

HEPATOLOGIE

Guérison des hépatites et réversibilité des cirrhoses : une chronique texane

Stanislas Pol

Hôpital Necker (Paris)

Le congrès de Dallas a vu poindre un nouveau concept concernant la réversibilité des cirrhoses et posant la question de la guérison éventuelle des hépatites chroniques. Plusieurs études bouleversent le dogme de l'irréversibilité de la cirrhose et justifient que les cirrhotiques ayant une hépatite chronique soient traités. Une nouvelle voie d'espoir pour les patients et de recherche pour les médecins...

Le récent congrès de l'Association américaine pour l'étude du foie (AASLD) a été riche d'enseignements. Outre les progrès thérapeutiques avec l'association interféron pégylé-ribavirine, l'amélioration des tests de détection de l'ARN du virus de l'hépatite C avec une technique de TMA (*transcription mediated amplification*) ayant un seuil de sensibilité à 50 copies/ml et les interrogations sur l'impact de la variabilité génomique, notamment de la région NS 5A, sur la résistance aux traitements antiviraux, ce congrès a vu poindre un nouveau concept concernant la réversibilité des cirrhoses et posant la question de la guérison éventuelle des hépatites chroniques.

L'hépatite chronique est la conséquence, le plus souvent immunomédiée, d'une infection virale chronique. 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 en effet de changements d'une part quantitatifs, reflétant principalement la transformation des cellules étoilées du foie en myofibroblastes qui produisent les collagènes et les autres protéines matricielles,

et d'autre part 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.

La fibrose apparaît comme un processus dynamique résultant de l'équilibre entre fibrogénèse et dégradation des protéines matricielles altérées. 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.

Guérison virologique ?

Pour le virus de l'hépatite C, nous avons aujourd'hui suffisamment de recul pour considérer qu'il est possible d'obtenir une éradication de l'infection virale C. La permanence de la non-détection du virus était de l'ordre de 96 % à un moment où les tests de détection n'étaient qu'à 1000 copies/ml. Des travaux se sont intéressés à la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, le foie, les cellules mononucléées du sang périphérique avant et après traitement en monothérapie par interféron. Ils ont montré que l'ARN du virus de l'hépatite C n'était plus détectable dans les différents compartiments analysés chez la plupart des patients ayant une réponse virologique soutenue. L'amélioration histologique était observée chez 94 % et une normalisation histologique dans 62 % des cas^{1,2}. Deux travaux concernant la combinaison ribavirine-interféron ont confirmé la permanence de la réponse soutenue, définie par un ARN indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement. Dans le suivi de ces patients, le risque de rechute ultérieure était de 1,8 % pour les sujets recevant la combinaison pendant 48 semaines, de 2,8 % pour ceux recevant la combinaison pendant 24 semaines et 4,2 % pour ceux recevant l'interféron en monothérapie pendant 48 semaines³ ; chez 45 réponders long terme à la combinaison ribavirine-interféron, nous avons montré que :

- 1/ le risque de rechute était inférieur à 2,5 % au-delà des 6 mois permettant d'affirmer au-delà des 12 mois post-thérapeutiques la réponse soutenue avec un ARN indétectable dans le sérum comme dans le foie pour les patients testés ;
- 2/ une normalisation histologique chez 2/3 des patients.

L'ensemble de ces travaux suggère que l'on peut, en utilisant les outils de détection les plus sensibles avec un seuil à 100 copies/ml, parler d'éradication virologique durable pour les patients ayant à 6 mois une réponse soutenue définie par des transaminases normales et un ARN indétectable.

,Pour ce qui concerne les infections par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite Delta, les possibilités d'une éradication virale durable sont improbables. En effet, même si l'interféron ou la lamivudine permettent un arrêt de la multiplication virale B (ou Delta) apprécié par les tests les plus sensibles comme l'amplification génomique, on sait que la transcription inverse de l'ADN viral B au cours de la réplication virale permet l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN génomique, empêchant de parler d'une éradication virale complète. On pourra tout au plus parler d'une rémission virologique. Ceci reste l'objectif thérapeutique principal puisque l'absence d'expression des antigènes viraux à la surface des hépatocytes réduit la reconnaissance immunitaire et donc la destruction par les cellules cytotoxiques spécifiques des hépatocytes. Ainsi, même s'il n'y a pas d'éradication virale, il peut y avoir une inactivation complète de l'hépatopathie.

,En résumé, on pourra parler de guérison de l'infection virale C et seulement d'une rémission de l'infection virale B ou Delta lorsque les traitements antiviraux sont efficaces.

Effets antifibrosants des traitements antiviraux ?

Plusieurs travaux ont suggéré un effet antifibrosant de l'interféron-alpha dans les modèles expérimentaux de cirrhose bien que ceci reste discuté. S'il n'y a pas de preuve directe in vivo de l'effet antifibrosant des traitements antiviraux, il est observé une diminution de l'expression sérique des protéines matricielles, notamment du peptide N terminal du pro-collagène de type III, de la laminine, de l'acide hyaluronique et du collagène IV. Cet effet est principalement observé chez les répondeurs prolongés, suggérant que l'effet antifibrosant est principalement médié par les effets antiviraux.

C'est ainsi que la diminution de la fibrose au cours des traitements par interféron-alpha ou par la combinaison ribavirine-interféron est majoritairement observée chez des répondeurs à long terme. Chez environ 37 % des non répondeurs, 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 fibrose⁴. 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 répondeurs⁵. Le point le plus marquant est la réversion de la fibrose chez 7 des 24 répondeurs prolongés (29 %), chez 2 des 30 non répondeurs

traités (7 %) et chez aucun des 8 patients rebiopsiés non traités. 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 64 (parmi 167) cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite C, traités par interféron (plus ou moins ribavirine) et ayant une biopsie thérapeutique, 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%)⁶. La disparition histologique de la cirrhose s'accompagnait de la disparition des signes indirects d'hypertension portale (thrombopénie chez 1 patient, 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.

Une réversibilité de la cirrhose est aussi rapportée par Shiff et coll.⁷ au cours du traitement de l'infection virale B chez les patients ayant un traitement prolongé par lamivudine. 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.

Enfin, Patrizia Farci⁸ a décrit l'influence à long terme de l'interféron-alpha 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 à long terme mais avec une efficacité biochimique prolongée.

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/ par là-même, guérir des lésions de cirrhose par une rupture de l'équilibre dynamique fibrogénèse-fibrolyse.

La réversibilité de la cirrhose génère un septicisme 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). 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. La disparition complète de la cirrhose a été précédemment rapportée dans des situations s'accompagnant d'" orages " hépatiques comme les cirrhoses auto-immunes ou les maladies de Wilson. Dans les hépatites B, C ou les hépatites Delta, en cas d'efficacité biochimique, il semble ainsi possible de rompre l'équilibre entre fibrogénèse et fibrolyse.

La suppression durable de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie semble plus importante que les effets antifibrogéniques de l'interféron pour permettre cette régression complète. Cependant, on sait que l'interféron gamma ou l'interféron peuvent avoir des activités *in vitro* antifibrogénétiques avec 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, augmentant les dépôts de collagène et de protéines matricielles par la modulation de la production du TGFbeta, du PDGF et l'EGF. Parallèlement à cet effet négatif sur la fibrogénèse, les interférons pourraient augmenter la production de collagénases qui sont impliqués dans la fibrolyse. Ainsi, l'interféron alpha a pu restaurer une architecture hépatique normale dans des modèles animaux de cirrhose biliaire.

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 fibrogénèse-fibrolyse.

1 - Romeo R, Pol S, Berthelot P, Bréchet C, " Eradication of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy " Ann Intern Med, 1994, 121, 276-277

2 - Marcellin P, Boyer N, Gervais A _et al. " Long-term histological

improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy " *Ann Intern Med*, 1997, 127, 875-81

3 - Davis et al. Dallas 1999

4 - Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F et al. " Modeling the impact of interferon α treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C : a dynamic view. The Multivirc Group " *Gastroenterology*, 1999, 116, 378-86

5 - 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

6 - Pol S, Serfaty L, Lagneau JL et al. " Reversibility of hepatitis C virus related cirrhosis " Abstract 805

7 - Schiff ER, Heathcote J, Dienstag JL et al. " Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudine therapy " *Hepatology*, 1999, 32, 296 (Abstract 545)

8 - Farci P, Chessa L, Peddis G et al. " Influence of α interferon on the natural history of chronic hepatitis D : dissociation of histologic response " *Hepatology*, 1999, 32, 242 (Abstract 242)