

# Hépatite chronique d'origine virale. Un nouveau concept : la réversibilité des cirrhoses, introduit grâce à l'activité antifibrosante des antiviraux



Stanislas POI

Unité d'Hépatologie, Hôpital Necker, Paris

**P**lusieurs travaux récents et quelques études présentées au congrès de l'Association Américaine pour l'Etude du Foie AASLD, 27 au 31 octobre 2000, Dallas, Texas) suggèrent un éventuel effet antifibrosant des antiviraux utilisés dans le traitement des hépatites. Un nouveau concept, la réversibilité des cirrhoses, est ainsi en train de naître contredisant l'historique dogme de l'irréversibilité.

L'hépatite chronique d'origine virale est la conséquence, le plus souvent immunomédiée, d'une infection virale chronique (1). L'arrêt durable de la multiplication virale permet de réduire puis d'annuler l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et à moyen terme d'espérer une régression de la fibrose, caractéristique des capacités régénératives du foie.

La fibrose résulte de changements :

1. quantitatifs reflétant principalement la transformation des cellules étoilées du foie en myofibroblastes qui produisent les collagènes et les autres protéines matricielles ;
2. qualitatifs des composants de la matrice avec une rupture de l'équilibre entre les différents composants de la matrice parenchymateuse et de la matrice extra-cellulaire (2-4). La fibrose apparaît comme un processus dynamique résultant de l'équilibre entre fibrogenèse et dégradation des protéines matricielles altérées (5). Si l'accumulation des protéines matricielles, et notamment du collagène, résulte d'une activité nécrotique persistante, la fibrose progressera vers la cirrhose. Au contraire, une fibrolyse prédominante autorisée par un arrêt de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie permet d'espérer un arrêt des dépôts fibrotiques et une régression de la fibrose, au moins de la fibrose de constitution récente (6). La question est de savoir si l'effet antifibrosant n'est pas seulement le reflet de l'efficacité antivirale des antiviraux ou s'il existe un effet antifibrosant indépendant de la réponse antivirale.

## Les effets antifibrosants des traitements antiviraux

### *Effets antifibrosants "in vitro"*

Plusieurs travaux ont suggéré un effet antifibrosant de l'interféron-a dans les modèles expérimentaux de cirrhose (7). L'interféron-g ou l'interféron-a peuvent avoir des activités in vitro antifibrogénétiques caractérisés par une diminution de l'expression des ARN messagers des pro-collagènes de 1 ou 3. Leur synthèse peut avoir un impact négatif pour limiter l'activation des cellules étoilées du foie en myofibroblastes qui augmentent les dépôts de collagène et de protéines matricielles par la modulation de la production du TGF $\beta$ , du PDGF et l'EGF (8). Parallèlement à cet effet inhibiteur sur la fibrogenèse, les interférons pourraient augmenter la production de collagénases qui sont impliqués dans la fibrolyse. Ainsi, l'interféron-a a pu restaurer une architecture hépatique normale dans les modèles animaux de cirrhose expérimentale (9).

### *Effets antifibrosants "in vivo"*

Qu'en est-il de ces effets antifibrosants in vivo et sont-ils réels ou uniquement dépendants de l'efficacité antivirale prolongée ? Une diminution de la fibrose au cours des traitements antiviraux (par interféron-a, par la combinaison ribavirine-interféron ou la lamivudine dans les hépatites B, C ou D) est majoritairement observée chez des répondeurs long terme (10-14). Ainsi, chez

les sujets répondeurs complets mais aussi chez les répondeurs biochimiques, en l'absence de réponse virologique, une diminution significative de la fibrose est observée, de - 0,282 unité par an contre une progression de 0,095 unité par an chez les patients non traités et de 0,024 unité par an chez les patients non répondeurs (15). Cependant, chez environ 37 % des non répondeurs au traitement antiviral pour une hépatite C, une amélioration histologique peut aussi être observée et il a été suggéré que, même en l'absence de réponse antivirale durable, il existait un ralentissement de la vitesse de progression de la fibrose (16). Chez des patients traités par interféron ou lamivudine pour une hépatite chronique B, il peut être parfois observé une réduction de la fibrose mais dans des proportions moindres, de l'ordre de 10 %. Ceci suggère qu'un effet antifibrosant indépendant de l'efficacité antivirale puisse être présent "in vivo". Les outils d'évaluation de la régression de la fibrose restent cependant très insuffisants pour fidèlement l'apprécier lorsque les délais entre les biopsies sont courts.

## Réversibilité de la cirrhose

Le point le plus marquant sur la réversion de la fibrose dans l'étude de Shiratori et coll. est la réversibilité de la cirrhose chez 7 des 24 répondeurs prolongés (29 %), chez 2 des 30 (7 %) des non répondeurs traités et chez aucun des 8 patients rebiopsiés non traités (15). Bien que cette capacité de réversibilité de la cirrhose n'ait pas été discutée dans l'article, trois études rapportées à Dallas suggèrent la possibilité d'une réversibilité de la cirrhose principalement chez des patients ayant une réponse thérapeutique au moins biochimique.

Dans un premier travail portant sur des cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite C, traités par interféron (plus ou moins ribavirine) (n = 167) et ayant une biopsie thérapeutique (n = 54), une régression de la cirrhose définie par une diminution de la fibrose de 4 à £ 2 par le score Métavir a été observée chez 6 patients (9,4 %)(17). La disparition histologique de la cirrhose s'accompagnait de la disparition des signes indirects d'hypertension portale (thrombopénie chez 1, splénomégalie et dysmorphie hépatique chez 5 patients) ou des signes biologiques de fibrose extensive (acide hyaluronique). Cinq des patients étaient répondeurs à long terme et le 6e patient était rechuteur mais avait parallèlement arrêté toute consommation d'alcool alors qu'il avait une hépatite alcoolique associée. Nous avons prolongé cette étude et observé 12,5% de régression de la cirrhose définie par les mêmes critères dont 30% chez les répondeurs à long terme (résultats personnels). Dans la base de données du laboratoire Schering-Plough, la réversibilité d'une cirrhose virale C après traitement, définie par une diminution du score Métavir de fibrose en-dessous de 4, est obtenue chez 49% des patients traités (T. Poynard et al., résultats présentés lors de la réunion d'octobre 2001 de l'Association Française pour l'Etude du Foie à Angers).

Une réversibilité de la cirrhose est aussi rapportée par Shiff et coll. au cours du traitement de l'infection virale B chez les patients ayant un traitement prolongé par lamivudine (18). Parmi les 324 patients enrôlés dans différentes études multicentriques utilisant la lamivudine, les 236 patients ayant au moins 2 ans de traitement ont été analysés. Après deux ans de suivi, 60 % des patients avaient une amélioration d'au moins 2 points du score d'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie (et 9 % une détérioration). Une amélioration de la fibrose en pont était observée chez 51 % des patients (70 % des patients sans mutation YMDD et 40 % des patients ayant une mutation YMDD). Surtout, 14 des 22 cirrhotiques (64 %) avaient une régression histologique de leur cirrhose. Cette amélioration peut être vue chez les patients avec ou sans mutation YMDD. Kweon Y-O et coll. apportent une explication physiopathogénique à cette amélioration de la fibrose en montrant une diminution des marqueurs d'activation des cellules sinusoidales hépatiques, l'alpha-SMA (Smooth muscle actin) et le procollagène de type III dont l'expression est significativement diminuée chez les patients ayant eu des biopsies sériées au cours d'un traitement par lamivudine (n = 47) par comparaison à des traitements recevant un placebo (n = 33)(19). Dans cette étude, le score de fibrose selon le Knodell ne s'améliorait pas, ce qui montre la nécessité d'avoir des marqueurs plus sensibles de la fibrose, permettant d'apprécier l'amélioration éventuelle associée au traitement.

Enfin, Patrizia Farci et coll. ont rapporté l'influence à long terme de l'interféron a sur l'histoire naturelle de l'hépatite chronique delta, établissant une dissociation entre la réponse histologique et virologique. Une nette amélioration de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie a été observée chez les sujets traités par 9 MU par comparaison à ceux traités par 3 MU pendant 12 mois et à ceux n'ayant pas reçu de traitement. Les patients ayant reçu un traitement renforcé avaient par ailleurs une régression de leur fibrose n'atteignant pas la signification statistique. Cependant, une régression de la cirrhose était observée chez deux patients malgré l'absence d'efficacité virologique long terme mais avec une efficacité biochimique prolongée (20).

## Nouvelle voie de recherche pour les médecins, nouvel espoir pour les patients

La réversibilité de la cirrhose génère un scepticisme légitime, d'autant qu'un faux négatif de la biopsie est possible chez 15 % des patients cirrhotiques ayant eu une biopsie transpariétale (par comparaison à des biopsies laparoscopiques) puisqu'elle ne représente que 1/200.000 du foie total. On notera que dans ces 3 études, la taille des biopsies et le nombre d'espaces portes nous semblent suffisants pour permettre de ne pas retenir un diagnostic de faux-négatif. Surtout, 2 patients ayant récemment bénéficié d'une double transplantation hépatique et rénale pour une

cirrhose C (prouvée à 2 histologies pré- et post-thérapeutiques) traitée sans efficacité virologique durable dans le cadre d'une hémodialyse périodique n'avaient plus de cirrhose sur le foie total d'hépatectomie (l'un était F3, l'autre F2) (données personnelles). La disparition complète de la cirrhose a été précédemment rapportée dans des cas anecdotiques de cirrhoses D, auto-immunes, hémochromatosiques ou Wilsonnienne (21-25). Dans les hépatites B, C ou les hépatites D, en cas d'efficacité biochimique, il semble ainsi possible de rompre l'équilibre entre fibrogenèse et fibrolyse. La suppression durable de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie est importante mais non indispensable suggérant que les effets antifibrogéniques de l'interféron peuvent participer à cette régression complète.

Ces études bouleversent le dogme de l'irréversibilité de la cirrhose et justifient que les cirrhotiques ayant une hépatite chronique soient traités pour :

1. diminuer le risque de complication carcinomateuse ou non de la cirrhose ;
2. obtenir une éradication virale ;
3. et par là-même, guérir des lésions de cirrhose par une rupture de l'équilibre dynamique fibrogenèse-fibrolyse.

Une nouvelle voie d'espoir pour les patients et de recherche pour les médecins s'ouvre, permettant d'espérer à la fois de combiner des stratégies antivirales et des modulations de l'équilibre fibrogenèse-fibrolyse. Pour espérer observer cette rupture d'équilibre, il importe de se donner du temps à la fois pour effectuer des traitements visant à l'éradication virale mais aussi pour reconstruire l'histologie hépatique et espérer voir les effets bénéfiques de la régénération hépatique.

## Références

1. Gerber MA. Pathobiologic effects of hepatitis C. *J Hepatol* 1995; 22: 83-6.
2. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;328:1828-35.
3. Alcolado R, Arthur MJP, Iredale JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Science* 1997;92:103-12.
4. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liv Dis* 1990; 10: 1-10.
5. Arthur MJP. Matrix degradation in the liver. *Semin Liv Dis* 1990; 10: 47-55.
6. Beyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000;46:443-46.
7. Mallat A, Préaux A-M, Blazejewski S, Rosenbaum J, Dhumeaux D, Mavrier P. Interferon a and g inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology* 1995; 21: 1003-10.
8. Moreno MG, Muriel P. Remission of liver fibrosis by interferon-a2b. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 515-20.
9. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;102:538-49.
10. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon a-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
11. Guido M, Rugge M, Chemello L, Leandro G, Fattovich G, Guistina G, et al. Liver stellate cells in chronic viral hepatitis: the effect of interferon therapy. *J Hepatol* 1996; 24: 301-7.
12. Camps J, Castilla A, Ruiz J, Civeira MP, Prieto J. Randomized trial of lymphoblastoid a-interferon in chronic hepatitis C. Effects on inflammation, fibrogenesis and viremia. *J Hepatol* 1993; 17: 390-6.
13. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C et al. Long-term histological improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-a therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
14. Fontaine H, Chaix M-L, Lagneau J-L, Bréchet C, Pol S. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000; 356: 41.
15. Shiratori Y, Imazeki f, Moriyama M et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-24.
16. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999;116:378-86.
17. Pol S, Serfaty L, Lagneau J-L, Carnot F, Fontaine H, Nalpas B et al. Reversibility of hepatitis C virus-related (HCV) cirrhosis. *Hepatology* 1999; 32: 360 A (Abstract 801).
18. Schiff ER, Heathcote J, Dienstag JL, Hann H-W, Woessner M, Brown N, et al. Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 32: 296 A (Abstract 545).
19. Kweon Y-O, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Brenner DA, Fried MW. Lamivudine decreases fibrogenesis in chronic hepatitis B: an immunohistochemical study of paired liver biopsies. *Hepatology* 1999; 32: 360 A (Abstract 870).
20. Farci P, Chessa L, Peddis G, Strazzera R, Pascariello E, Scioscia R, et al. Influence of alfa interferon on the natural history of chronic hepatitis D: dissociation of histologic response. *Hepatology* 1999; 32: 242 (Abstract 242).
21. Lau DTY, Kleiner DE, Park Y, DiBisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1999;117:1229-1233.
22. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment. *Dig Dis Sci* 1998;43:2573-6.
23. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan M. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127: 981-85.
24. Powell LW, Kerr JF. Reversal of "cirrhosis" in idiopathic hemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med* 1970; 2: 54-7
25. Falkmer S, Samuelson G, Sjölin S. Penicillamine-induced normalization of clinical signs, and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease. *Pediatrics* 1970; 45: 260-8.



**HVC**