

# Réversibilité des cirrhoses

Stanislas Pol

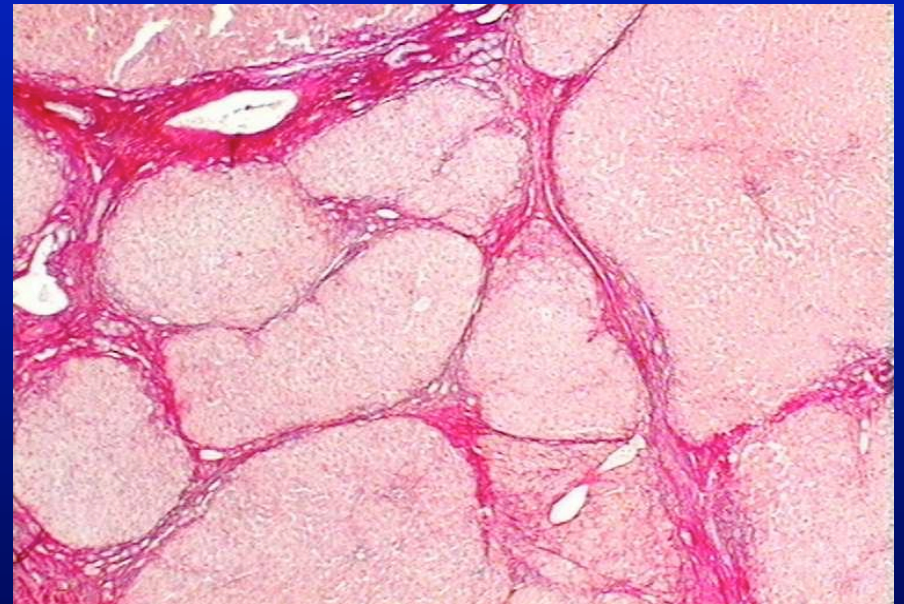
Unité d'Hépatologie & Inserm U-567

Hôpital Cochin, Paris, France

# Définition

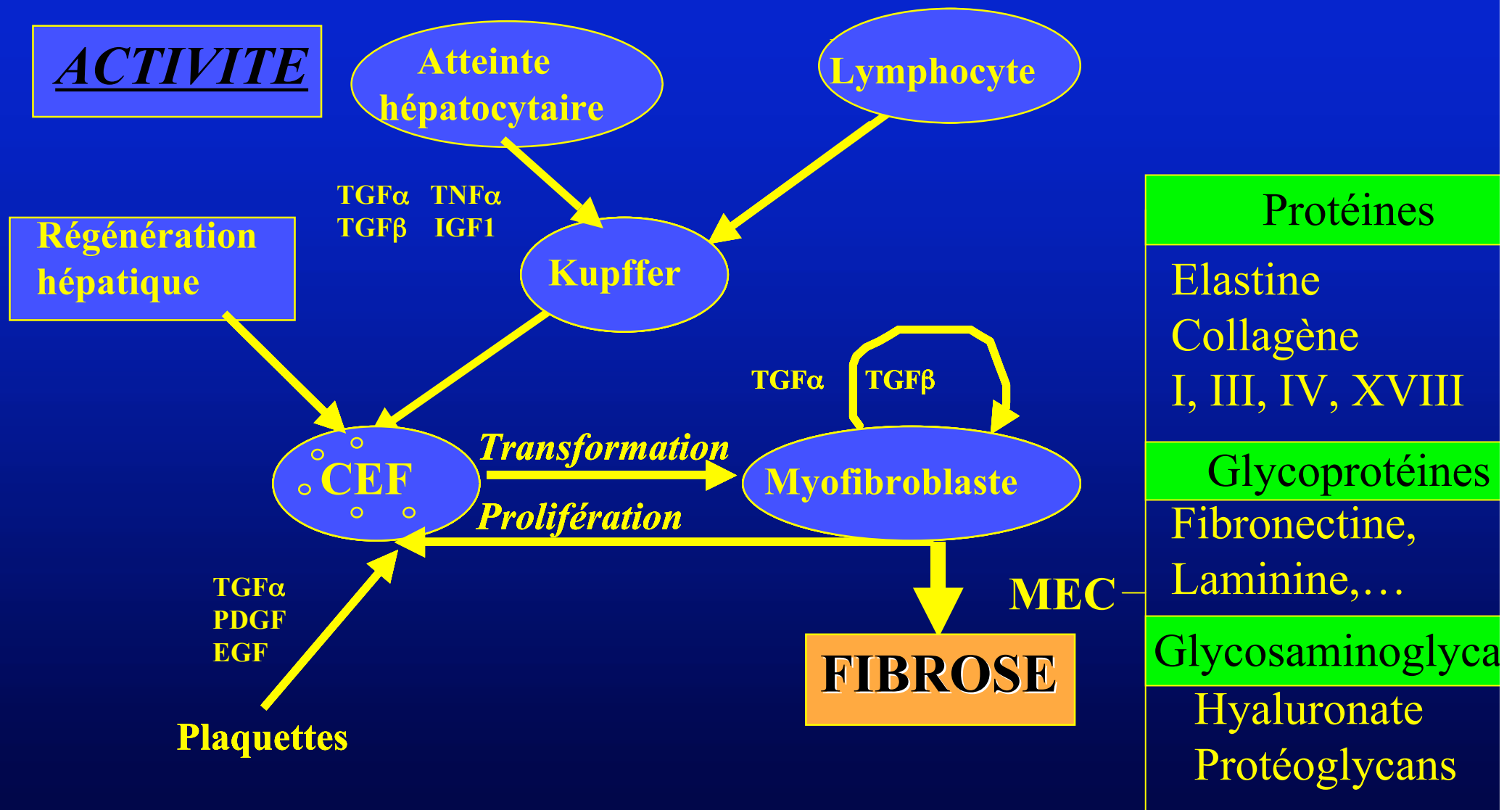
Cirrhose: désorganisation de l'architecture hépatique,  
constituée d'une fibrose extensive délimitant des nodules de  
régénération: HTP

IHC

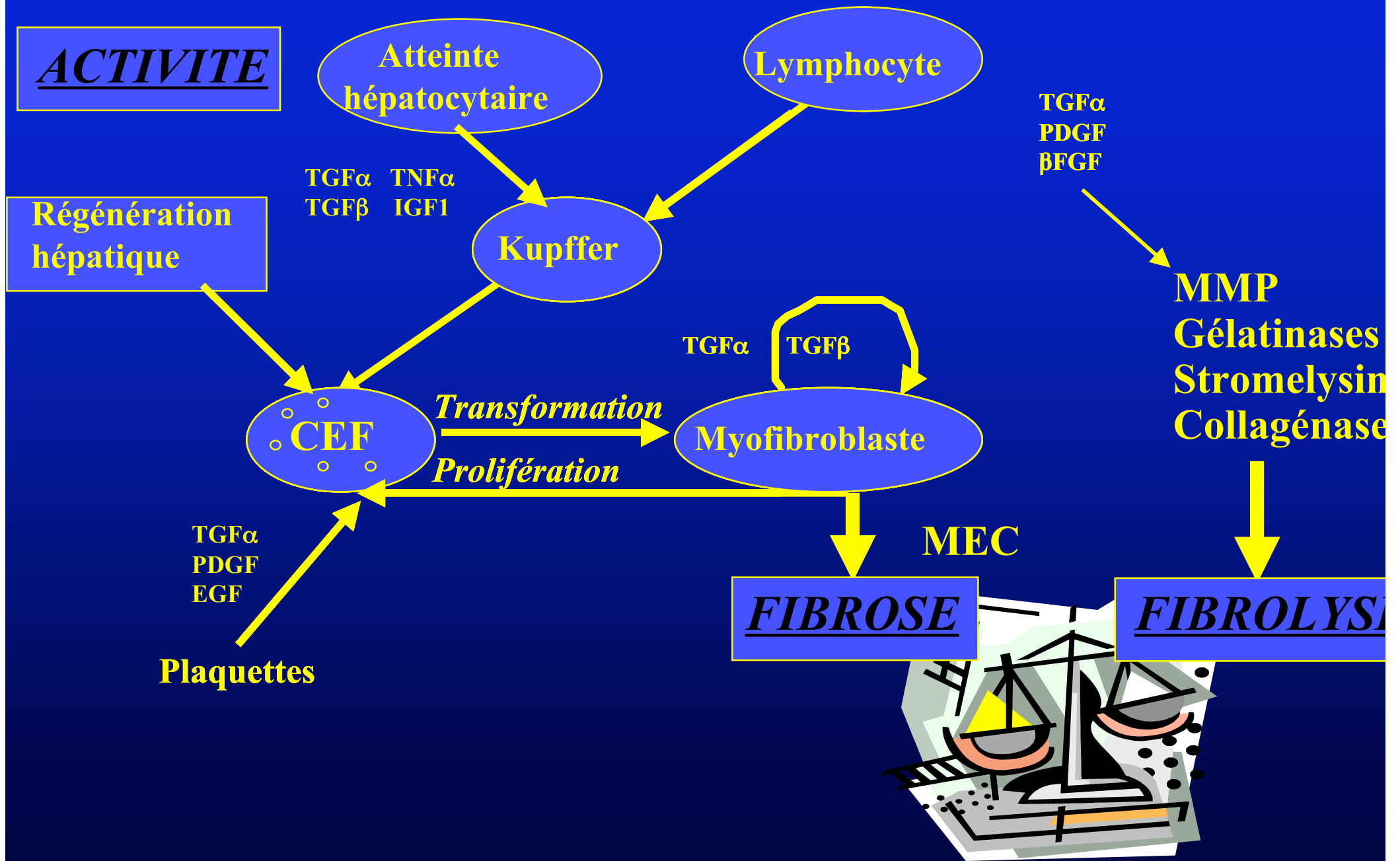


➡ **Dogme: irréversibilité de la cirrhose**

# La fibrogenèse est un processus dynamique



# La fibrogenèse est un processus dynamique



# La fibrogenèse est un processus dynamique

**ACTIVITE**

Atteinte  
hépatocytaire

Lymphocyte

TGF $\alpha$  TNF $\alpha$   
TGF $\beta$  IGF1

Kupffer

Régénération  
hépatique

TGF $\alpha$   
PDGF  
 $\beta$ FGF

TIMP  
IMP1  
IMP2

**ANTI-  
FIBROLYSE**

MMP  
Gélatinases  
Stromelysin  
Collagénase

CEF

Transformation  
Prolifération

TGF $\alpha$

TGF $\beta$

Myofibroblaste

TGF $\alpha$   
PDGF  
EGF

Plaquettes

MEC

**FIBROSE**

**FIBROLYSE**



# Régression de la fibrose

Fibrosis progression rate per year

(679 patients F2-F3-F4 with paired biopsies and known duration of infection)

■ **Before** ■ **After**



Four pivotal International RCTs SPRI.  
4493 naive pts; 3010 with paired biopsies

Poynard et al. Gastroenterology 2002

# Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrhoses

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  $\text{CCl}_4$

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  $\text{CCl}_4$  (diminution de l'expression des TIMPs)

Friedman et al. J Biol Chem 2000.

## 3. Régénération hépatique

# 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)
- critère de Desmet et METAVIR A0 à A3 et F0 à F4
- Score A : inchangé chez non Trt, diminué chez RC
- Score F : - Non Trt : progression 0,095 U fibreuse / an  
- RVP : diminution -0,282 U fibreuse / an  
- Non RVP : progression 0,024 U fibreuse / an

	F0 - F3	F4
Non Trt	0,048 - 0,367 U/an	
RVP	-0,374 - -0,157 U /an	- 0,283 U /an
Non RVP	-0,014 - 0,083 U /an	- 0,163 U / an



# Régression de la cirrhose virale C

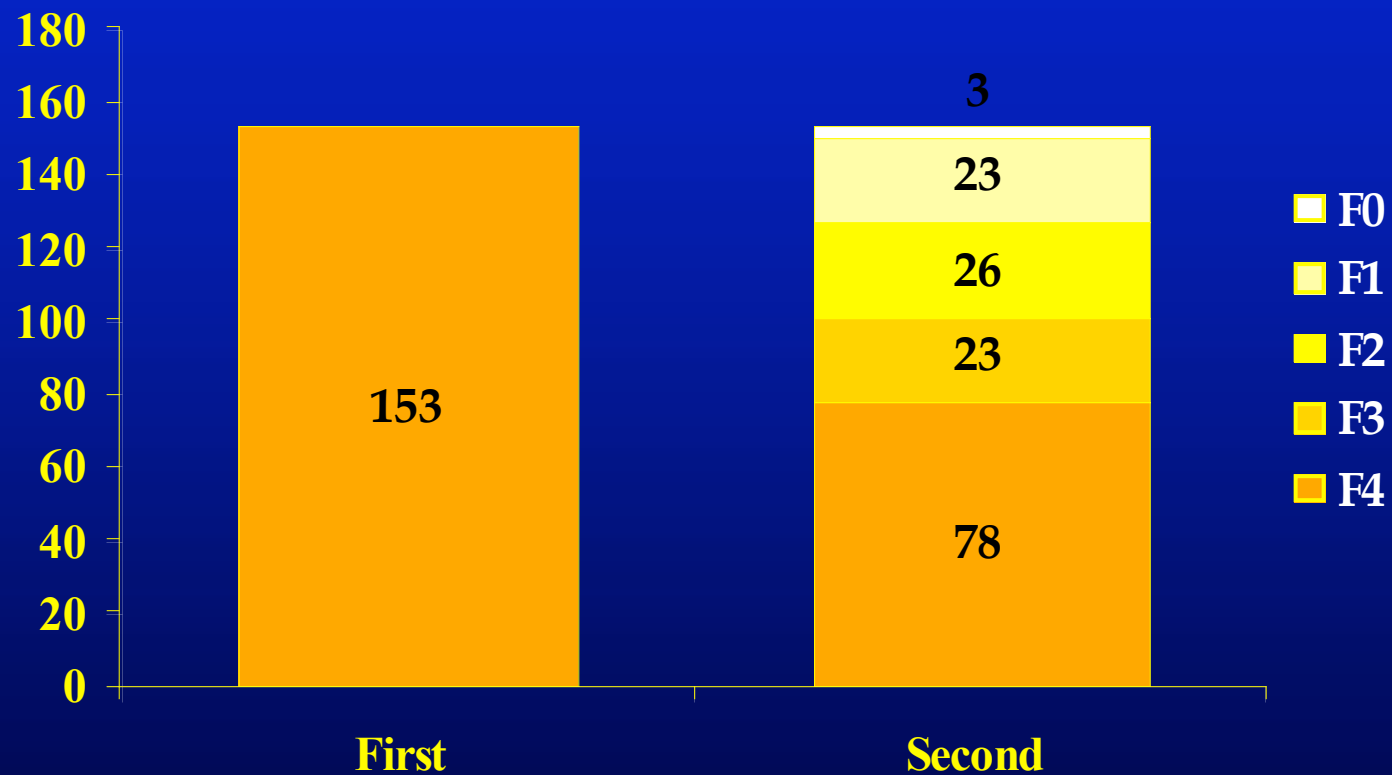
Après traitement par IFN  
disparition de la cirrhose

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

Seul le traitement (et non sa durée) influence la régression de la  
fibrose

# Régression de la cirrhose virale C

Reversal of cirrhosis in 75/153 (49%) of patients



# Régression de la cirrhose virale C

Réversibilité histologique de la cirrhose chez 6/64 (9.4%)  
(Child A/âge moyen: 42)

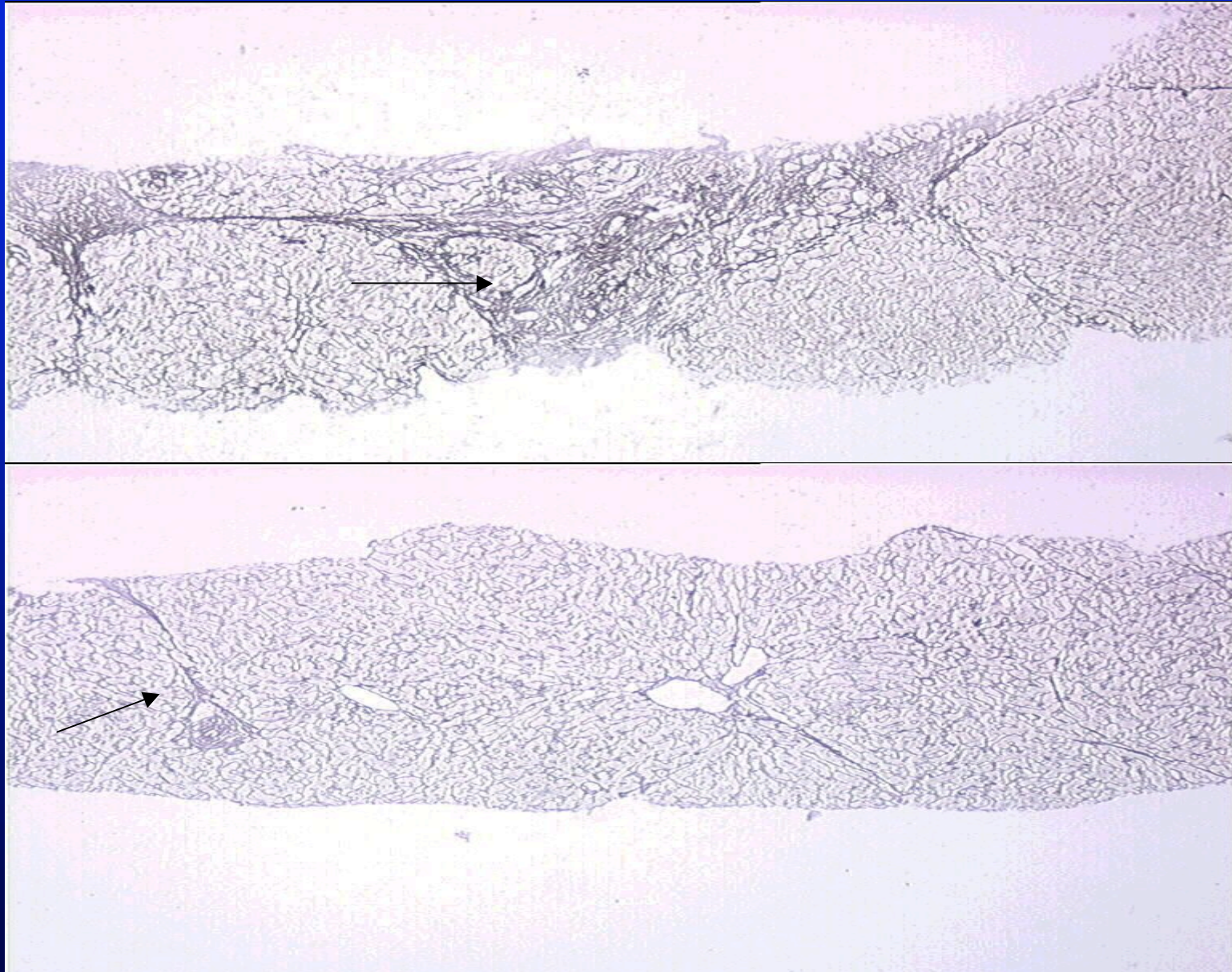
## Evolution du score de fibrose

Biopsie hépatique	Pré-thérapeutique	Post- thérapeutique	Finale	Réponse Thérap.
N°1	A2F4 (1995)		A1F1 (1999)	LTR
N°2	A3F4 (1993)	A0F2 (1996)	A0F1 (1999)	LTR
N°3	A3F3 (1994)	A2F4 (1996)	A0F2 (1999)	LTR
N°4	A3F4 (1991)	A0F4 (1994)	A0F2 (1999)	LTR
N°5	A3F4 (1996)		A3F1 (1999)	REL
N°6	A2F4 (1996)		A1F2 (1998)	LTR

interval médian entre les PBH: 4 ans

Taille moyenne des 15 PBH:  $16 \pm 5$  mm/ nombre moyen d'espaces portes:  $17 \pm 8$

# Réversibilité des cirrhoses virales C

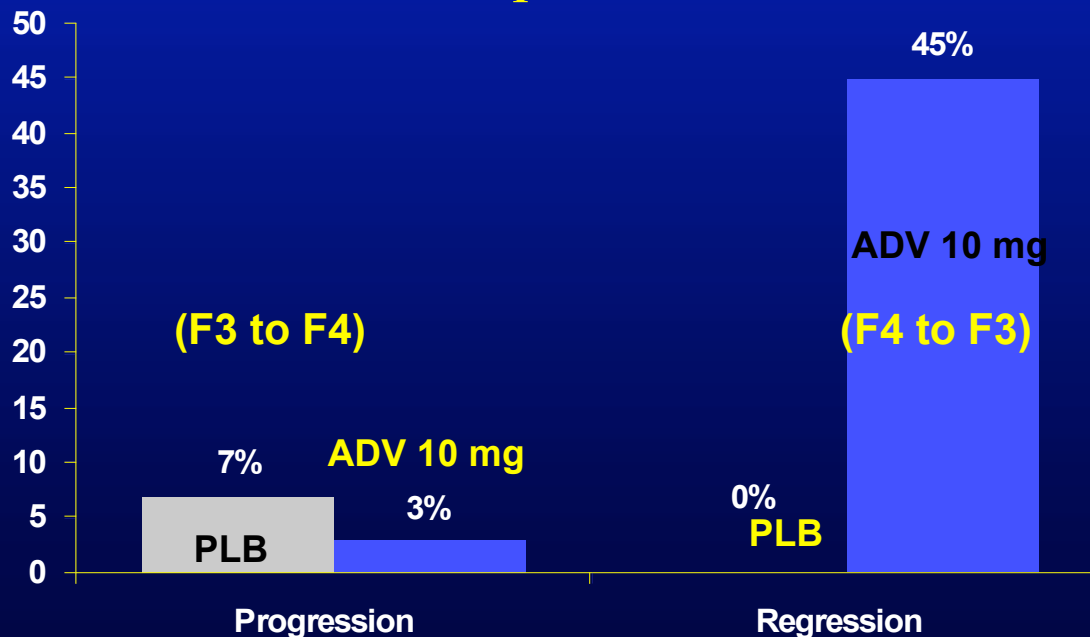


# Régression des cirrhoses Hépatites virales B

Traitement par Lamivudine > 2 ans. n= 236

Suivi = 2 ans.

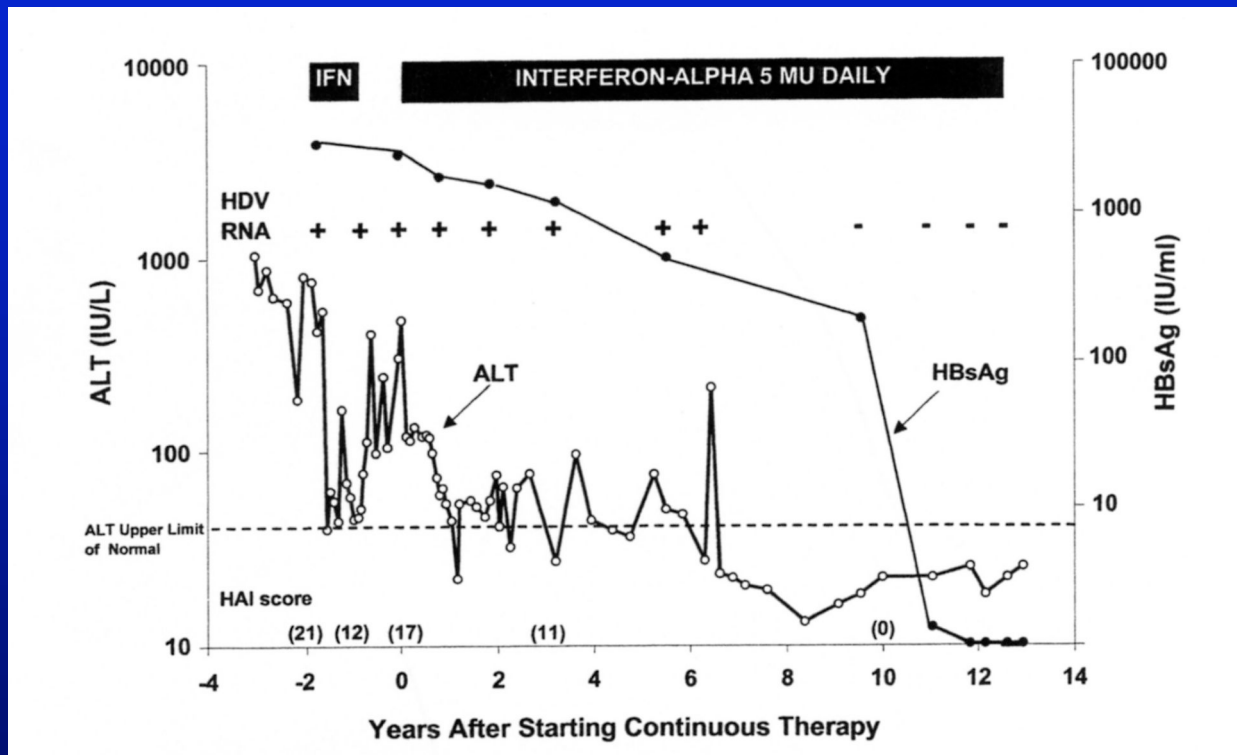
- Diminution  $\geq 2$  points de l'activité : 60%.
- Amélioration de la fibrose en pont : 51 %.
- Disparition des lésions histologiques de cirrhose chez 14 / 22 cirrhotiques.



Schiff et al. Hepatology 2000.

Adéfovir  
10 mg/j pour 48 sem.

# Régression des cirrhoses D



Lau DTL, et al. Gastroenterology 1999; 117: 1229-1233



# 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.

# 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**

- Analyse anatomo-pathologique
  - Score METAVIR: - Activité A (0 à 3)  
- Fibrose F (0 à 4)
  - Lecture en aveugle.
  - Taille > 10 mm et > 4 espaces portes.
- Résolution de la cirrhose:
  - Diminution du score de fibrose  $\geq 2$  points



# Réversibilité des cirrhoses

## Caractéristiques biologiques des patients

ASAT (U/l)	67 (13-1076)
ALAT (U/l)	104 (15-740)
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	12 (3-124)
TP (%)	84 (44-100)
Plaquettes (giga/l)	153 (50-590)
Albumine (g/l)	42 (27-51)

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

- Cirrhose virale C: n= 8
- Cirrhose virale B: n= 3
- Cirrhose alcoolique: n= 0
- Cirrhose autoimmune: n=

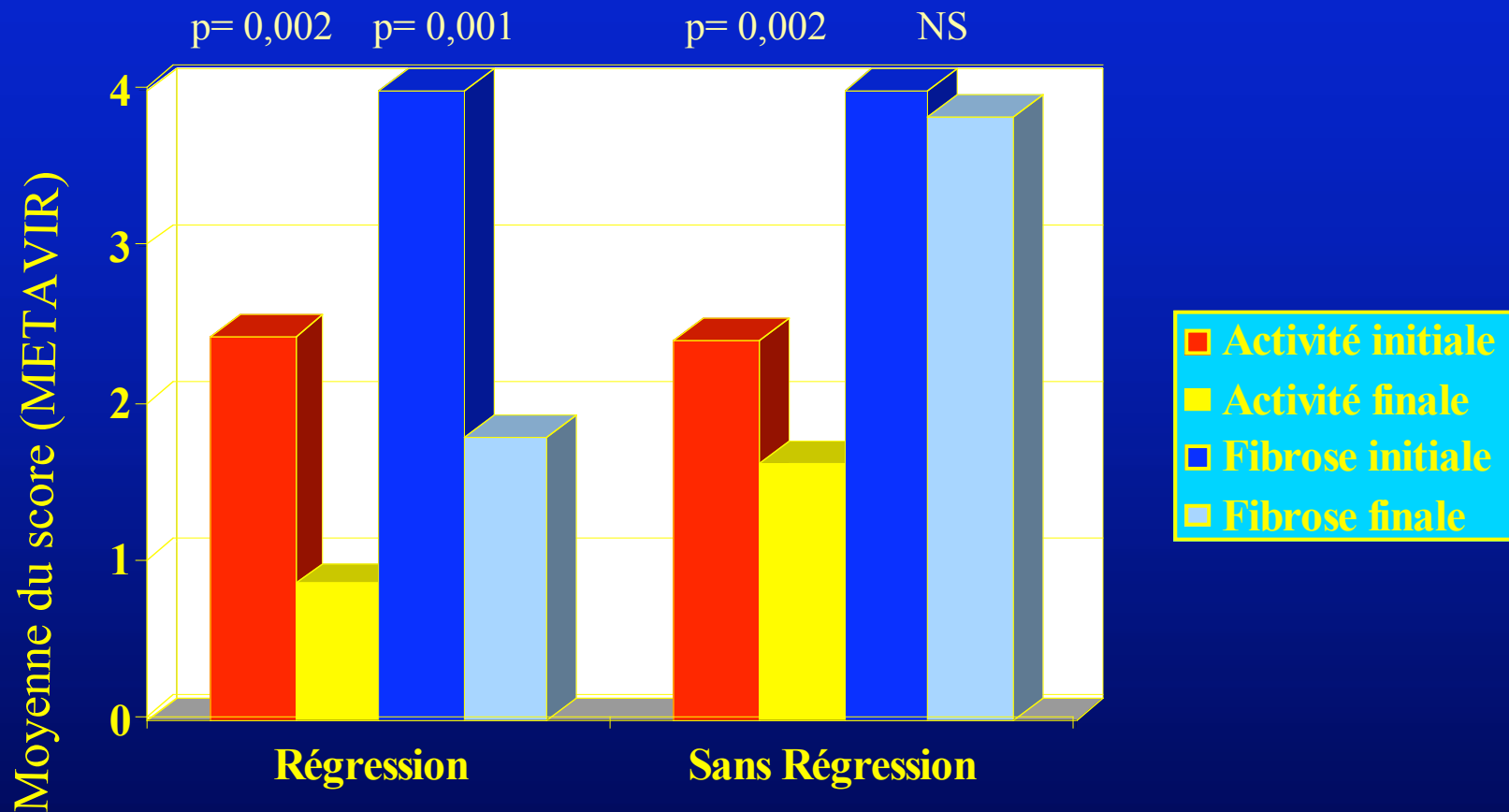
# Réversibilité des cirrhoses

## 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 (μmol/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  
entre les biopsies

2,7 ± 1,8 ans ( $p = 0,03$ )

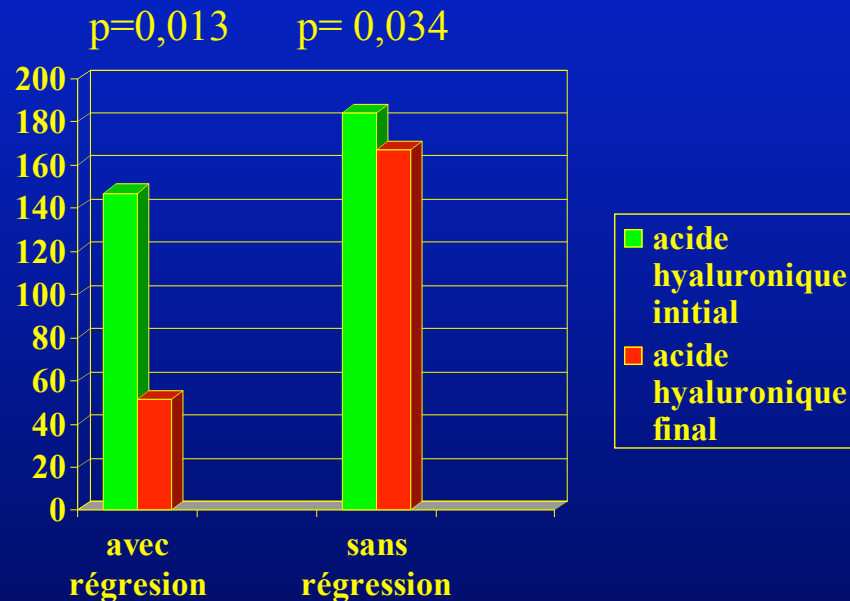
# Réversibilité des cirrhoses

- 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  $0,0001$ )

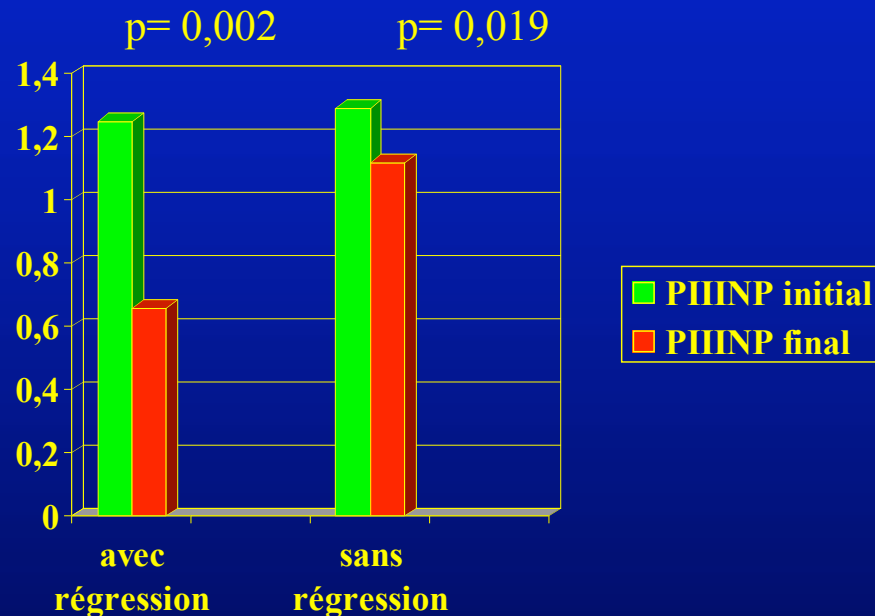
# Réversibilité des cirrhoses

## Evolution des marqueurs sériques de fibrose

### Acide hyaluronique ( $\mu\text{g/l}$ )



### PIIINP(U/l)



Décroissance de l'acide hyaluronique et du PIIINP > dans le groupe avec régression ( $p = 0,036$  et  $0,002$ )

# Réversibilité des cirrhoses

		Sans régression	Régression	p
VHC	RC <sup>*,§</sup>	17 (24,6%)	5 (62,5%)	0,04
	Rechuteurs	14 (20,3%)	2 ( 25%)	NS
	Dose cumulée IFN	530 ± 349 MU	427 ± 99 MU	NS
VHB	RC <sup>§</sup>	6 (42.9%)	3 (100%)	NS
	Rechuteurs	1 (7,1%)	0	NS
Auto- immune	Réponse <sup>§</sup> complète	7 (100%)	3 (100%)	NS
	Durée cumulative corticoïdes	38 ± 19 mois	54 ± 27 mois	NS

\* 22,6% des RC VHC (§ 34,1% de l'ensemble des RC) ont une réversibilité

# Réversibilité de la cirrhose

## Influence de la réponse au traitement

### Réponse prolongée

Patients avec réversibilité: 90.9 % ( 20/22)

Patients sans réversibilité: 34.2 % ( 38/111)

]  
p ≤ 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%)

# Réversibilité des cirrhoses

## Transplantation foie-rein des dialysés

Démonstration sur le foie ex vivo de la disparition de la cirrhose chez 2 des 3 cirrhotiques ayant eu un traitement spécifique et une double greffe: F2 & F3



# Impact de la réversibilité des cirrhoses

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

- Incidence des complications liées à la cirrhoses:

-Pts avec réversibilité: 0%

-Pts sans réversibilité: 25,4%



p= 0,004

## -Mortalité

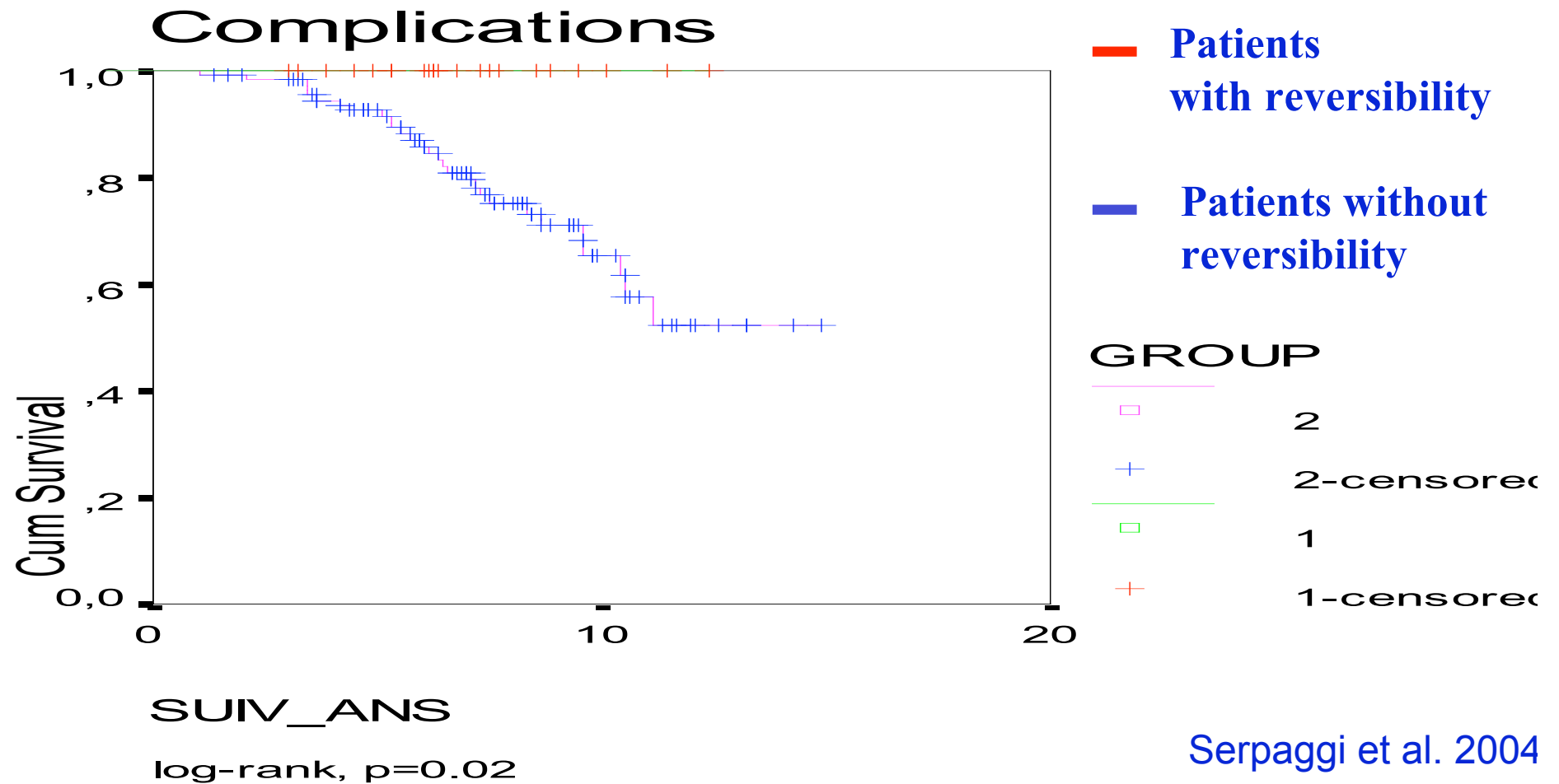
-Pts avec réversibilité: 0%

-Pts sans réversibilité: 17,5 %



p= 0,04

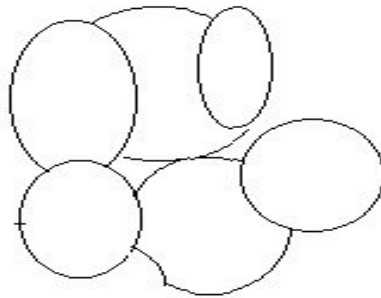
# Réversibilité des cirrhoses



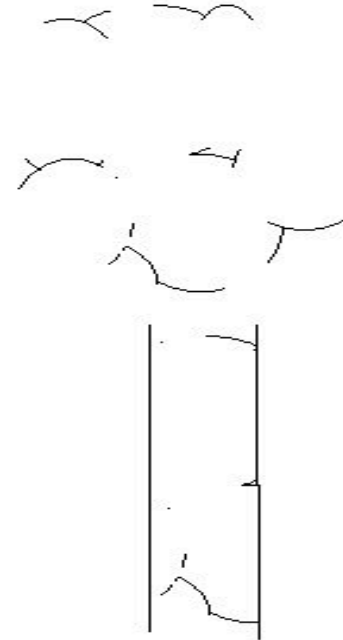
# Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrhoses



Cirrhose  
Micro-nodulaire



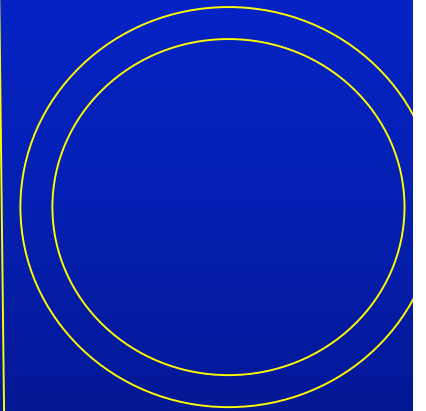
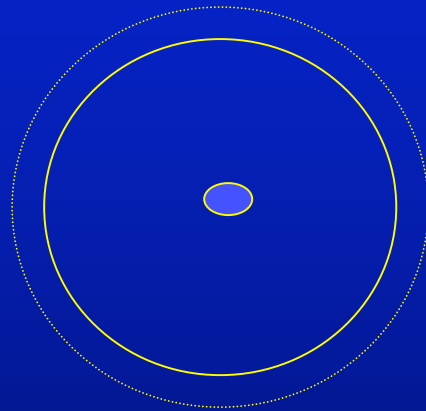
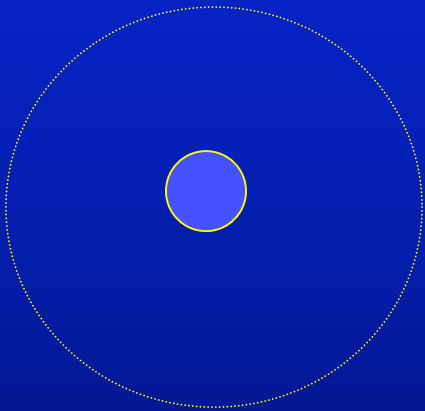
Cirrhose  
macro-nodulaire



Fibrose  
septale incomplète

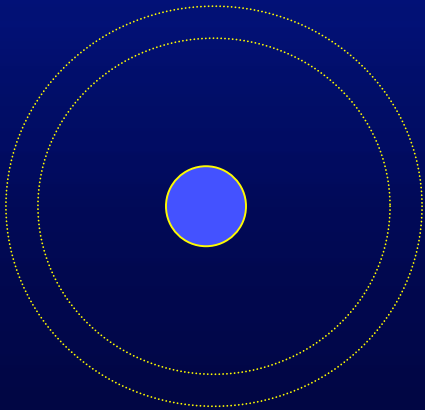
# Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrhoses

**fibrose extensive** → **Cirrhose irrégulière** → **Cirrhose nodulaire**



**Hyperplasie nodulaire régénérative**

**Cirrhose irrégulière**



**Foie "normal"**

# Conclusions (1)

- Réversibilité des signes histologiques de cirrhose observés chez 15 %
- Disparition parallèle des signes biologiques et morphologiques d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire
- Réversibilité observée en cas de cirrhose dite « jeune »



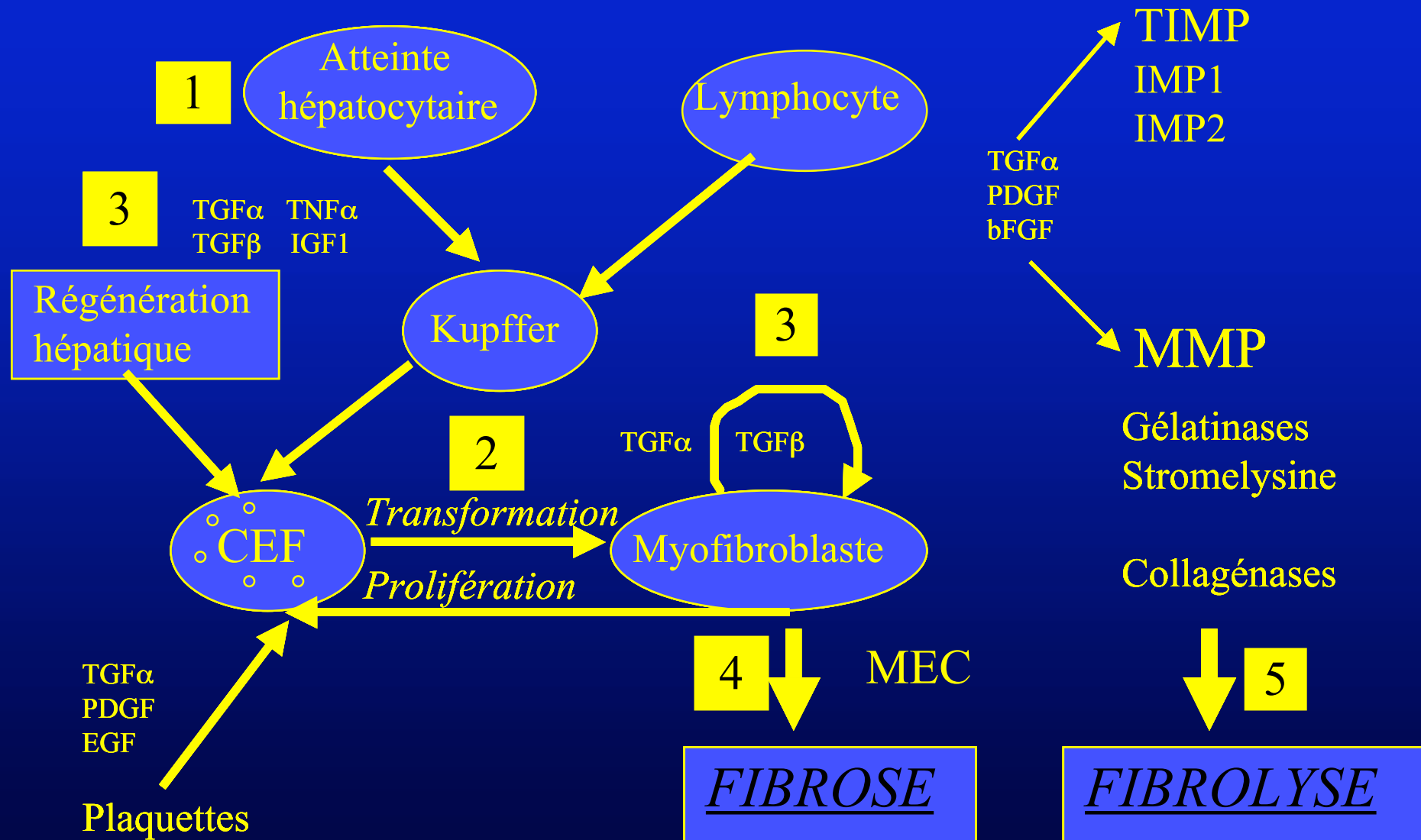
- Intérêt du traitement des patients cirrhotiques
- Incidence de la réversibilité sur la survenue de complications (CHC) ?

## Conclusions (2)

- Contrôle de l'activité nécrotico-inflammatoire important
- Influence d'autres facteurs acquis ou génétiques:
  - Acquis : propriétés antifibrosantes des traitements (IFN $\alpha$ , glucocorticoïdes)
  - Génétiques : polymorphisme génétique du TGF $\beta$  1 et de l'angiotensinogène

 Développement de traitements antifibrosants en association aux traitements spécifiques.

# Fibrogenèse et modes d'action des traitements antifibrosants



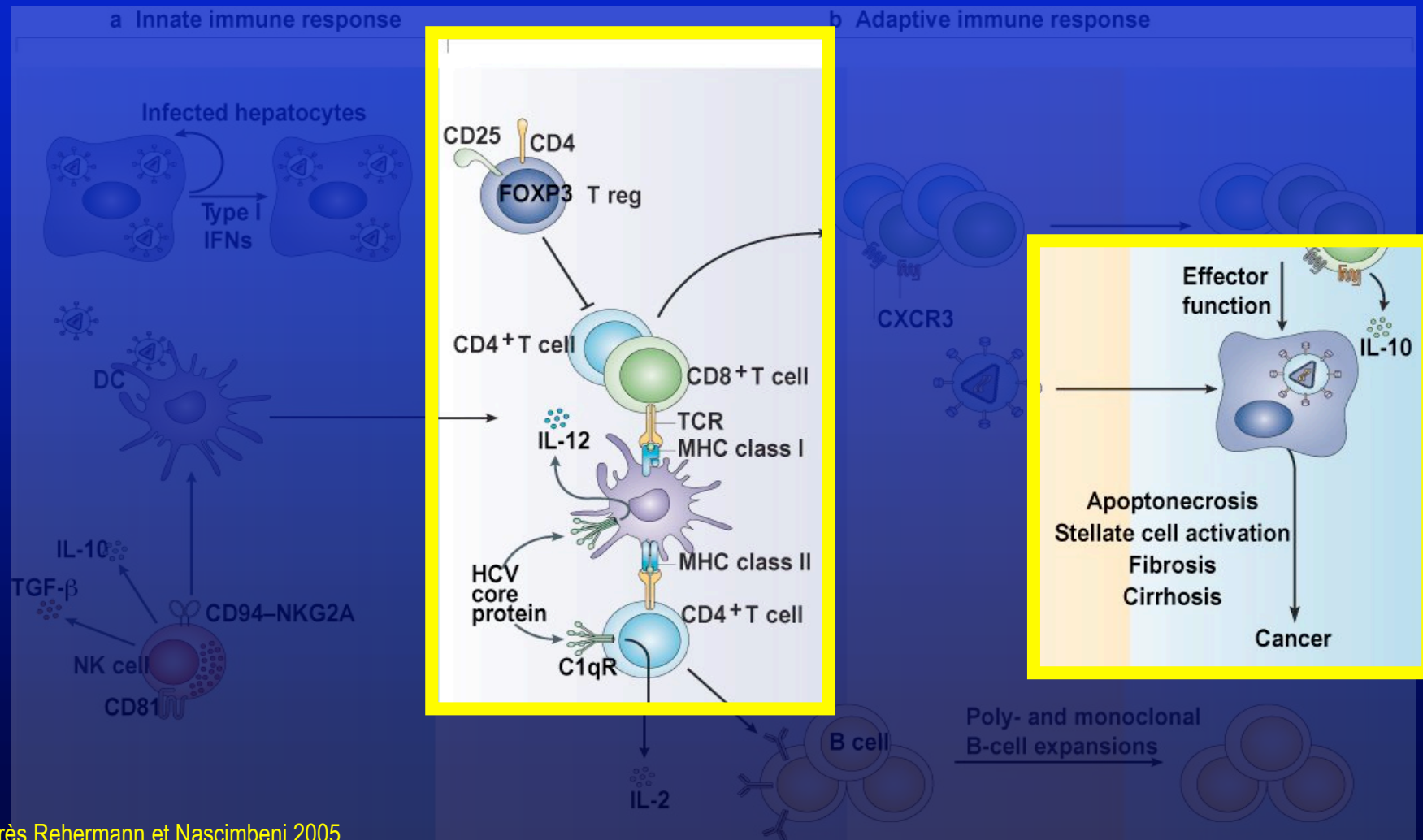
# Traitements antifibrosants disponibles

<b>1</b>	<b>Cytoprotection</b>	<b>Prostaglandine Silymarine S-adenosylméthionine Phosphatidylcholine D-Penicillamine</b>	<b>Vitamine E  Zinc Malotilate AUDC</b>
<b>2</b>	<b>Réduction de l'activation des CEF</b>	<b>Glucocorticoïdes Interférons</b>	<b>Rétinoïdes Œstrogène</b>
<b>3</b>	<b>Neutralisation des cytokines</b>	<b>Pentoxiphylline Anti-TGF <math>\beta</math></b>	<b>Rapamycine</b>
<b>4</b>	<b>Inhibition de la synthèse de la MEC</b>	<b>Inhibiteurs prolyl 4-hydroxylase Colchicine</b>	<b>IL10</b>
<b>5</b>	<b>Augmentation de la dégradation de la ME</b>	<b>Glucocorticoïdes Phosphatidylcholine Prostaglandines</b>	<b>Interférons Colchicine IL10</b>

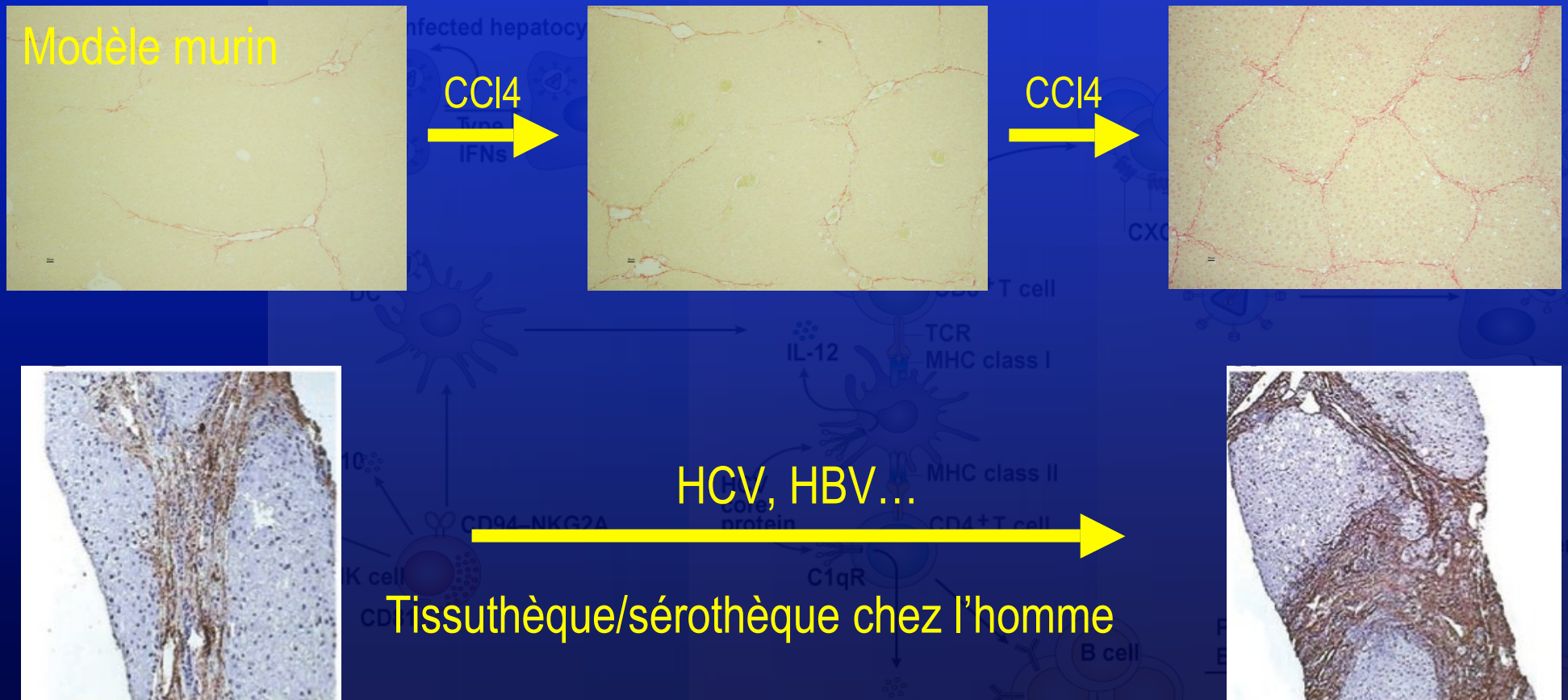


# Régression des cirrhoses

- Fibrogénèse/fibrolyse et immunité
- Fibrogénèse/fibrolyse et sénescence

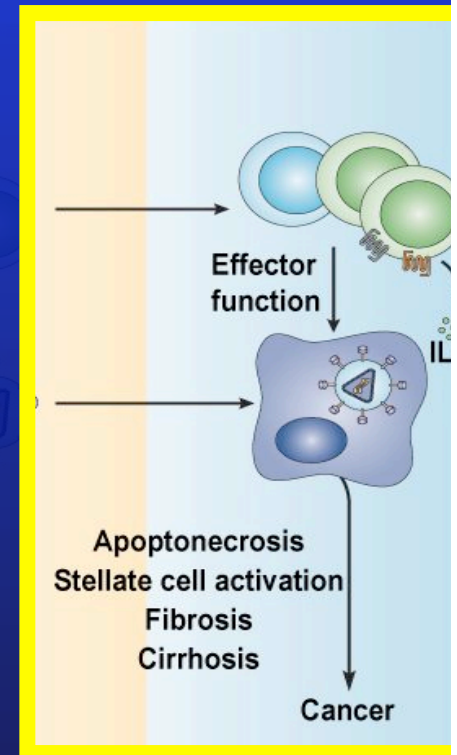


# Modèles / matériel d'étude



# Fibrogénèse sénescence

- Fibrose hépatique et sénescence
  - **Sénescence répllicative**: théorie d'attrition des télomères
    - Souris mTERT<sup>-/-</sup>
    - Homme: « hepatocyte telomere shortening and senescence correlates with progression of fibrosis and cirrhosis »
  - **Sénescence prématurée et stress oxydant**

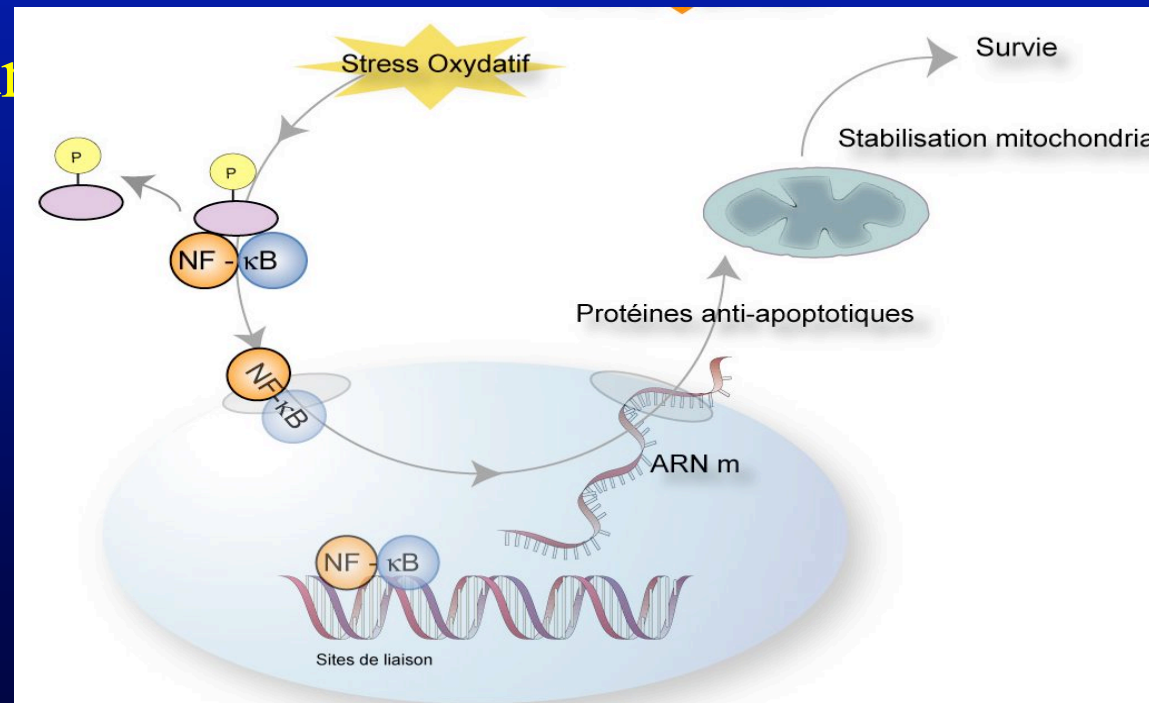


# Approche analytique

- Etude au cours de la fibrogénèse/fibrolyse
  - p21, p16
  - H2AX
  - Ploïdie
- Au stade de cirrhose
  - Dysfonction télomérique
  - Délétions mitochondriales
  - Microarrays

# Dysfonction mitochondriale et fibrogenèse

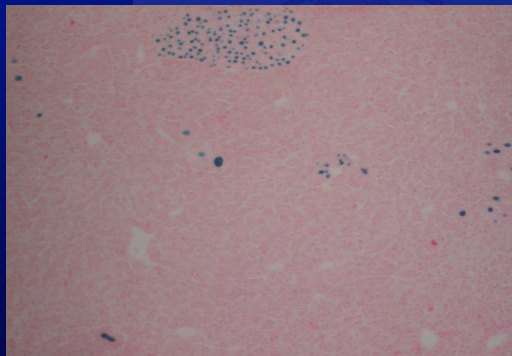
- Induction de la fibrogenèse chez la souris Bcl-2
- 230 gènes sur microarrays dédiés
  - Stress oxydant
  - Fonction mitochondriale
  - Métabolisme
  - Cycle cellulaire
  - Apoptose



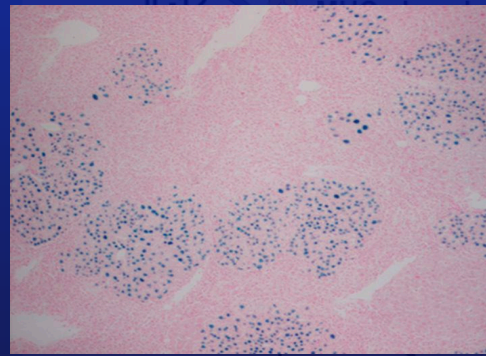


# Approche expérimentale

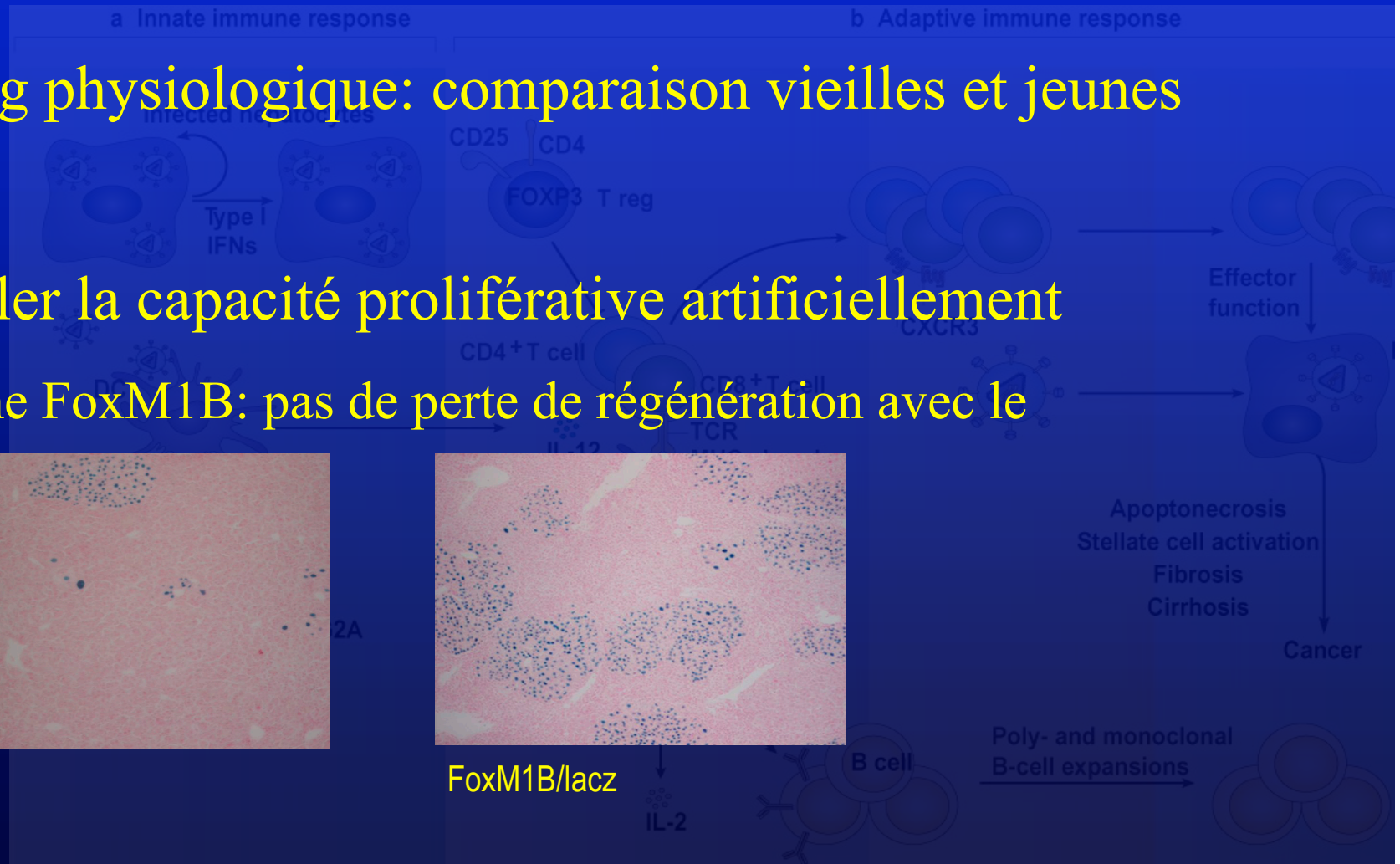
- Ageing physiologique: comparaison vieilles et jeunes souris
- Moduler la capacité proliférative artificiellement
  - Gène FoxM1B: pas de perte de régénération avec le



Lacz

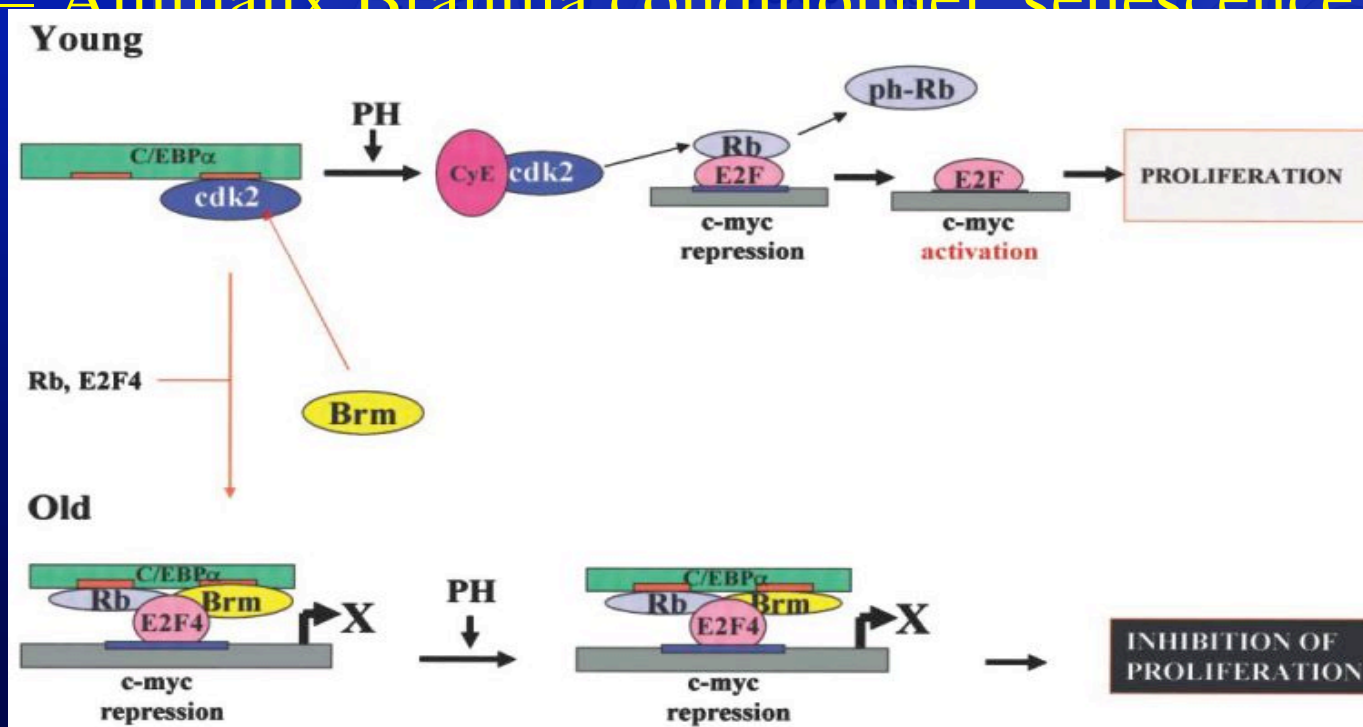


FoxM1B/lacz

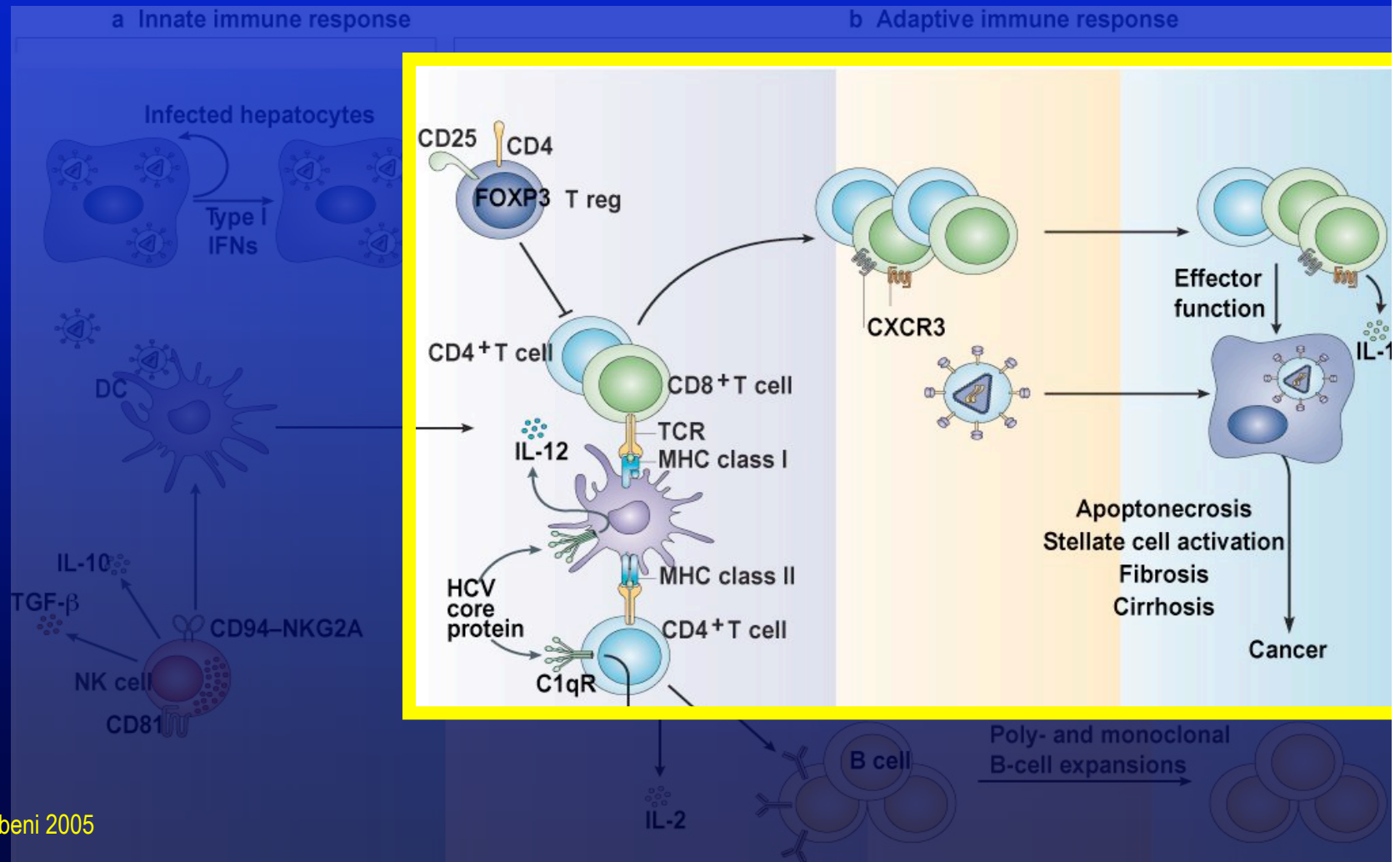


# Sénescence répllicative et susceptibilité à la Fibrose

- Moduler la capacité proliférative artificiellement
  - Animaux Brahma conditionnel: sénescence

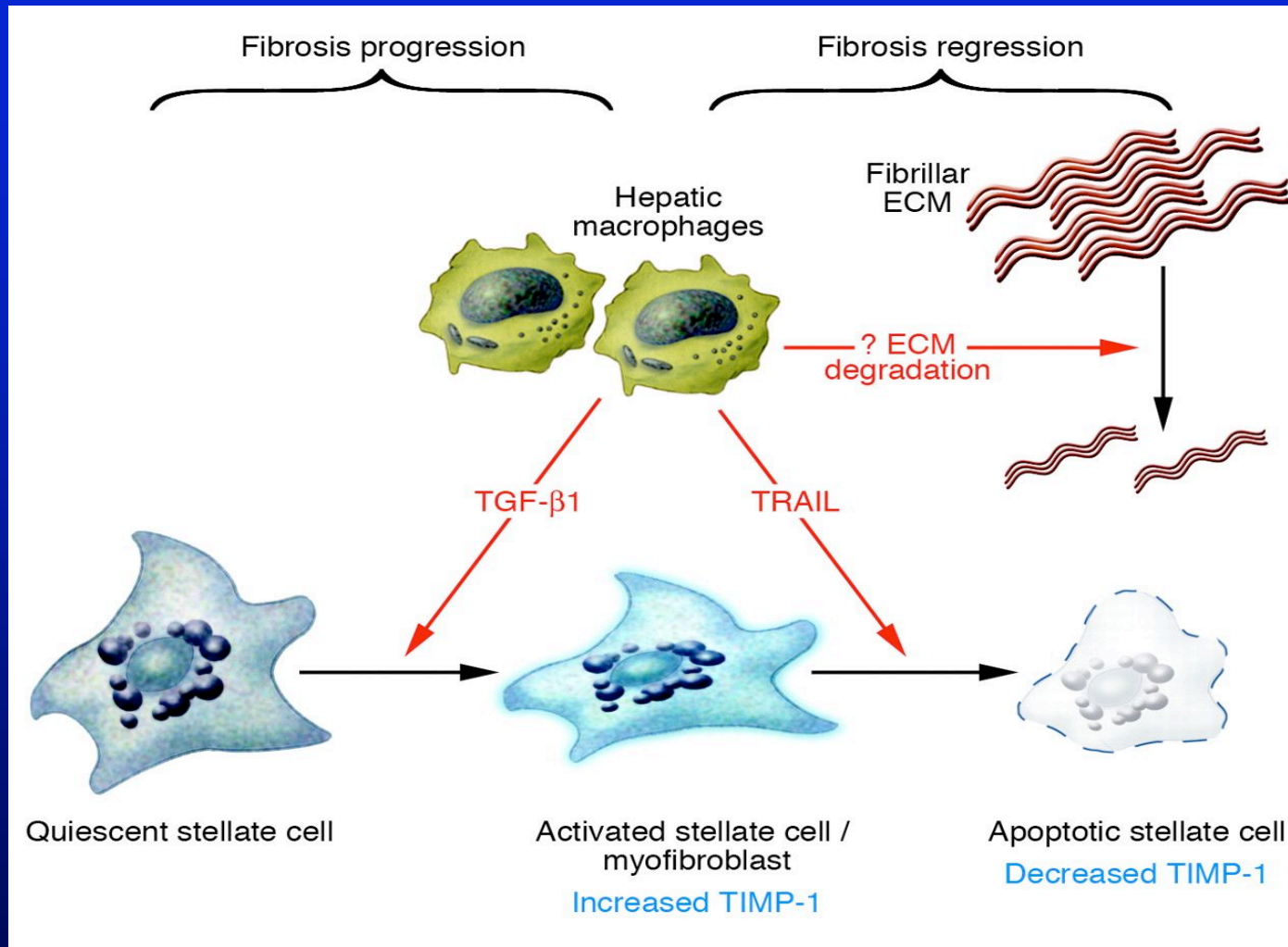


# Fibrogénèse/fibrolyse et immunité





## The double-edged sword of hepatic macrophage activity in hepatic fibrosis progression versus recovery



Friedman, S. L. J. Clin. Invest. 2005;115:29-32



# Fibrogénèse/fibrolyse immune

- Macrophages et T Reg
  - Marquages (tissuthèque)
    - Sériés
    - Régresseurs / non régresseur
  - Co-cultures (pièces d'hépatectomie)
    - Macrophages - T Reg - Myofibroblastes
  - CCR2-/-
    - LVB / CC14

D'après Rehmann et Nascimbeni 2005

