

Réversibilité des cirrhoses

Paris, 4 Février 2004

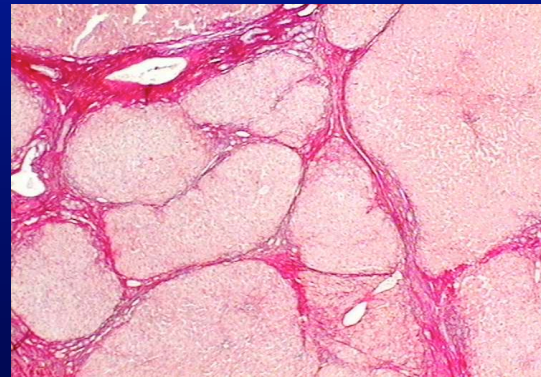
Jeanne Serpaggi, Hôpital Necker

Définitions

Fibrose : dépôt anarchique de molécules de la matrice extracellulaire (fibres de collagènes, molécules protéiques et glycoprotéique, mécanismes de régulation et fonctions propres)

Cirrhose : désorganisation de l'architecture hépatique, constituée d'une fibrose extensive délimitant des nodules de régénération: HTP

IHC

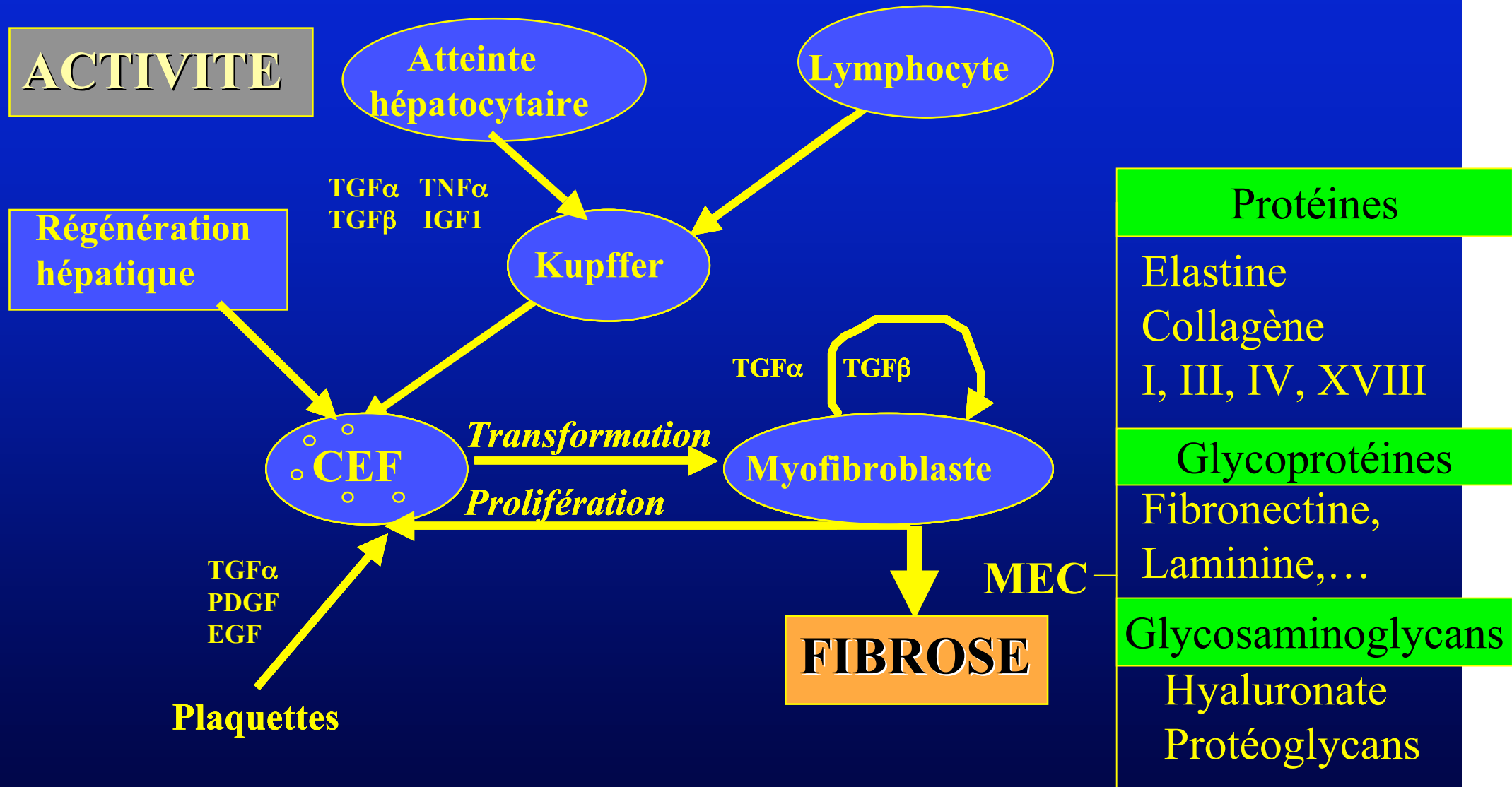


➡ Dogme: irréversibilité de la cirrhose

Irréversibilité des cirrhose un dogme remis en question

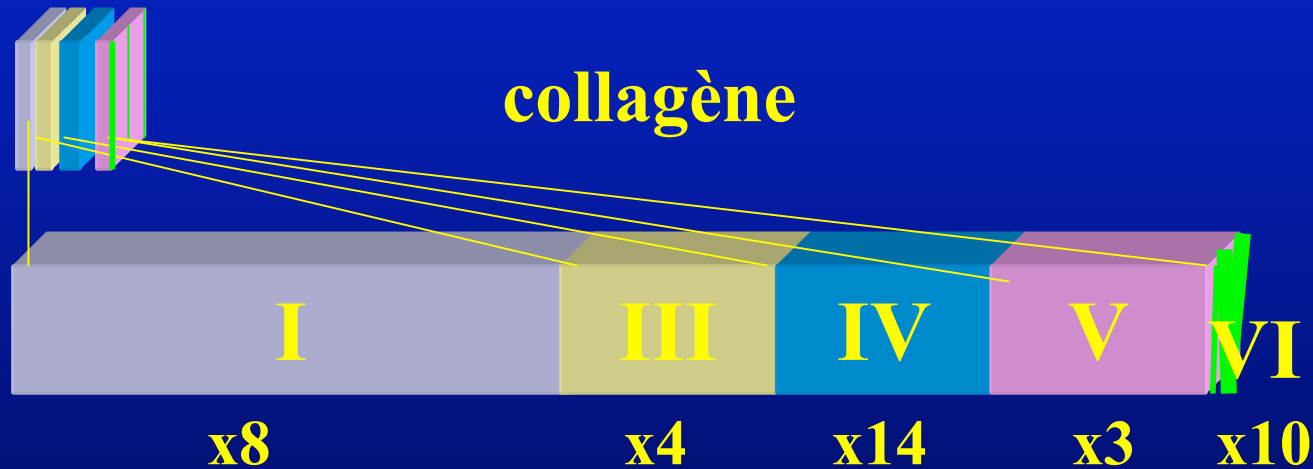
- **Mécanismes de fibrogénèse et fibrolyse**
- **Modèles expérimentaux**
- **Régression de la fibrose: l'amélioration histologique**
- **Régression des cirrhoses chez l'homme:**
 - **Cirrhose virale C**
 - **Cirrhose virale B et delta**
 - **Cirrhose autoimmune**
 - **Cirrhose biliaire secondaire**

La fibrogenèse est un processus dynamique



Remaniement de la MEC au cours de la fibrogénèse

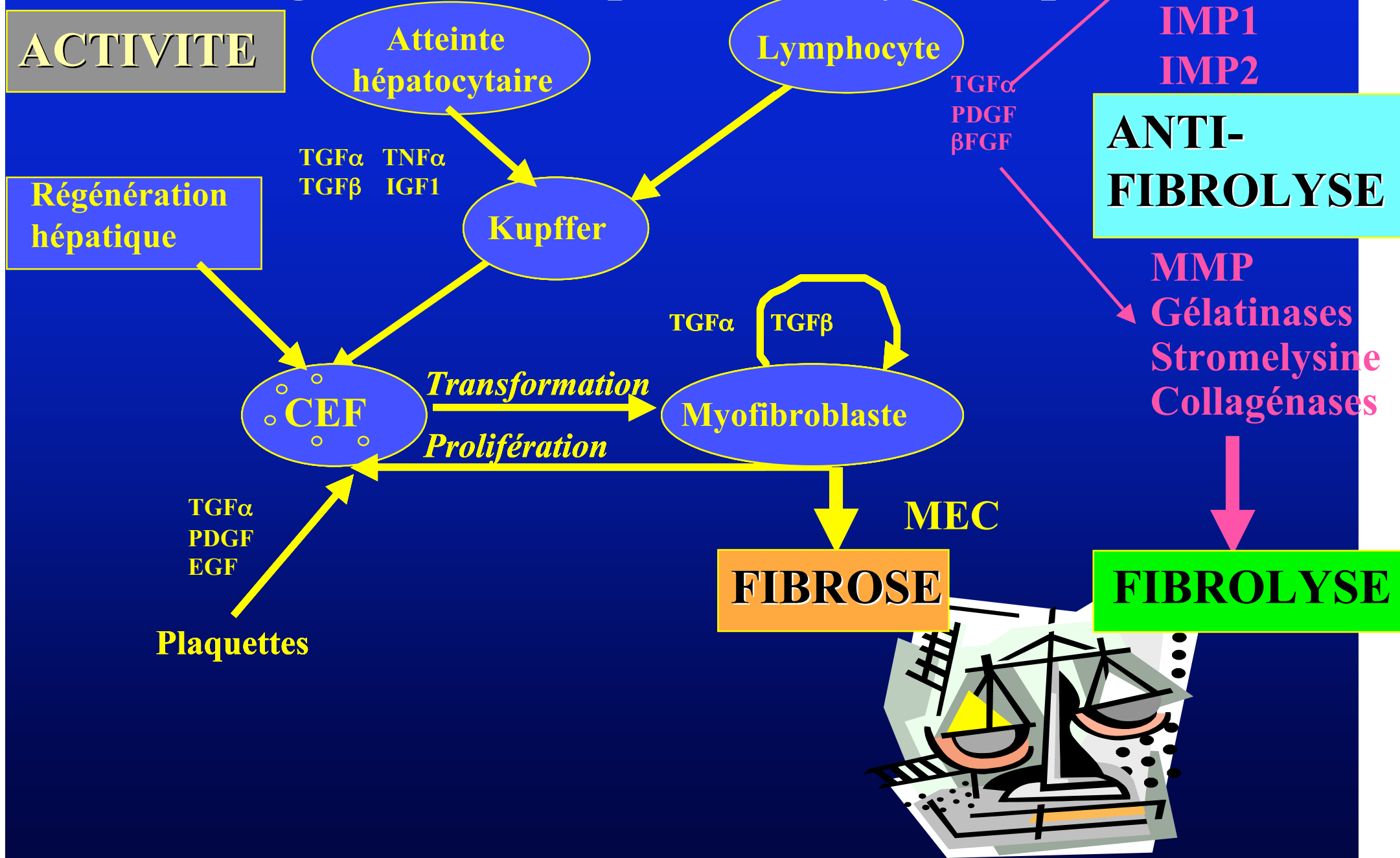
- Modifications quantitatives:
MEC = 3% -> 25 - 40 %
- Modifications qualitatives:



- Modifications structurales



La fibrogenèse est un processus dynamique



Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrheses

Modèles expérimentaux

1. Elimination des cellules fibrogéniques

Elimination des cellules myofibroblastiques dans des modèles animaux de fibrose induite par ligature du cholédoque ou injection de CCl_4

Iredale et al. J Clin Invest 1998.

Costa et al. Hepatology 1998.

2. Protéolyse du dépôt matriciel

Augmentation de l'activité protéolytique dans des modèles de fibrose induite par CCl_4

(diminution de l'expression des TIMPs)

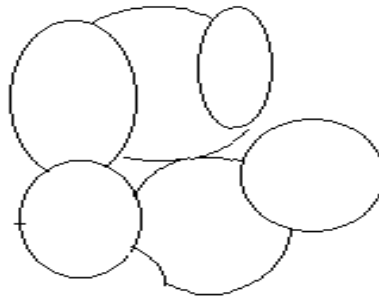
Friedman et al. J Biol Chem 2000.

3. Régénération hépatocytaire

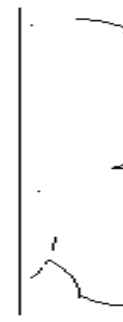
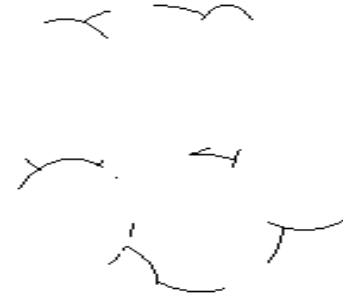
Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrheses



Cirrhose
Micro-nodulaire



Cirrhose
macro-nodulaire



Fibrose
septale incomplète

Régression de la cirrhose virale C

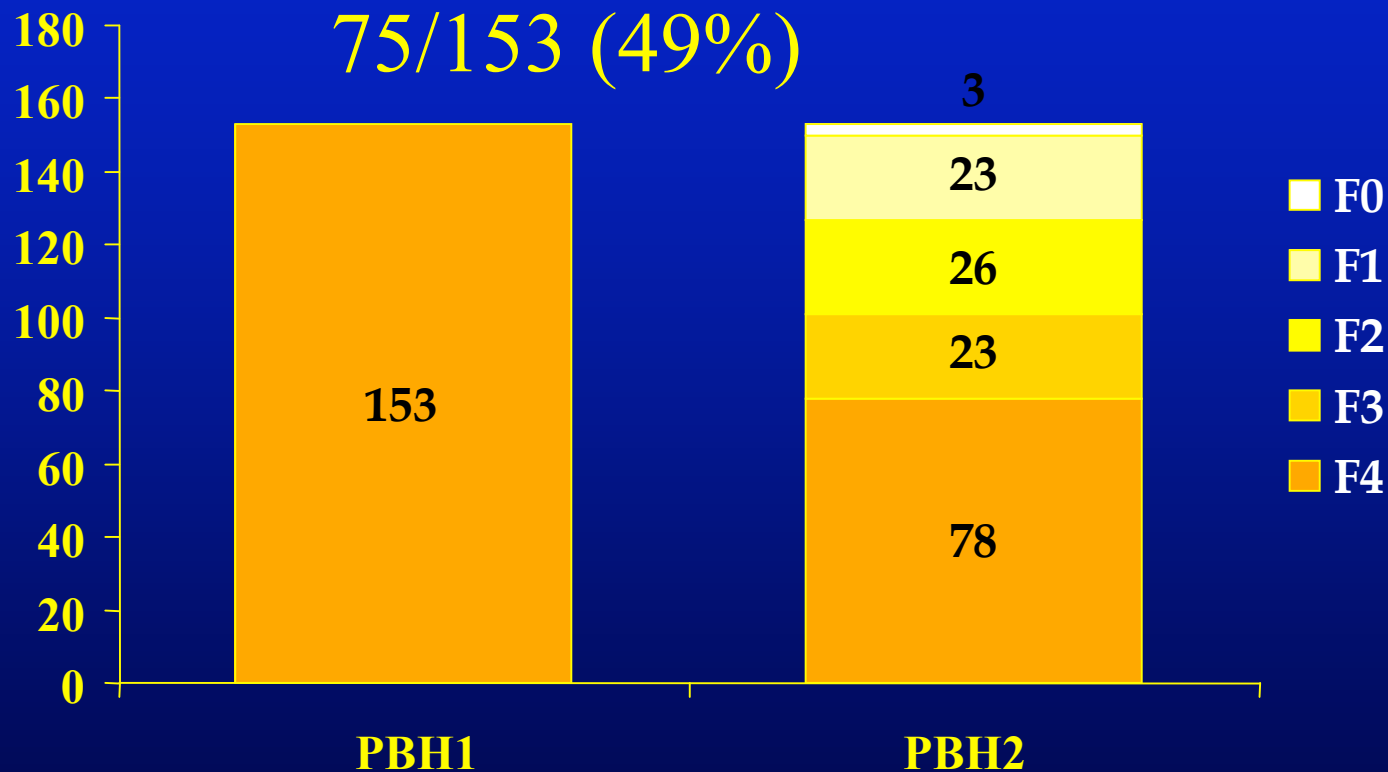
- **593 pts avec 2 PBH : 106 non traités**
487 traités IFN : 183 RC et 304 NR / RR
- **intervalle PBH : 3,7 ans (1 - 10 ans)**
- **Score F : - Non Trtés : progression 0,095 U fibrose / an**
 - RVP : diminution -0,282 U fibrose / an**
 - Non RVP : progression 0,024 U fibrose / an**

- **disparition de la cirrhose**

Patients non traités	0 / 8
Patients traités RVP	7 / 24 (29%)
Patients traités non RVP	2 / 30 (7%)

Régression de la cirrhose virale C

- Guérison histologique complète: Réversibilité des cirrhoses



Régression des cirrhoses

Hépatites virales B

- **n = 324.**
- **Traitement par Lamivudine > 2 ans (n= 236)**
 - **Suivi = 2 ans.**
 - **Amélioration de la fibrose en pont : 51 %.**
 - **Disparition des lésions histologiques de cirrhose chez 14 / 22 cirrhotiques**

Schiff et al. Hepatology 2000.

Hépatite Virale Delta

- **N= 42 (n= 14: IFN 3MUX3/S; n= 14: IFN 3X3 /S, n= 14: Pas de trt)**
- **Suivi= 12 ans (n=14 , 4 PBH)**
- **Disparition complète des lésions de fibrose chez 4 / 6 patients cirrhotiques répondeurs prolongés**

Régression des cirrhoses

Cirrhoses autoimmunes

- Cirrhose constituée lors de la biopsie initiale
- Réponse complète au traitement médical
- Biopsie après traitement
 - n= 8 : Disparition de la cirrhose chez tous les patients.

Score de Knodell total médian total: 14 → 1,3

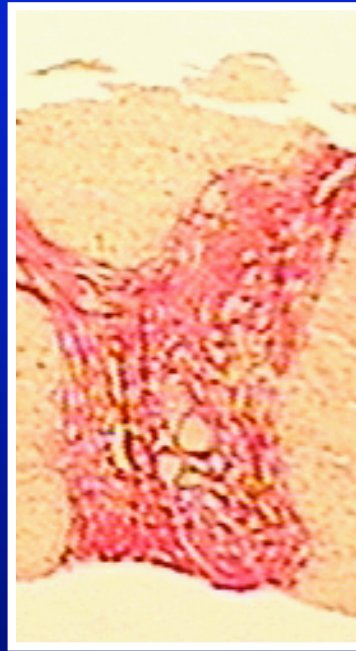
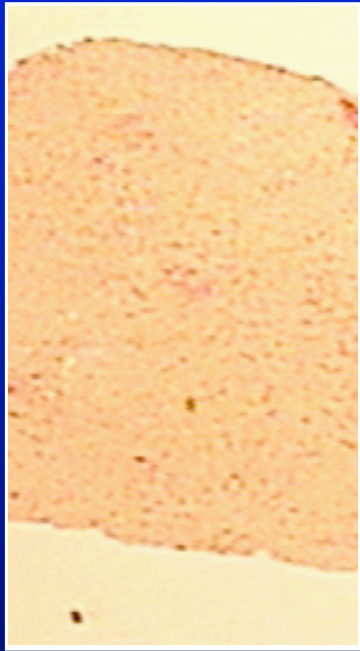
Score de fibrose (Knodell): 3,3 → 0,8

Dufour et al. Ann Int Med 1997.

Cirrhoses biliaires secondaires

Hammel et al. N Engl J Med 2001.

Echantillonnage



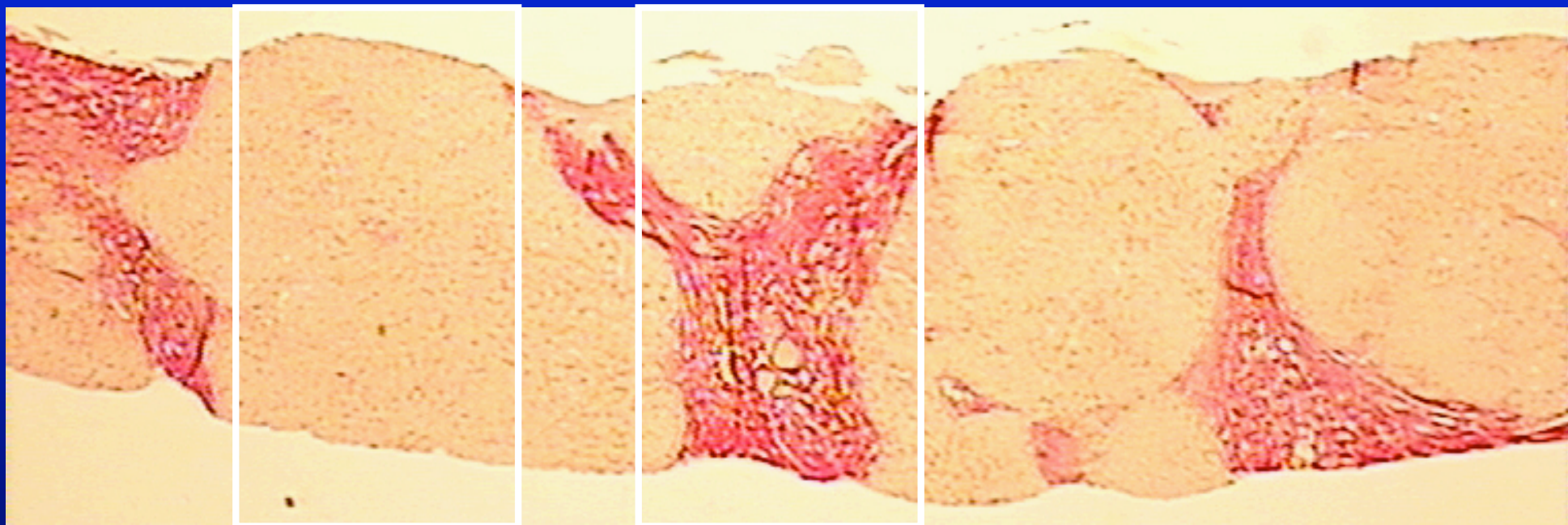
METAVIR F0

F4

**Morpho-
métrie 0%**

> 50%

Echantillonnage



METAVIR F0

F4

**Morpho-
métrie** **0%**

> 50%

Réversibilité des cirrhoses

- Cirrhose histologiquement prouvée quelle qu'en soit la cause (n = 750)
- Absence d'immunosuppression (n = 706)
- Existence d'un traitement spécifique
- Disponibilité d'au moins une biopsie hépatique au cours du suivi de taille suffisante (>10mm et > 4 espaces portes)

n= 113

Score METAVIR, Lecture en aveugle, Taille > 10 mm et > 5 EP

Résolution de la cirrhose : diminution du score de fibrose ≥ 2 points

Régression de la cirrhose: n = 14 (12,4%)

→ –Cirrhose virale C: n= 8

–Cirrhose alcoolique: n= 0

–Cirrhose virale B: n= 3

–Cirrhose autoimmune: n= 3

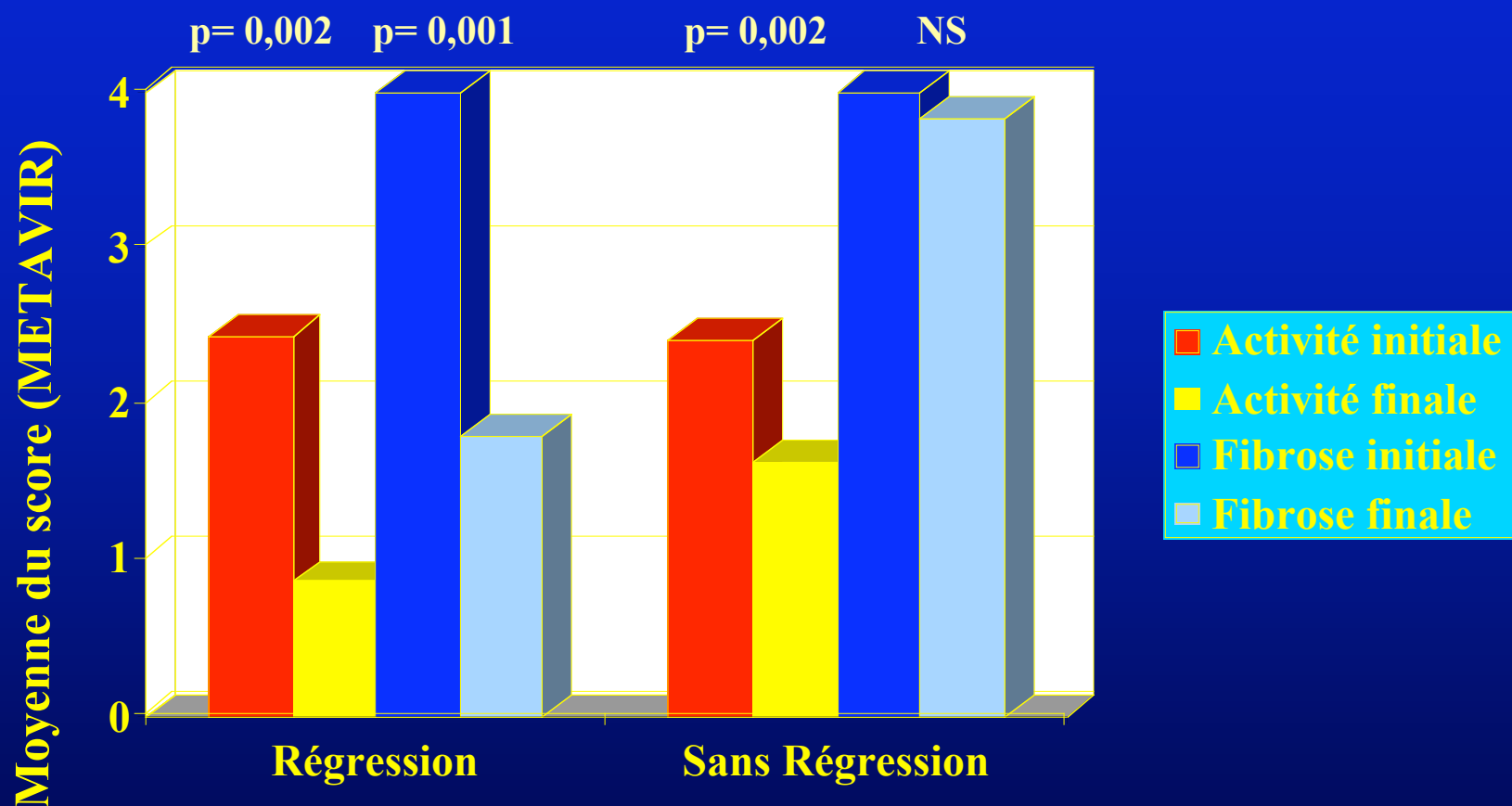
Réversibilité des cirrhoses

Comparaison des 2 groupes de patients

Patients	Sans régression	Avec régression	p
ASAT (U/l)	69 (13-1076)	50 (32-608)	NS
ALAT (U/l)	104 (15-740)	100 (39-392)	NS
Bilirubine (μ mol/l)	12 (3-124)	12 (4-37)	NS
TP (%)	84 (44-100)	93 (69-100)	0,01
Plaquettes (giga/l)	153 (50-590)	175 (116-224)	NS
Albumine (g/l)	42 (27-51)	41 (32-49)	NS
Dysmorphie n (%)	30 (30,3 %)	1 (7,1%)	0,058
Dérivations porto-systémiques n (%)	13 (13,1%)	0	NS
Splénomégalie n (%)	23 (23,2%)	4 (28,6 %)	NS
Varices oesophagiennes n (%)	18 (16,2%)	0	NS

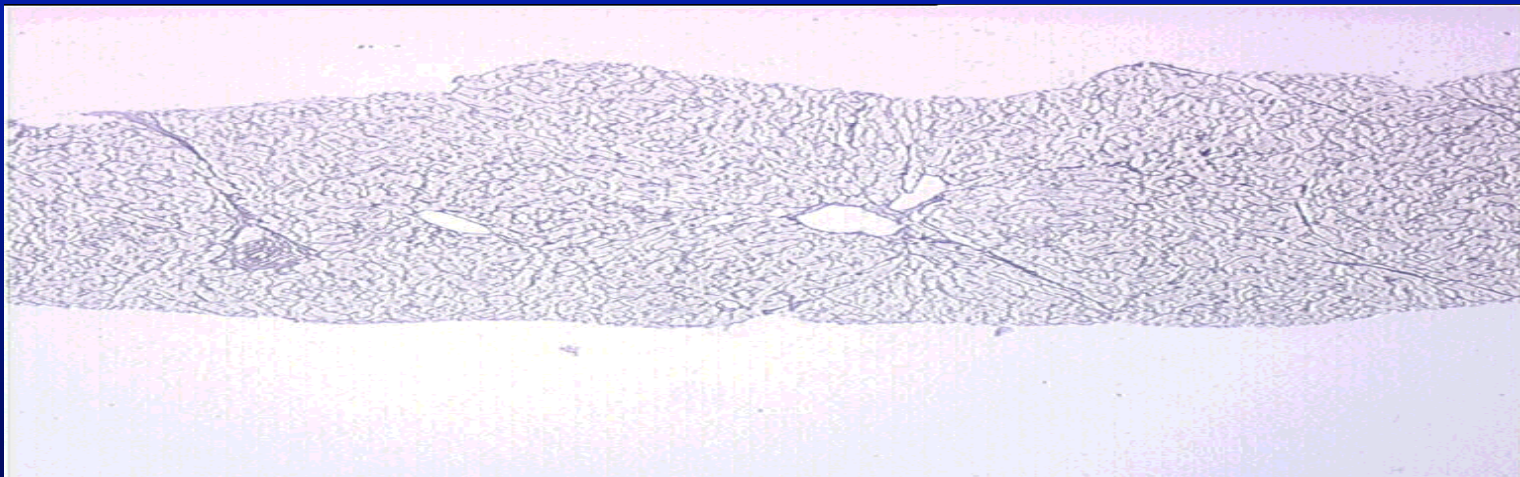
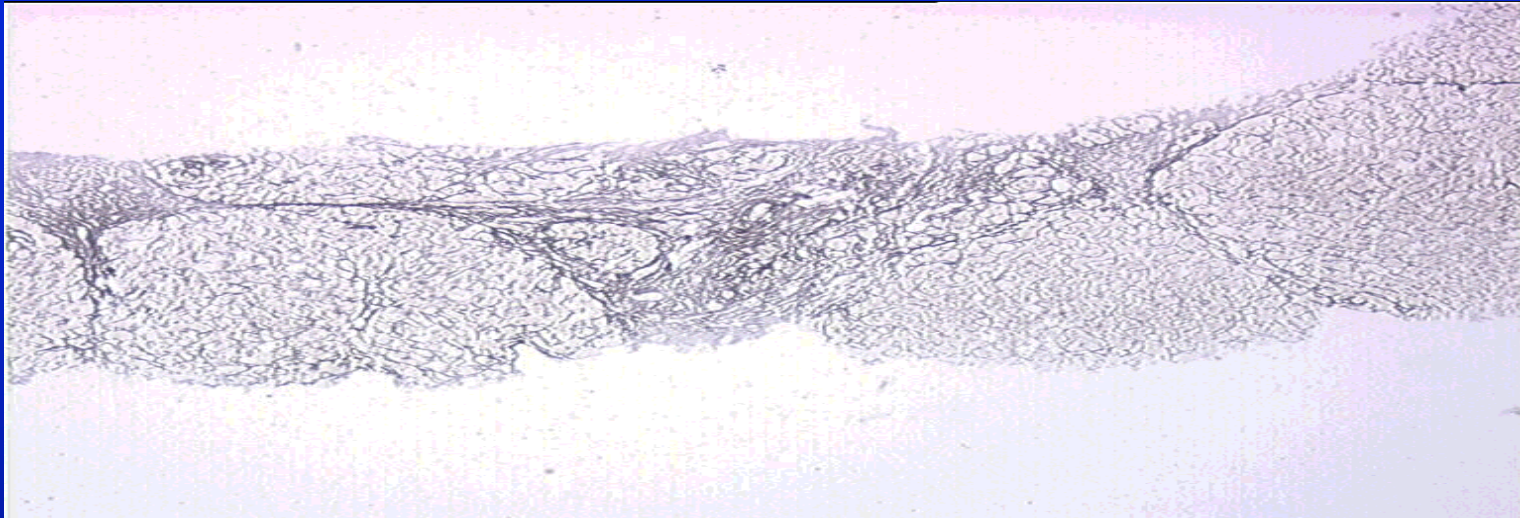
Réversibilité des cirrhoses

Evolution des scores d'activité et de fibrose



Délai médian: 4,3 ± 2,1 ans 2,7 ± 1,8 ans (p = 0,03)
entre les biopsies

Régression de la cirrhose virale C



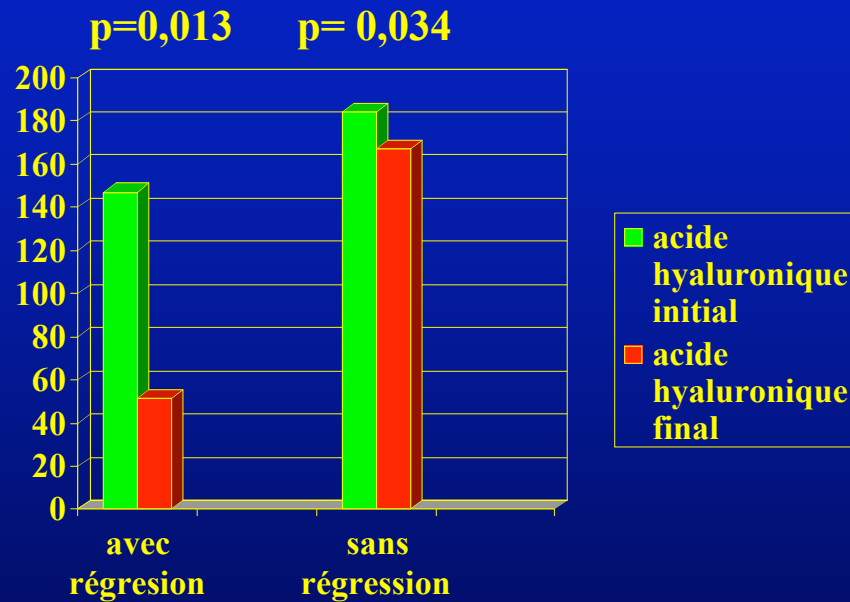
Réversibilité des cirrhoses

- **Disparition complète, quand présents initialement, chez 12 des 14 patients:**
 - Thrombopénie n = 4
 - Diminution du TP n = 1
 - Hypoalbuminémie n= 2
 - Dysmorphie hépatique n = 1
 - Splénomégalie n = 4
- **Progression significative du nombre de patient ayant des anomalies décelées à l'échographie ou des varices oesophagiennes dans le groupe sans régression**
(Mac Nemar p= 0,04 et 0, 0001)

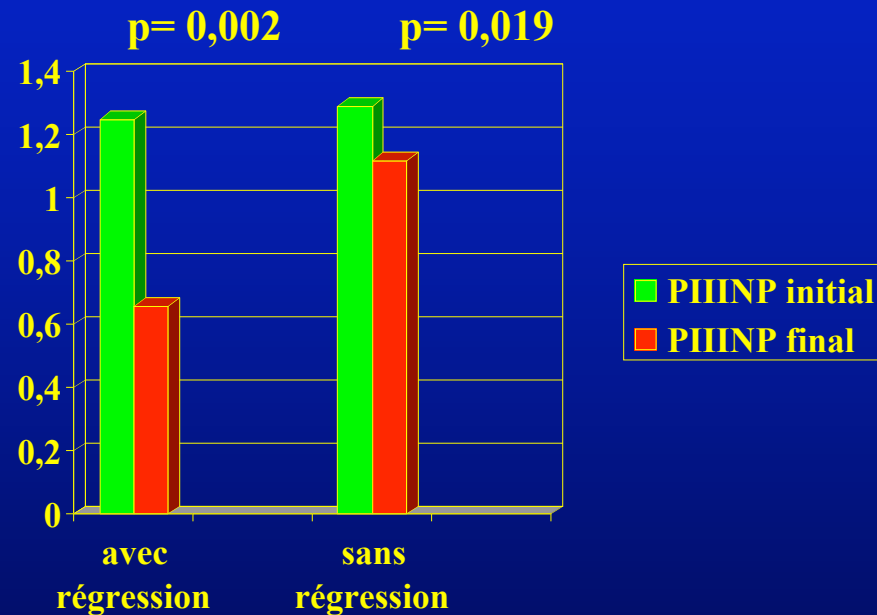
Réversibilité des cirrhoses

Evolution des marqueurs sériques de fibrose

Acide hyaluronique (μg/l)



PIIINP(U/l)



Décroissance de l'acide hyaluronique et du PIIINP > dans le groupe avec régression (p = 0,36 et 0,002)

Réversibilité de la cirrhose

Influence de la réponse au traitement

Réponse virologique prolongée

Patients avec réversibilité: 90.9 % (20/22)

Patients sans réversibilité: 34.2 % (38/111)

$p \leq 0.001$

		Reversibilité	Sans réversibilité
Cirrhose virale C	RVP	12/16 (85.7%)	23/87 (26.4%)
Cirrhose virale B	RVP	3/3 (100%)	5/13 (38.5%)
Cirrhose autoimmune	RVP	5/5 (100%)	5/5 (100%)

Impact de la réversibilité des cirrhoses

- **Suivi moyen:** Regresseurs : 6.86 ± 2.48 ans $84,3 \pm 31$ mois
Non regresseurs: 7.20 ± 2.92 years (NS)

- **Incidence des complications liées à la cirrhoses:**

-Pts avec réversibilité: 0%

-Pts sans réversibilité: 25,4%



p= 0,004

-Mortalité

-Pts avec réversibilité: 0%

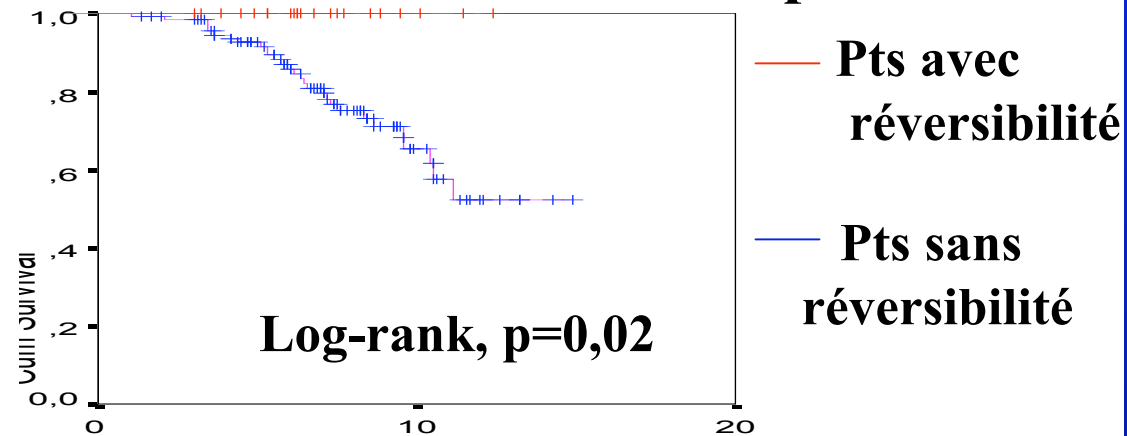
-Pts sans réversibilité: 17,5 %



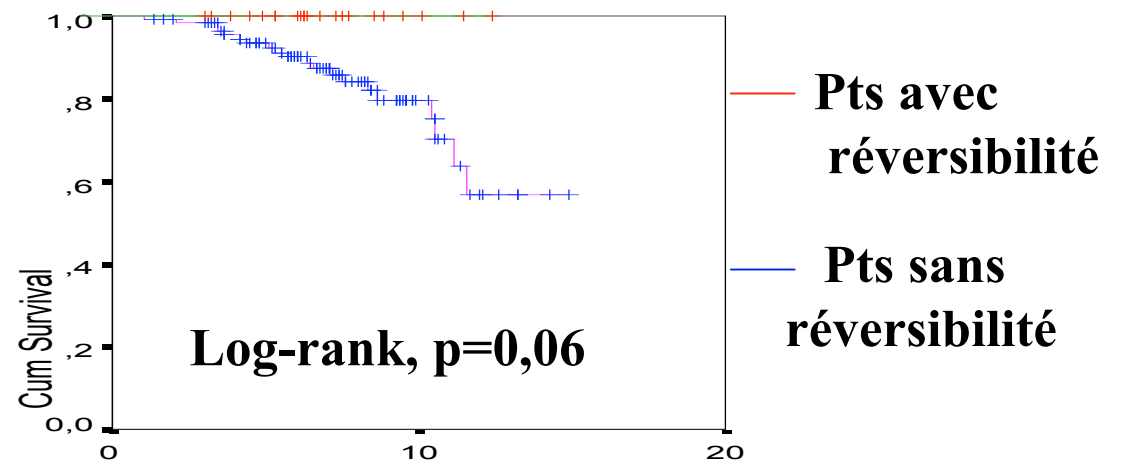
p= 0,04

Survie

Survie actuarielle sans complications



Survie actuarielle



Conclusions

- **Réversibilité des signes histologiques de cirrhose observés chez 15 % des patients après contrôle de l'activité**
- **Disparition parallèle des signes biologiques et morphologiques d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire**
- **Réversibilité observée en cas de cirrhose dite « jeune »**
- **Impact sur la survenue de complications et sur la survie**



- **Intérêt du traitement des patients cirrhotiques**
- **Développement de stratégies à visée anti-fibrosante**