases normales	214
Autres approches thérapeutiques	214
Recommandations pratiques	215
• Traitement des malades ayant rechuté ou n'ayant pas répondu à un premier traitement.....	216
Traitement ayant pour objectif l'éradication virale	217
<i>Malades rechuteurs</i>	217
<i>Malades non répondeurs</i>	217
Traitement d'entretien.....	218
• Conclusion.....	219
14. Hépatite C. Échec thérapeutique et résistance	227
JEAN-MICHEL PAWLITSKY	
• Réponses virologiques au traitement antiviral.....	228
Cinétiques virales.....	228
Évolution des quasi-espèces du virus de l'hépatite C	229
• Causes de l'échec thérapeutique	230
Schéma thérapeutique	230
Facteurs liés à l'hôte.....	230
Facteurs liés à la maladie virale.....	231
Facteurs viraux.....	231
• Résistance du virus de l'hépatite C à l'interféron α	231
Hypothèses dérivées de la modélisation mathématique des cinétiques de réplication virale sous traitement	231
Mécanismes de la résistance du virus de l'hépatite C à l'action antivirale de l'interféron α	232
Mécanismes par lesquels le virus de l'hépatite C pourrait retarder ou ralentir la clairance des cellules infectées au cours du traitement	233
• Résistance du virus de l'hépatite C à la ribavirine.....	234
• Résistance du virus de l'hépatite C aux inhibiteurs spécifiques du VHC....	234
15. Prise en charge de la cirrhose virale C	241
LAETITIA FARTOUX-HEYMANN, LAWRENCE SERFATY	
• Histoire naturelle de la cirrhose virale C.....	241
Prévalences.....	241
Complications.....	242
Survie.....	243
• Traitements de la cirrhose virale C et de ses complications.....	244
Transplantation hépatique	244
Traitement antiviral.....	244
<i>Éradication virale</i>	244
<i>Réponse histologique</i>	245

<i>Tolérance du traitement</i>	245
<i>Bénéfices à long terme du traitement antiviral</i>	246
<i>Traitement antiviral des malades ayant une cirrhose décompensée</i> ...	247
<i>Recommandations du jury de la conférence de consensus française sur le traitement de l'hépatite C (Paris, février 2002)</i>	247
Mesures non spécifiques.....	248
• Surveillance.....	248
Dépistage du carcinome hépatocellulaire.....	248
Surveillance de l'hypertension portale.....	249
Recommandations du jury de la conférence de consensus française sur le traitement de l'hépatite C (Paris, février 2002).....	249
• Conclusion.....	249
16. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire associé aux hépatopathies virales C	253
JEAN-CLAUDE TRINCHET	
• Circonstances du diagnostic de carcinome hépatocellulaire	254
• Évaluation de l'état du parenchyme hépatique non tumoral.....	254
• Diagnostic du carcinome hépatocellulaire chez un malade atteint de cirrhose.....	255
Diagnostic d'une lésion focale hépatique découverte lors de l'évaluation initiale d'un malade atteint de cirrhose	255
<i>Lésion focale volumineuse</i>	255
<i>Lésion focale de petite taille</i>	256
Diagnostic d'une lésion focale hépatique découverte lors de la surveillance périodique d'un malade atteint de cirrhose	258
• Traitement du carcinome hépatocellulaire chez un malade atteint de cirrhose.....	258
Méthodes	258
<i>Transplantation hépatique</i>	258
<i>Résection</i>	260
<i>Traitements percutanés</i>	261
<i>Traitement intra-artériel</i>	263
<i>Traitement médical</i>	264
Indications	265
<i>Traitement du carcinome hépatocellulaire volumineux</i>	265
<i>Traitement du petit carcinome hépatocellulaire</i>	265
Prise en charge après traitement curatif.....	266
• Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez un malade atteint d'hépatite chronique sans cirrhose.....	267
• Conclusions et perspectives.....	267

17. Qualité de vie des personnes infectées par le virus de l'hépatite C ...	273
PATRICE COUZIGOU, LAURENT CASTÉRA	
• Méthodes d'étude de la qualité de vie chez les personnes infectées par le VHC.....	274
Méthodes descriptives.....	274
Méthodes d'utilité.....	275
• Qualité de vie chez les personnes infectées par le VHC et non traitées.....	275
Analyse descriptive.....	275
<i>Altération de la qualité de vie</i>	275
<i>Facteurs affectant la qualité de vie</i>	276
Comment améliorer la qualité de vie des personnes malades infectées par le VHC et ne recevant pas de traitement spécifique ?.....	278
• Qualité de vie pendant le traitement chez les personnes infectées par le VHC.....	278
Analyse descriptive.....	278
Comment améliorer la qualité de vie pendant le traitement ?.....	282
• Qualité de vie après traitement chez les personnes infectées par le VHC...	283
Analyse descriptive.....	283
Comment améliorer la qualité de vie des personnes infectées par le VHC après traitement ?.....	284
18. Hépatite C et transplantation hépatique	289
DIDIER SAMUEL	
• Indications de la transplantation hépatique.....	289
Transplantation pour cirrhose.....	290
Transplantation pour cirrhose compliquée de carcinome hépatocellulaire	291
• Histoire naturelle de la récurrence virale C.....	292
• Facteurs déterminant l'évolution de la récurrence virale C	295
Facteurs viraux.....	295
<i>Réplication pré-transplantation</i>	295
<i>Réplication post-transplantation</i>	296
<i>Génotypes</i>	296
<i>Quasi-espèces</i>	296
Facteurs liés à l'hôte.....	297
<i>Système immunitaire</i>	297
<i>Système HLA</i>	297
<i>Immunosuppression</i>	298
<i>Autres facteurs</i>	298
• Traitements antiviraux	299
Traitements préventifs de l'infection virale C	299
<i>Traitement antiviral pré-transplantation</i>	299
<i>Traitement antiviral post-transplantation immédiat</i>	299
<i>Immunoglobulines anti-VHC</i>	300

8. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 633-42.
9. Bartosch B, Bukh J, Meunier JC, Granier C, Engle RE, Blackwelder WC, Emerson SU, *et al.* *In vitro* assay for neutralizing antibody to hepatitis C virus : evidence for broadly conserved neutralization epitopes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14199-204.
10. Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y, Okuda M, *et al.* Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 352-65.
11. Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, Douglas DN, Hao C, Rinfret A, Addison WR, *et al.* Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 2001 ; 7 : 927-33.
12. Firat H, Garcia-Pons F, Tourdot S, Pascolo S, Scardino A, Garcia Z, Michel ML, *et al.* H-2 class I knockout, HLA-A2.1-transgenic mice : a versatile animal model for preclinical evaluation of antitumor immunotherapeutic strategies. *Eur J Immunol* 1999 ; 29 : 3112-21.
13. Rohrlisch PS, Cardinaud S, Firat H, Lamari M, Briand P, Escriou N, Lemonnier FA. HLA-B*0702 transgenic, H-2KbDb double-knockout mice : phenotypical and functional characterization in response to influenza virus. *Int Immunol* 2003 ; 15 : 765-72.
14. Himoudi N, Abraham JD, Fournillier A, Lone YC, Joubert A, Op De Beeck A, Freida D, *et al.* Comparative vaccine studies in HLA-A2.1-transgenic mice reveal a clustered organization of epitopes presented in hepatitis C virus natural infection. *J Virol* 2002 ; 76 : 12735-46.
15. Prezzi C., Nuzzo M, Meola A, Delmastro P, Galfre G, Cortese R, Nicosia A, *et al.* Selection of antigenic and immunogenic mimics of hepatitis C virus using sera from patients. *J Immunol* 1996 ; 156 : 4504-13.
16. Puntoriero G, Meola A, Lahm A, Zucchelli S, Ercole BB, R. Tafi R, M. Pezzanera M, *et al.* Towards a solution for hepatitis C virus hypervariability : mimotopes of the hypervariable region 1 can induce antibodies cross-reacting with a large number of viral variants. *EMBO J* 1998 ; 17 : 3521-33.
17. Sarobe P, Pendleton CD, Akatsuka T, Lau D, Engelhard VH, Feinstone SM, Berzofsky JA. Enhanced *in vitro* potency and *in vivo* immunogenicity of a CTL epitope from hepatitis C virus core protein following amino acid replacement at secondary HLA-A2.1 binding positions. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 1239-48.
18. Lopez-Dias de Cerio AL, Casares N, Lasarte JJ, Sarobe P, Perez-Mediavilla LA, Ruiz M, Prieto J, *et al.* T(h)1 but not T(h)0 cell help is efficient to induce cytotoxic T lymphocytes by immunization with short synthetic peptides. *Int Immunol* 1999 ; 11 : 2025-34.
19. Heile JM, Fong YL, Rosa D, Berger K, Saletti G, Campagnoli S, Bensi G, *et al.* Evaluation of hepatitis C virus glycoprotein E2 for vaccine design : an endoplasmic reticulum-retained recombinant protein is superior to secreted recombinant protein and DNA-based vaccine candidates. *J Virol* 2000 ; 74 : 6885-92.
20. Baumert TF, Vergalla J, Satoi J, Thomson M, Lechmann M, Herion D, Greenberg HB, *et al.* Hepatitis C virus-like particles synthesized in insect cells as a potential vaccine candidate. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1397-407.
21. Lechmann M, Murata K, Satoi J, Vergalla J, Baumert TF, Liang TJ. Hepatitis C virus-like particles induce virus-specific humoral and cellular immune responses in mice. *Hepatology* 2001 ; 34 : 417-23.
22. Polakos NK, Drane D, Cox J, Ng P, Selby MJ, Chien D, O'Hagan DT, *et al.* Characterization of hepatitis C virus core-specific immune responses primed in Rhesus macaques by a nonclassical ISCOM vaccine. *J Immunol* 2001 ; 166 : 3589-98.
23. Choo Q, Kuo G, Ralston R, Weiner A, Chien D, Van Nest G, Han J, *et al.* Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 1294-8.
24. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, Horsmans Y, Sprengers D, Elewant A, Desmet V, *et al.* A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1289-96.
25. Brinster C., Inchauspé G. DNA vaccines for hepatitis C virus. *Intervirology* 2001 ; 44 : 143-53.

26. Geissler M, Gesien A, Tokushige K, Wands JR. Enhancement of cellular and humoral immune responses to hepatitis C virus core protein using DNA-based vaccines augmented with cytokine-expressing plasmids. *J Immunol* 1997 ; 158 : 1231-7.
27. Vidalin O, Tanaka E, Spengler U, Trépo C, Inchauspé G. Targeting of hepatitis C virus core protein for MHC I or MHC II presentation does not enhance induction of immune responses to DNA vaccination. *DNA Cell Biol* 1999 ; 18 : 611-21.
28. Nakano I, Maertens G, Major ME, Vitvitski L, Dubuisson J, Fournillier A, De Martynoff G, *et al.* Immunization with plasmid DNA encoding hepatitis C virus envelope E2 antigenic domains induces antibodies whose immune reactivity is linked to the injection mode. *J Virol* 1997 ; 71 : 7101-9.
29. Forns X, Payette PJ, Xiaoying M, Satterfield W, Eder G, Mushahwar IK, Govindarajan S, *et al.* Vaccination of chimpanzees with plasmid DNA encoding the hepatitis C virus (HCV) envelope E2 protein modified the infection after challenge with homologous monoclonal HCV. *Hepatology* 2000 ; 32 : 618-25.
30. Fournillier A, Depla E, Karayiannis P, Vidalin O, Maertens G, Trépo C, Inchauspé G. Expression of noncovalent hepatitis C virus envelope E1-E2 complexes is not required for the induction of antibodies with neutralizing properties following DNA immunization. *J Virol* 1999 ; 73 : 7497-504.
31. Fournillier A, Wychowski C, Boucreux D, Baumert TF, Meunier JC, Jacobs D, Muguet S, *et al.* Induction of hepatitis C virus E1 envelope protein-specific immune response can be enhanced by mutation of N-glycosylation sites. *J Virol* 2001 ; 75 : 12088-97.
32. Sato J, Murata K, Lechmann M, Manickan E, Zhang Z, Wedemeyer H, Rehmann B, *et al.* Genetic immunization of wild-type and hepatitis C virus transgenic mice reveals a hierarchy of cellular immune response and tolerance induction against hepatitis C virus structural proteins. *J Virol* 2001 ; 75 : 12121-7.
33. Cho JH, Youn JW, Sung YC. Enhanced cellular immunity to hepatitis C virus nonstructural proteins by codelivery of granulocyte macrophage-colony stimulating factor gene in intramuscular DNA immunization. *Vaccine* 1999 ; 17 : 1136-44.
34. Bruna-Romero O, Lasarte JJ, Wilkinson G, Grace K, Clarke B, Borrás-Cuesta F, Prieto J. Induction of cytotoxic T-cell response against hepatitis C virus structural antigens using a defective recombinant adenovirus. *Hepatology* 1999 ; 25 : 470-7.
35. Makimura M, Miyake S, Akino N, Takamori K, Matsuura Y, Miyamura T, Saito I. Induction of antibodies against structural proteins of hepatitis C virus in mice using recombinant adenovirus. *Vaccine* 1996 ; 14 : 28-36.
36. Wedemeyer H, Gagneten S, Davis A, Bartenschlager R, Feinstone S, Rehmann B. Oral immunization with HCV-NS3-transformed Salmonella : induction of HCV- specific CTL in a transgenic mouse model. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1158-66.
37. Pancholi P, Liu Q, Tricoche N, Zhang P, Perkus ME, Prince AM. DNA prime-canarypox boost with polycistronic hepatitis C virus (HCV) genes generates potent immune responses to HCV structural and nonstructural proteins. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 18-27.
38. Brinster C, Chen M, Boucreux D, Paranhos-Baccala G, Liljestrom P, Lemmonier F, Inchauspé G. Hepatitis C virus non-structural protein 3-specific cellular immune responses following single or combined immunization with DNA or recombinant Semliki Forest virus particles. *J Gen Virol* 2002 ; 83 : 369-81.
39. Verschoor E, Drexhage J, Verstrepen B, Rollier C, Mares G, Jacobs D, Depla E, *et al.* Vaccination of chimpanzees with a multicomponent DNA-protein regimen provides and enhances recovery following heterologous HCV challenge. *8th international symposium on Hepatitis C virus and related viruses*. Paris, 2001, p. 78.
40. Leroux-Roels G, Depla E, Hulstaert F, De Smedt D, Desombere I, Maertens G, *et al.* A candidate therapeutic vaccine for chronic hepatitis C infection based on envelope 1 protein : tolerability and immunogenicity in healthy adult volunteers. *8th international symposium on hepatitis C virus and related viruses*. Paris, 2001, p. 85.