

VHC - FIBROSE

## Réversibilité de la cirrhose chez les patients infectés par le VHC

Jean-Frédéric Blanc

Service d'hépto-gastro-entérologie, Hôpital Saint-André (Bordeaux)

**Impact of  
pegylated  
interferon  
alfa-2b and  
ribavirin on  
liver fibrosis in  
patients with  
chronic hepatitis  
C**

Poynard T.,  
McHutchinson J.,  
Manns M., Trepo  
C., Lindsay K.,  
Goodman Z.,  
Ling M.-H.,  
Albrecht J.  
Gastroenterology,  
2002, 122,  
1303-13

**La démonstration de la réversibilité de certaines cirrhoses est apportée par le suivi après traitement antiviral d'une large série de patients infectés par le virus de l'hépatite C. Ces résultats confirment que la cirrhose n'est pas un état fixé mais un processus dynamique. Et réversible**

L'infection par le virus de l'hépatite C touche 1% de la population française. Dans sa forme chronique (80% des cas) elle se complique d'une fibrose hépatique progressive avec, dans 20% des cas, la survenue d'une cirrhose. La combinaison de thérapies antivirales et l'apport de nouvelles formes d'interférons (interférons pegylés) a permis d'augmenter significativement le pourcentage d'éradication virale. Cependant, le pronostic de

l'infection virale C étant lié à la survenue d'une cirrhose et de ses complications, il est important de savoir si ces traitements, au-delà de l'effet antiviral, permettent d'arrêter, voire d'inverser le processus fibrogène.

Un premier élément de réponse a été apporté en 2000 par une publication de T. Poynard et coll.<sup>1</sup> montrant que l'association interféron+ribavirine ralentissait la progression de la fibrose, cet effet étant dépendant de la réponse virologique et de la durée du traitement. Le même auteur prolonge ces résultats dans la revue *Gastroenterology* en intégrant les données issues de 4 grands essais thérapeutiques récents comportant, pour certains bras, l'interféron pégylé seul ou associé à de la ribavirine (dix protocoles thérapeutiques différents ont été analysés). Cette publication analyse des données individuelles de 3010 patients avec des biopsies appariées avant et après traitement. L'impact du traitement sur la fibrose est abordé - selon une méthodologie déjà utilisée - de trois façons :

- comparaison du score Métavir sur 2 biopsies appariées avant et après traitement, une variation de 1 point du score de fibrose étant considérée comme significative ;
- étude du taux de progression de la fibrose (variation du score de fibrose rapporté au temps d'évolution) avant et pendant le traitement ;
- comparaison de l'influence des différents protocoles thérapeutiques (et notamment des nouvelles formes d'interféron) sur l'évolution de la fibrose.

Les résultats présentés reposent sur l'analyse anatomo-pathologique, dont la qualité est assurée par la taille des biopsies (> 15 mm en moyenne) et par la relecture de l'ensemble des lames par un seul anatomo-pathologiste sans renseignement clinique.

L'interprétation d'une variation de 1 point du score Métavir reste cependant délicate : en effet, un passage de F1 à F0 ou F2 ne peut pas avoir la même signification que le passage de F4 (cirrhose) à F3. La forte proportion des malades (75%) avec un score de fibrose à 0 ou 1 au début de l'étude limite l'intérêt des résultats donnés globalement. Malgré ces réserves, plusieurs données importantes sont rapportées : sous traitement, le score de fibrose est amélioré dans 20% des cas tandis que la fibrose progresse dans 15% des cas. L'aggravation est significativement plus fréquente chez les rechuteurs et chez les non-répondeurs (21%,  $p < 0,001$ ), et de façon redondante d'autant plus fréquente que le traitement proposé entraîne peu de réponses prolongées (8% d'aggravation sous Peg-Interféron et ribavirine haute dose 48 semaines contre 23% sous interféron en monothérapie 24 semaines).

Chez les malades avec un score initial de F2 à F4 (analysés dans un même groupe, ce qui peut paraître critiquable) est calculé le taux de progression de la fibrose. Un ralentissement de la progression de la fibrose (ce qui englobe à la fois des malades avec une véritable régression de la fibrose et des malades qui s'aggravent moins vite) est noté quel que soit le traitement, mais est plus important chez les sujets répondeurs à long terme ( $p < 0,001$ ).

Le résultat le plus marquant de cette étude concerne les patients cirrhotiques. Sur 153 malades, 75 (soit près de 50%) ont après traitement une régression de la cirrhose, passant à un stade F3 (23 cas), F2 (26 cas), F1 (23 cas) et même F0 dans 4 cas. Cette évolution est corrélée à l'obtention d'une réponse virologique prolongée ( $p = 0,01$ ) et à une diminution de l'activité de l'hépatite ( $p = 0,004$ ). Même si la taille des prélèvements après traitement est peut-être insuffisante (seulement 27% des biopsies ont une taille  $> 15$  mm), ces résultats montrent de façon indiscutable la régression de cirrhoses dans une large série de malades.

L'irréversibilité de la cirrhose est un dogme ancien et incontournable de l'hépatologie. Ce postulat est cependant remis en cause depuis plusieurs années 2 sur la base de données expérimentales et d'observations cliniques - isolées mais bien documentées - de disparition de cirrhose dans diverses maladies chroniques du foie après traitement étiologique (hépatite auto-immune, hémochromatose, hépatite chronique B et delta). La fibrogenèse hépatique s'apparente par certains aspects au processus de cicatrisation. Schématiquement, une agression locale, souvent associée à une réaction inflammatoire, induit le recrutement et l'activation de cellules étoilées du foie (et/ou de fibroblastes portaux). Ces cellules activées contribuent à la dégradation de la matrice extracellulaire normale du foie (détertion) puis à son remplacement par une nouvelle matrice (cicatrisation). La pérennisation de l'agression locale entretient ce processus, aboutissant progressivement à un dépôt excessif de composants matriciels et donc à la fibrose hépatique. Fait remarquable, sur des modèles animaux, il a été montré que la suppression du facteur étiologique (tétrachlorure de carbone, ligature de la voie biliaire principale) était suivie par une disparition de ces cellules activées (par un mécanisme probablement non univoque : apoptose, réversion du phénotype activé) puis par une dégradation de la matrice en excès par des protéases matricielles conduisant à une disparition de la fibrose<sup>3</sup>. Cette régression ne s'applique cependant qu'à des fibroses d'apparition récente pour plusieurs raisons :

- autonomisation probable au cours du temps du phénomène de fibrogenèse qui devient indépendant du facteur étiologique ;
- apparition de troubles vasculaires thrombotiques impliqués dans la progression de la cirrhose ;
- formation de *cross-link* entre les fragments de collagènes qui deviennent insensibles à l'action des protéases matricielles.

Les résultats obtenus dans cette étude sont concordants avec ces hypothèses physiopathologiques : la réversion de la cirrhose est en effet obtenue chez les patients avec une réponse virologique prolongée et, de façon plus générale, chez les malades ayant un score d'activité (A0-A1) faible après traitement, et donc une diminution des phénomènes inflammatoires locaux. De plus, ce résultat est observé chez des patients jeunes (44 ans), ce qui peut indiquer une cirrhose d'apparition plus récente n'ayant pas encore atteint un stade d'irréversibilité.

Il faut cependant se garder de généraliser ces résultats, qui ne s'appliquent qu'au cas particulier de patients inclus dans des essais randomisés, sélectionnés (patients jeunes, cirrhose compensée Child A) et donc peu représentatifs de la population générale de cirrhotiques. Le futur challenge va consister à identifier les patients avec une cirrhose virale tirant un bénéfice d'un traitement antiviral et les modalités de suivi de ces patients. De façon plus globale, dépassant le cadre de l'hépatite C, un problème essentiel et encore irrésolu consiste à "dater" de façon précise les cirrhoses compensées (Child A). La cirrhose est en effet un processus dynamique évoluant de nombreuses années avant l'apparition de signes cliniques de décompensation, et il est probable que les cirrhoses qui régressent sont à un stade très initial du processus de nodularisation.

L'identification de ce stade nécessite des études sur matériel biopsique (morphométrie, biologie cellulaire et moléculaire) et des tests fonctionnels (études hémodynamiques, tests de fibrogenèse et de fibrolyse). Sans ce travail préalable, il existe un grand risque de traiter inutilement des cirrhoses peu ou pas réversibles avec des médicaments non dénués d'effets secondaires.

De façon pragmatique dans le cadre des cirrhoses virales C, plusieurs pistes peuvent déjà être proposées :

- Chez les patients avec une réponse virologique prolongée mais une cirrhose persistante après traitement (15% des cas dans l'étude), il n'y a pas d'argument pour poursuivre le traitement par interféron pégylé à but antifibrosant. Le suivi de ces patients sur une plus longue période serait intéressant puisqu'on ne peut exclure une régression plus tardive de la fibrose.
- Chez les non répondeurs ou rechuteurs, le traitement d'entretien

ne semble légitime qu'en cas de diminution du score d'activité (A0 ou A1). Les modalités de ce traitement restent à déterminer. Il pourrait reposer sur l'interféron pégylé seul ou associé à de la ribavirine (association plus efficace sur la nécrose et l'inflammation) et devrait a priori être réservé à des patients jeunes ou dont la contamination n'est pas trop ancienne.

- La durée du traitement et les modalités de suivi des patients en traitement d'entretien restent des sujets épineux. Les biopsies itératives sont invasives, et le score Métavir sera de faible utilité pour identifier une amélioration au sein des malades gardant un score F4. Des analyses morphométriques qualitatives et quantitatives de la fibrose devront donc être utilisées. L'intérêt du suivi par des marqueurs sériques de fibrose chez les patients cirrhotiques reste à évaluer.

La régression de cirrhoses est donc démontrée pour la première fois sur une large série de patients. Ces résultats encouragent à développer de nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des cirrhoses et ouvrent la voie à de nouvelles études permettant d'identifier les patients non répondeurs qui bénéficieront d'un traitement d'entretien au long cours par interféron pégylé, et les modalités de leur suivi.

---

1 - Poynard T, McHutchinson J, Davis GL et al.

"Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C"

Hepatology, 2001, 34, 395-403

2 - Bioulac-Sage P, Blanc JF, Lepreux S et al.

"Cirrhose pour toujours ?"

Gastroenterol Clin Biol, 2000, 24, 10, 877-82

3 - Issa R, Williams E, Trim N et al.

"Apoptosis of hepatic stellate cells : involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors"

Gut, 2001, 48, 548-57