

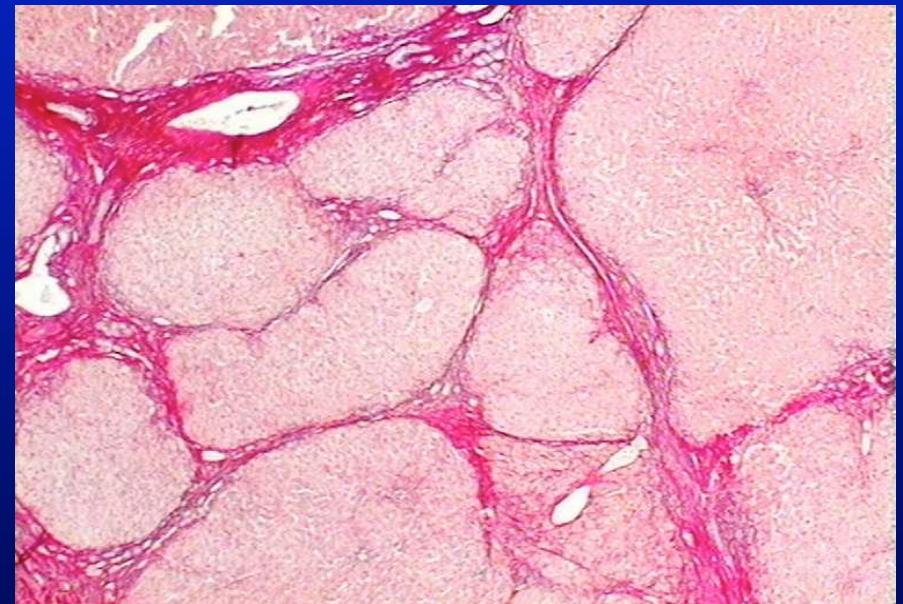
Réversibilité des cirrhoses

Stanislas Pol
Unité d'Hépatologie & Inserm U-567
Hôpital Cochin, Paris, France

Définition

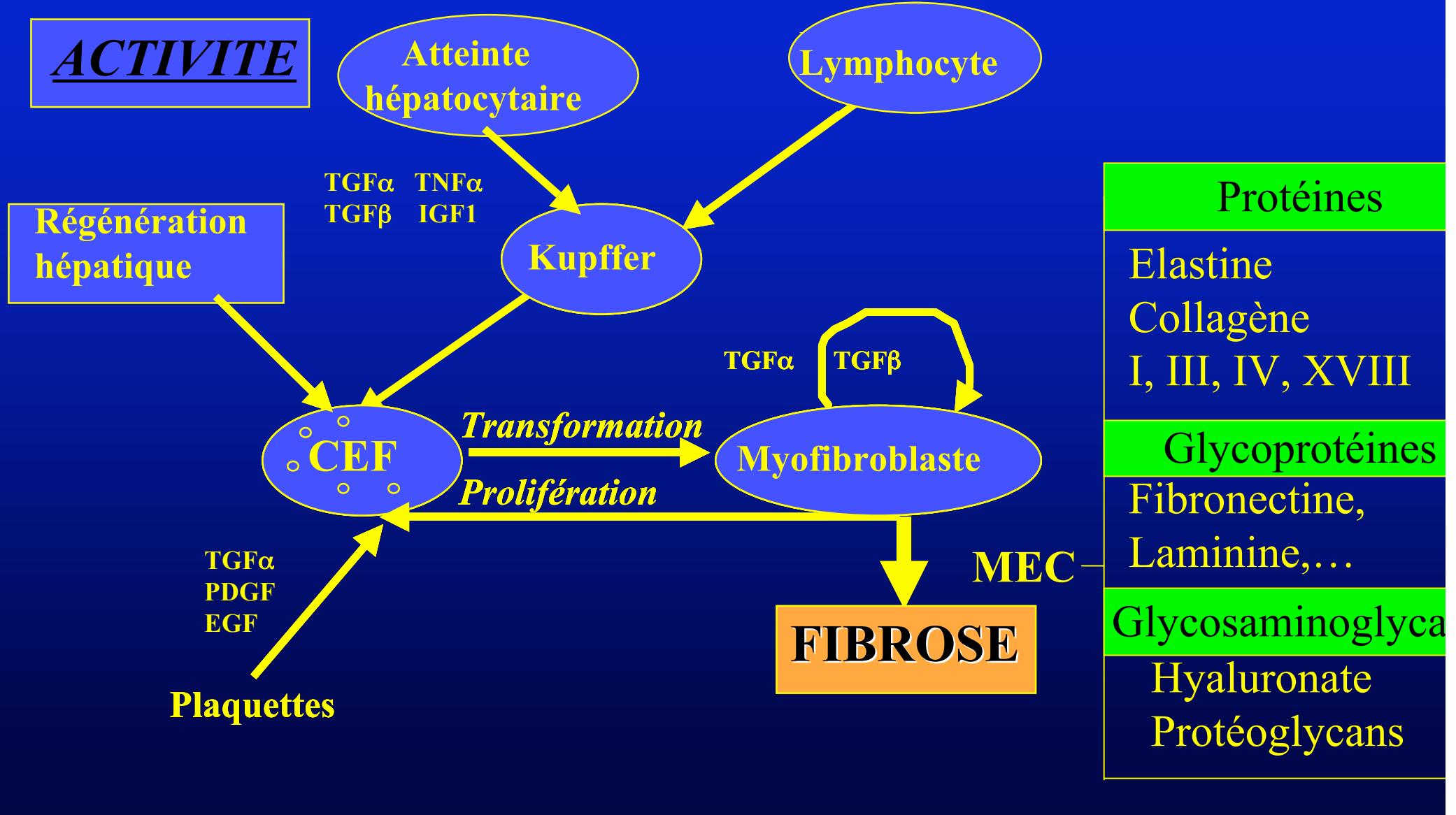
Cirrhose: désorganisation de l'architecture hépatique,
constituée d'une fibrose extensive délimitant des nodules de
régénération: HTP

IHC

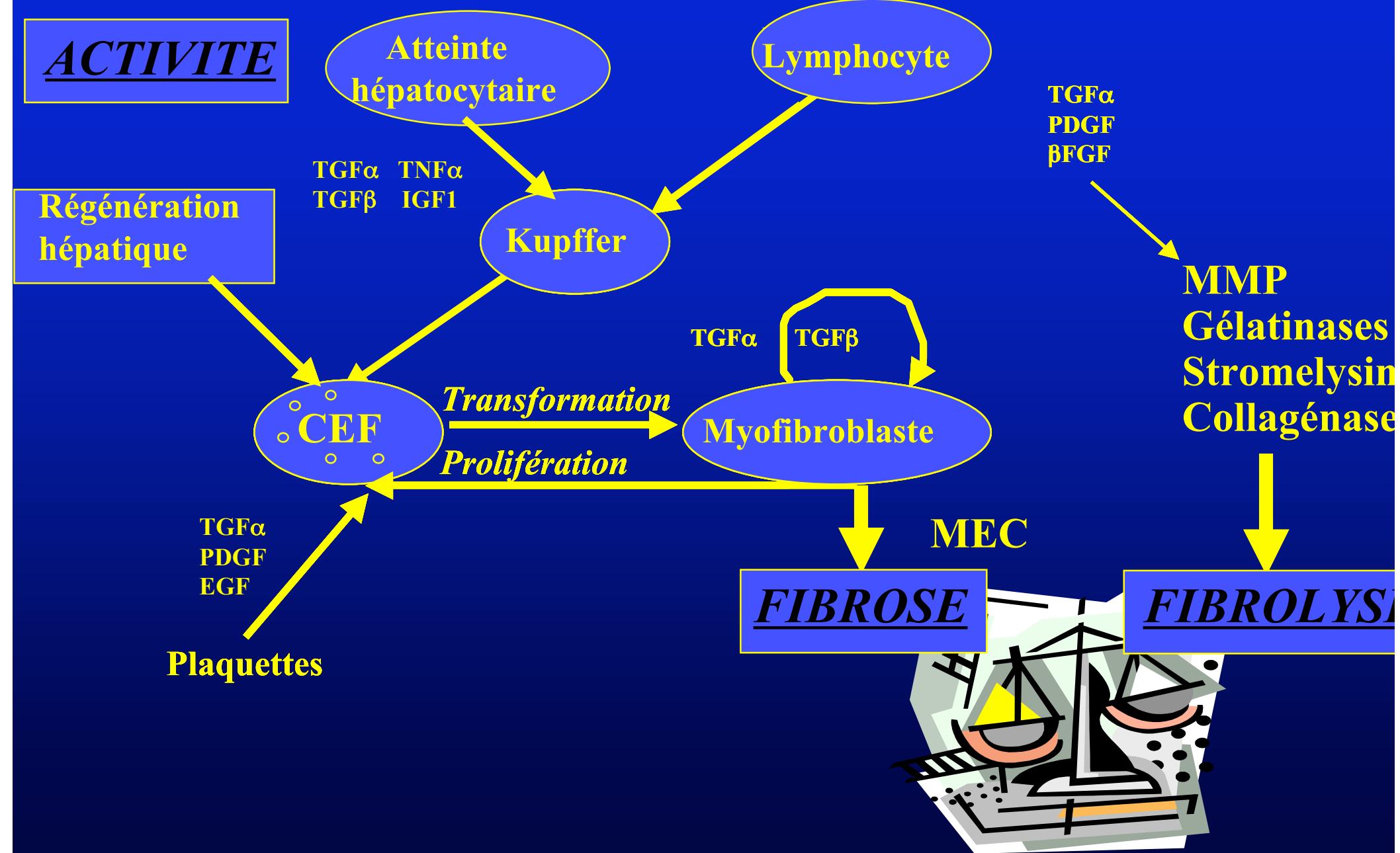


Dogme: irréversibilité de la cirrhose

La fibrogenèse est un processus dynamique



La fibrogenèse est un processus dynamique



La fibrogenèse est un processus dynamique

ACTIVITE

Régénération hépatique

Atteinte hépatocytaire

TGF α
TGF β

TNF α
IGF1

Kupffer

CEF

TGF α
PDGF
EGF

Plaquettes

Transformation
Prolifération

Lymphocyte

TGF α
PDGF
 β FGF

TGF α

TGF β

Myofibroblaste

MEC

FIBROSE

ANTI-FIBROLYSE

MMP
Gélatinases
Stromelysin
Collagénase



FIBROLYSE



Régression de la fibrose

Fibrosis progression rate per year

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



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 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 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 fibrose / an
- RVP : diminution -0,282 U fibrose / an
- Non RVP : progression 0,024 U fibrose / 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

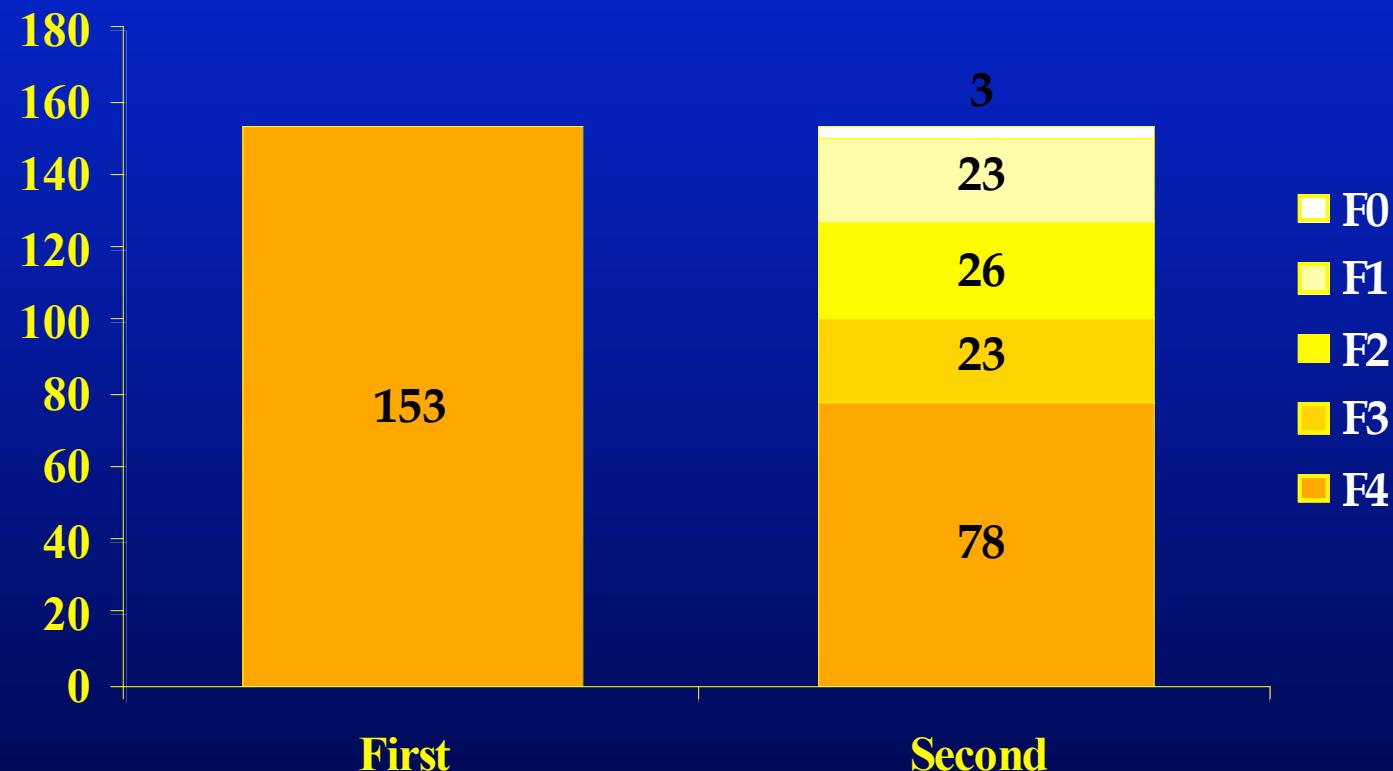
Après traitement par IFN
disparition de la cirrhose

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

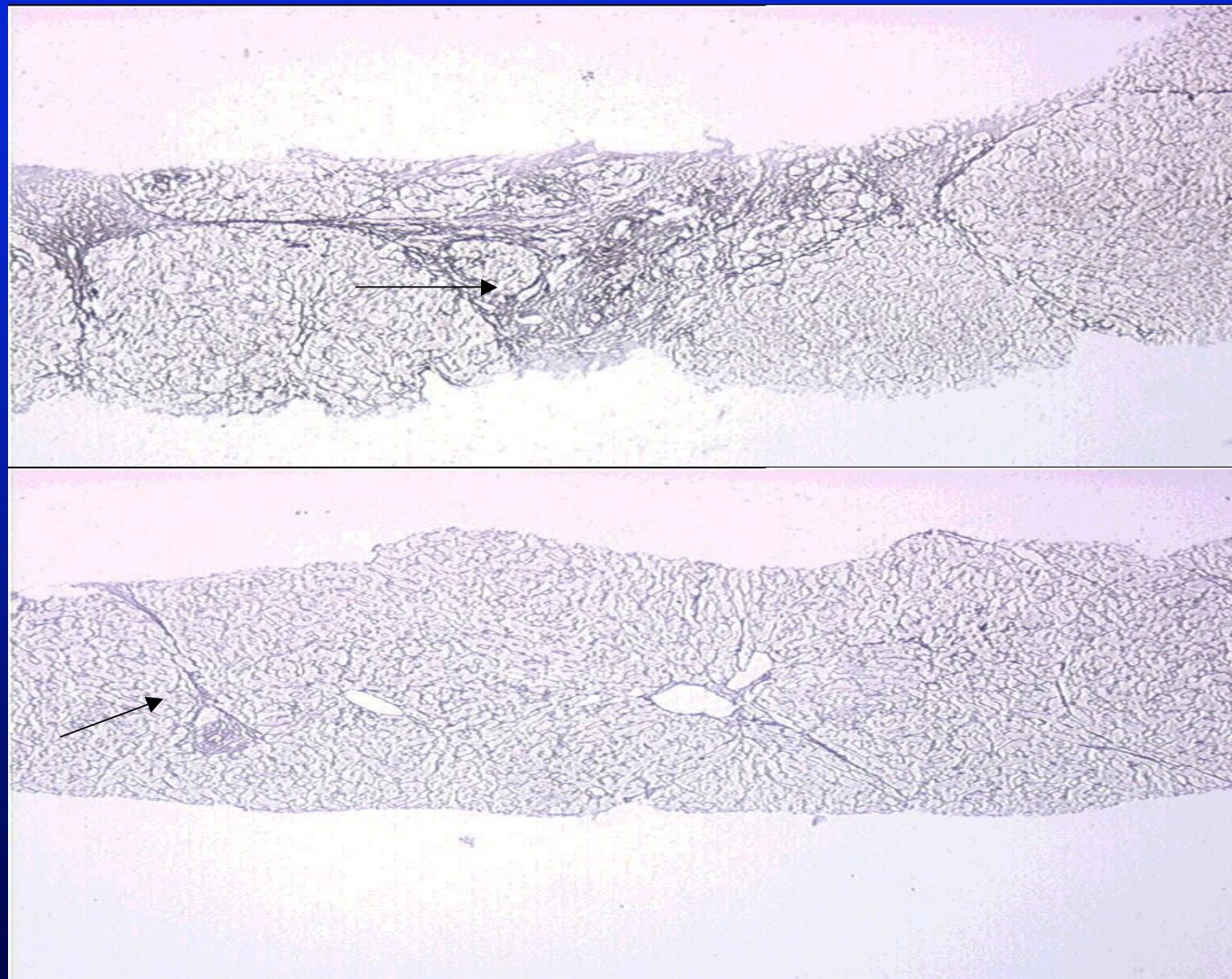
Réversibilité histologique de la cirrhose chez 6/64 (9.4%)
(Child A/âge moyen: 42)

Biopsie hépatique	<u>Evolution du score de fibrose</u>			Réponse Théráp.
	Pré-thérapeutique	Post- thérapeutique	Finale	
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 ± 5 mm/ nombre moyen d'espaces portes: 17 ± 8

Réversibilité des cirrhoses virales C

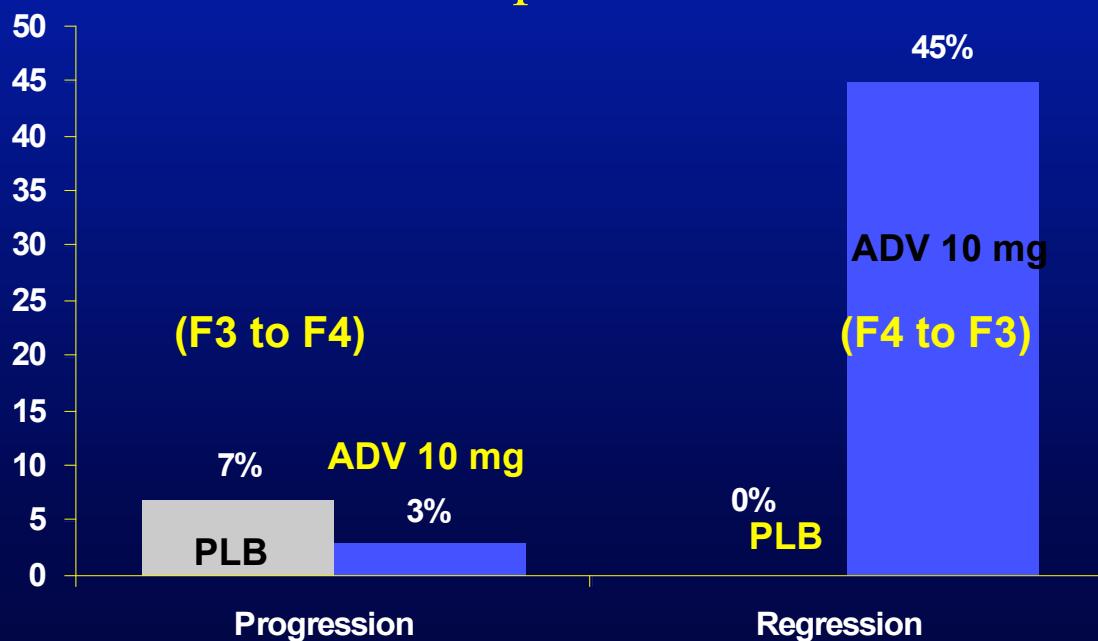


Régression des cirrhotoses Hépatites virales B

Traitements par Lamivudine > 2 ans. n= 236

Suivi = 2 ans.

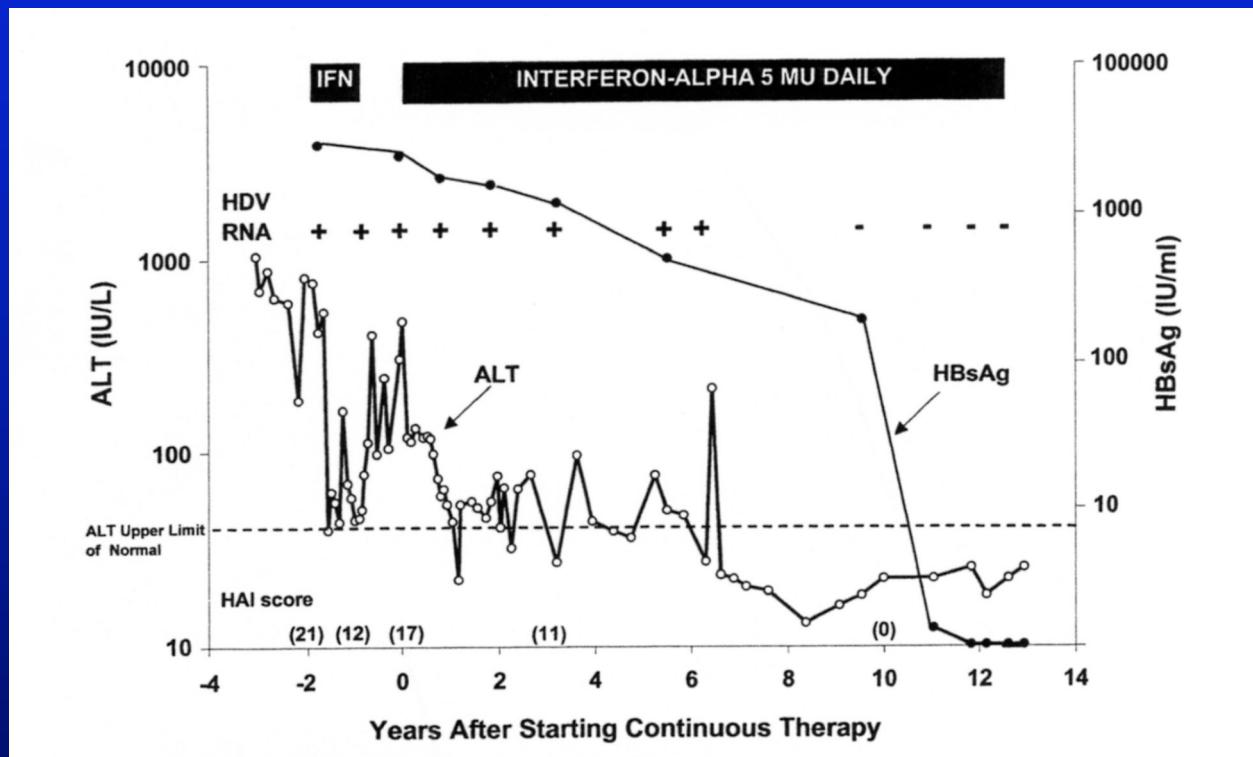
- Diminution \geq 2 points de l'activité : 60%.
- Amélioration de la fibrose en pont : 51 %.
- Disparition des lésions histologiques de cirrhose chez 14 / 22 cirrhotiques.



Schiff et al. Hepatology 2000.

Adéfovir
10 mg/j pour 48 sem.

Régression des cirrhotoses D



Lau DTL, et al. Gastroenterology 1999; 117: 1229-123

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

Serpaggi et al. 2006
Human Pathology

Réversibilité des cirrhoses

Caractéristiques biologiques des patients

ASAT (U/l)	67 (13-1076)
ALAT (U/l)	104 (15-740)
Bilirubine (μ 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=

Serpaggi et al. 2006. Human Pathology

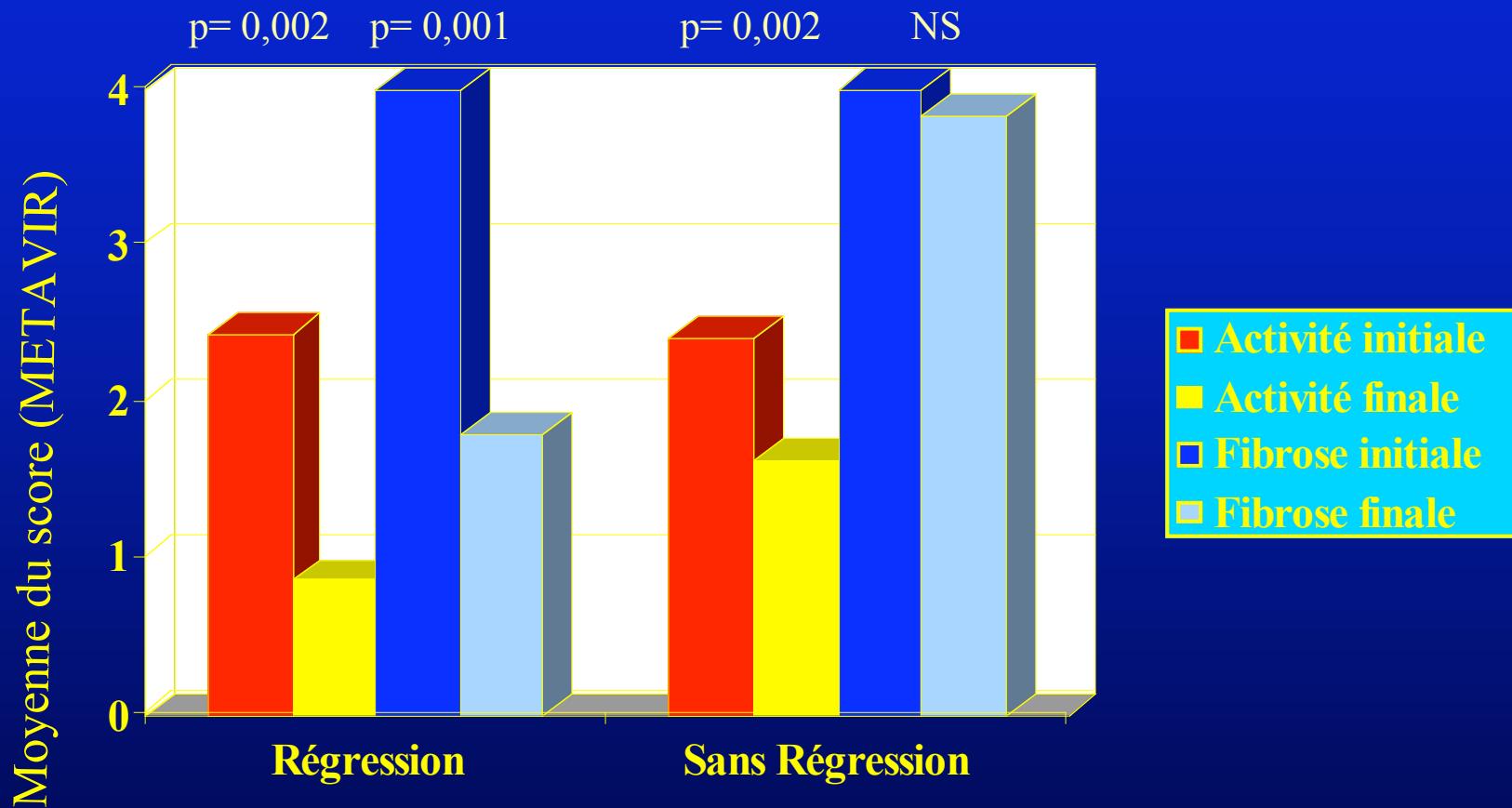
Réversibilité des cirrhoses

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: $4,3 \pm 2,1$ ans $2,7 \pm 1,8$ ans ($p = 0,03$)
entre les biopsies

Serpaggi et al. 2006. Human Pathology

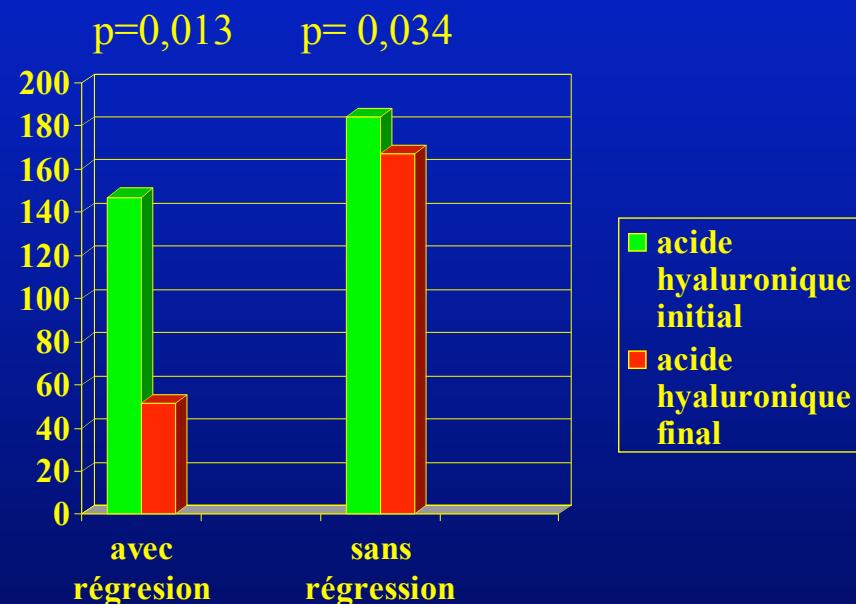
Réversibilité des cirrhoses

- 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)

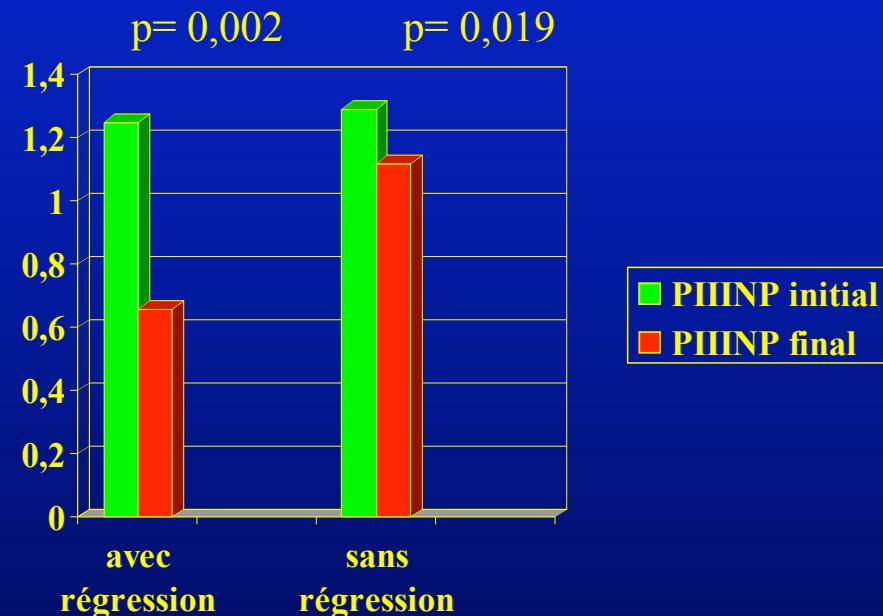
Réversibilité des cirrhoses

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 $0,002$)

Serpaggi et al. 2006. Human Pathology

Réversibilité des cirrhoses

		Sans régression	Régression	p
VHC	RC*,§	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§	6 (42.9%)	3 (100%)	NS
	Rechuteurs	1 (7,1%)	0	NS
Auto- immune	Réponse§ 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

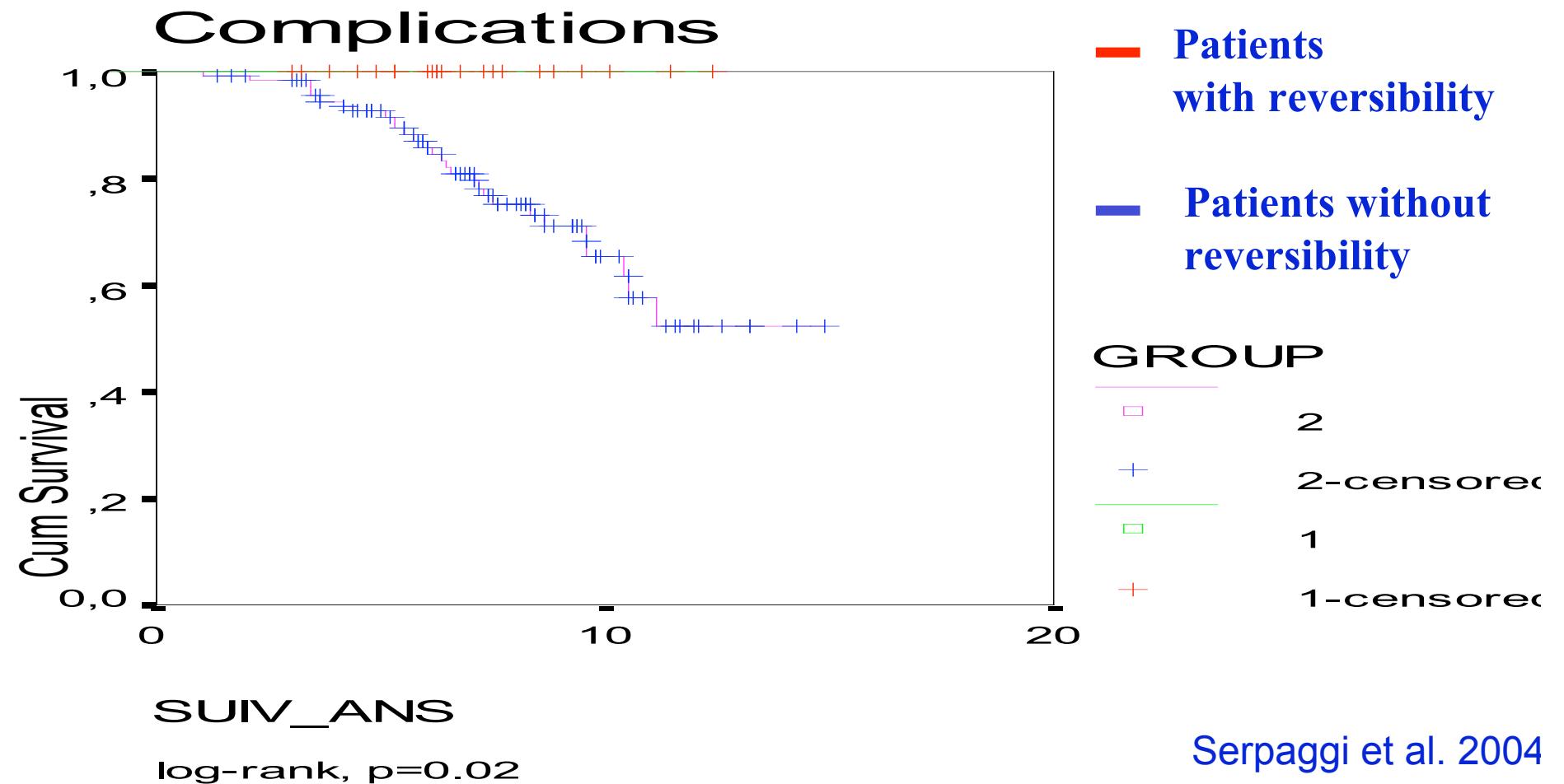
Transplantation foie-rein des dialysés

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 ± 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%  p= 0,004
 - Pts sans réversibilité: 25,4% 
- Mortalité
 - Pts avec réversibilité: 0%  p= 0,04
 - Pts sans réversibilité: 17,5 % 

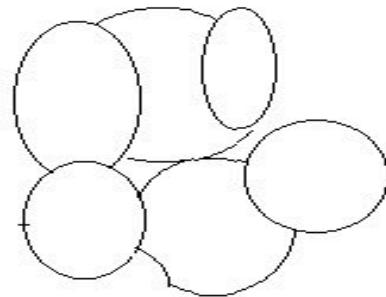
Réversibilité des cirrhoses



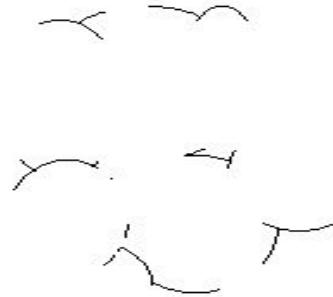
Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrhoses



Cirrhose
Micro-nodulaire



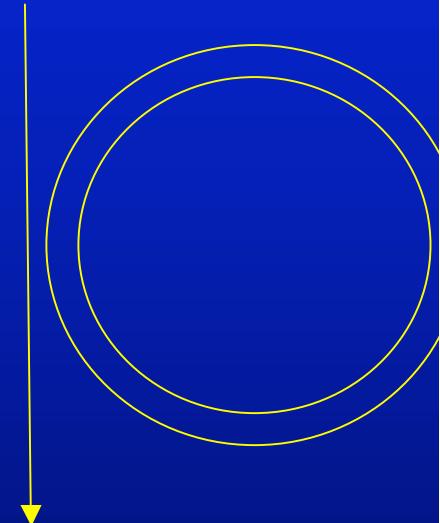
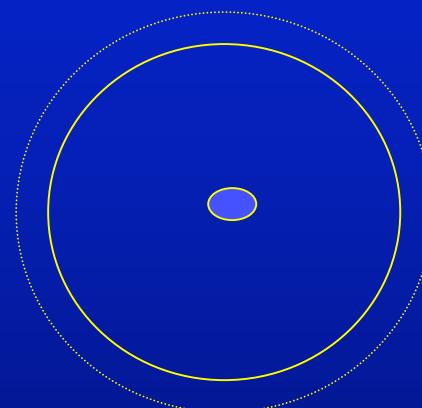
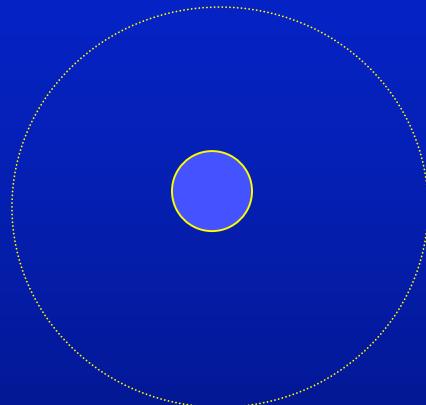
Cirrhose
macro-nodulaire



Fibrose
septale incomplète

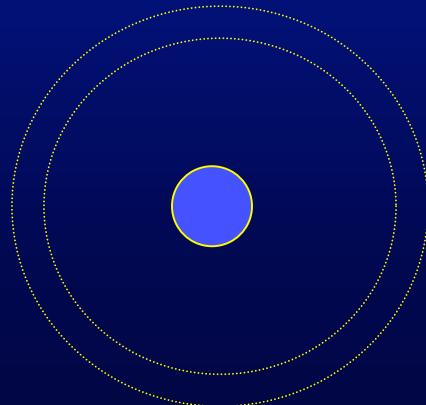
Mécanismes impliqués dans la réversibilité des cirrhoses

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 »



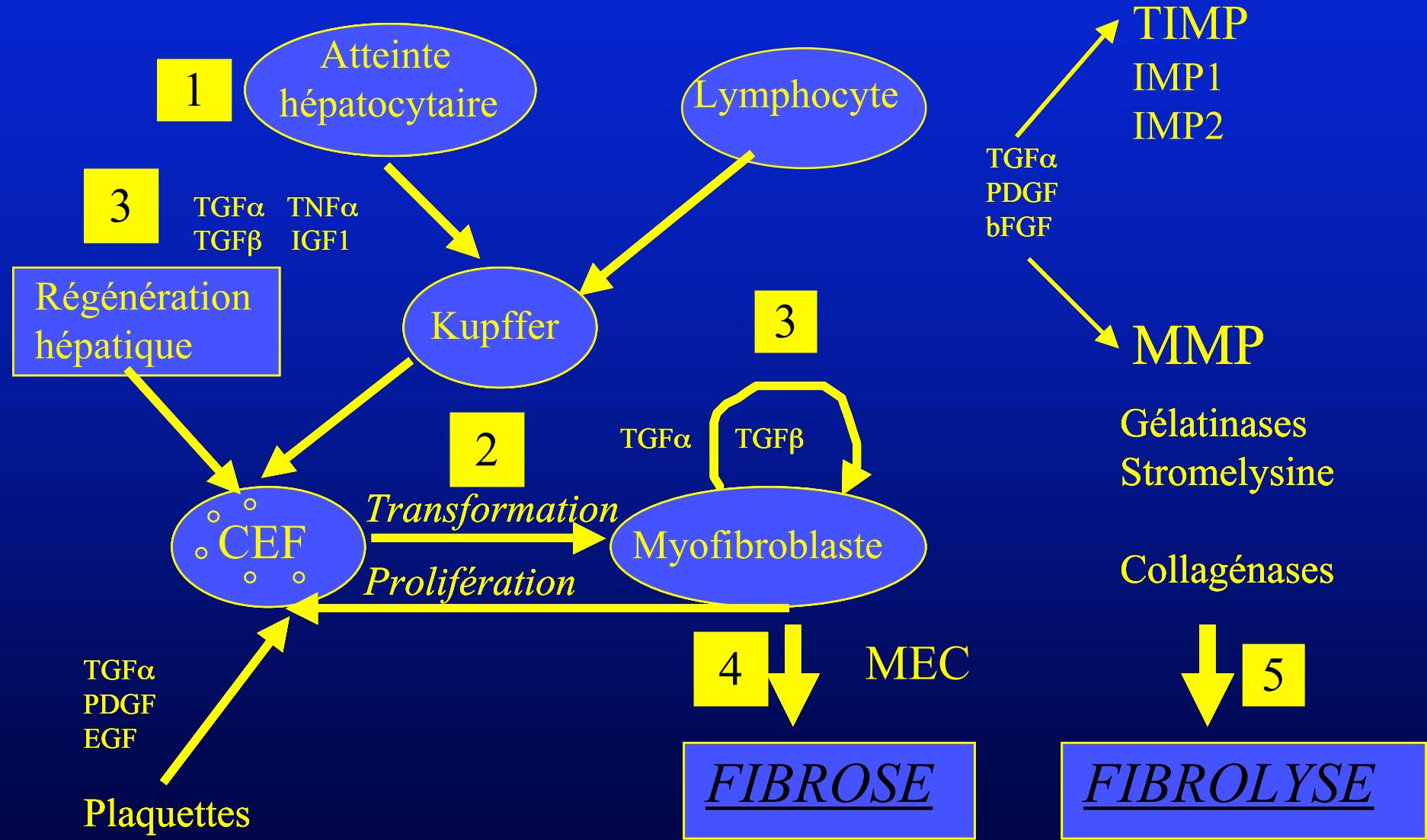
- Intérêt du traitement des patients cirrhotiques
- Incidence de la réversibilité sur la survenue de complications (CHC) ?

Conclusions (2)

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

➡ Développement de traitements antifibrosants en association aux traitements spécifiques.

Fibrogenèse et modes d'action des traitements antifibrosants

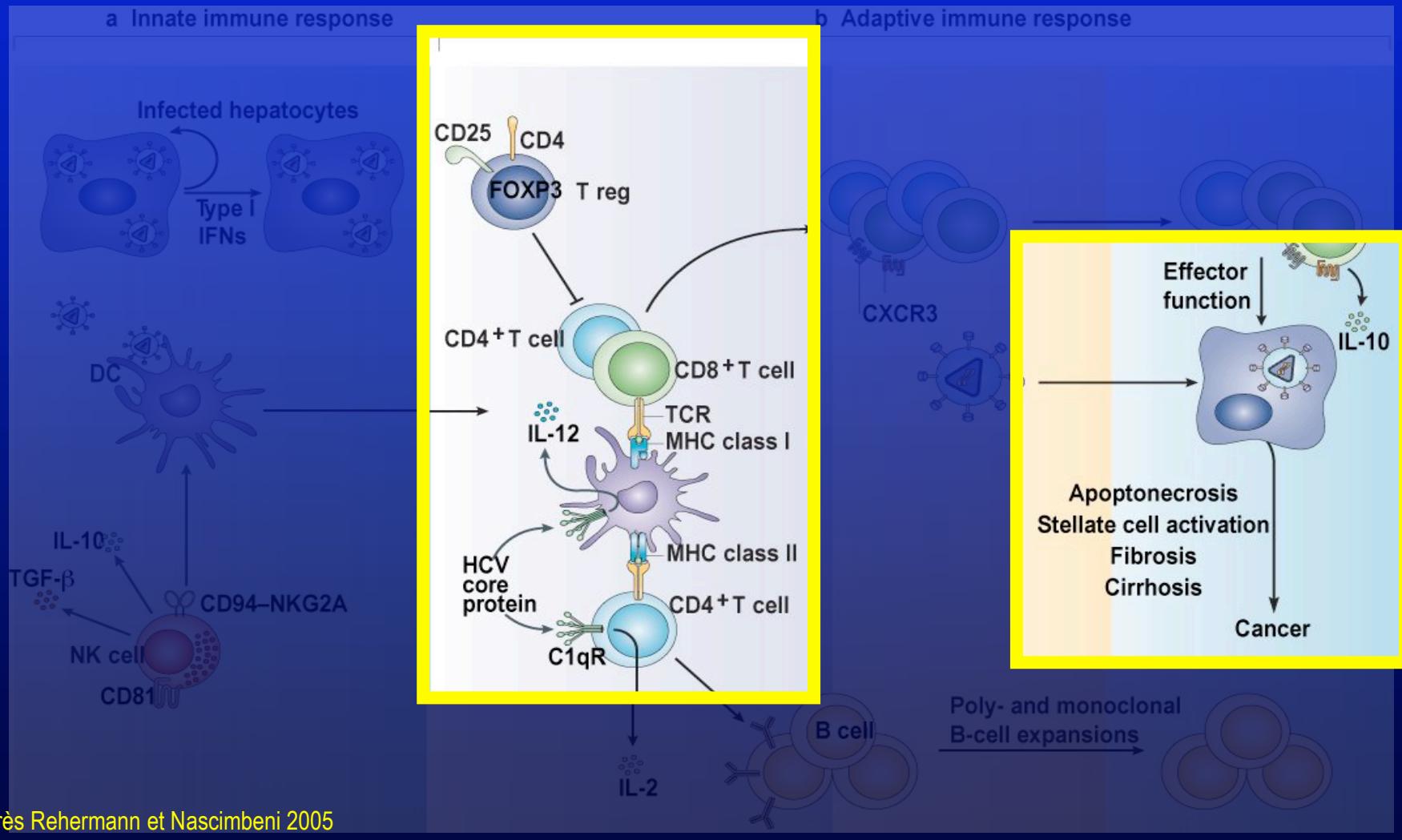


Traitements antifibrosants disponibles

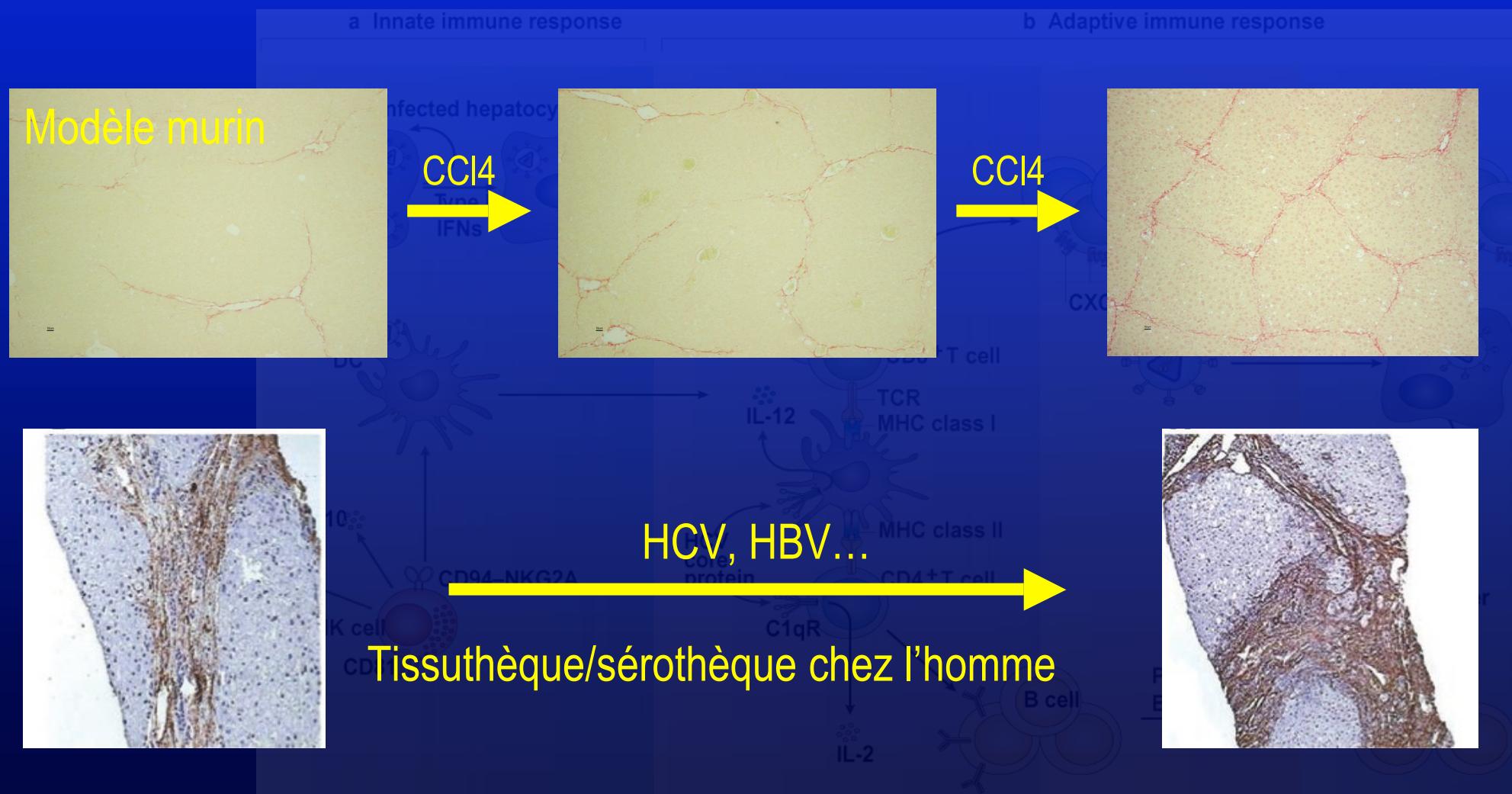
1	Cytoprotection	Prostaglandine Silymarine S-adénosylméthionine Phosphatidylcholine D-Penicillamine	Vitamine E Zinc Malotilate AUDC
2	Réduction de l'activation des CEF	Glucocorticoïdes Interférons	Rétinoïdes Œstrogène
3	Neutralisation des cytokines	Pentoxiphylline Anti-TGF β	Rapamycine
4	Inhibition de la synthèse de la MEC	Inhibiteurs prolyl 4-hydroxilase Colchicine	IL10
5	Augmentation de la dégradation de la ME	Glucocorticoïdes Phosphatidylcholine Prostaglandines	Interférons Colchicine IL10

Régression des cirrhoses

- Fibrogénèse/fibroylse et immunité
- Fibrogénèse/fibroylse et sénescence

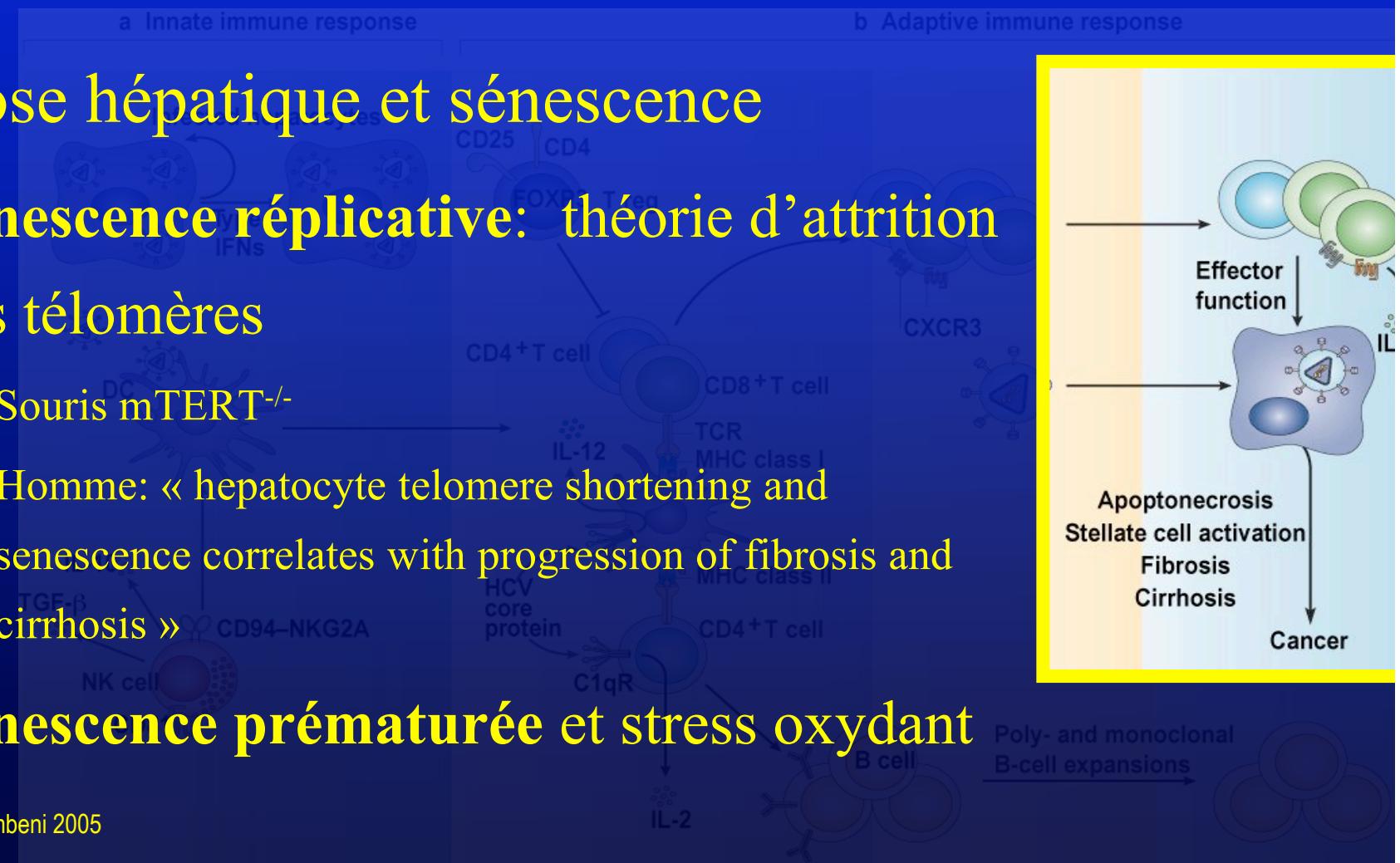


Modèles / matériel d'étude



Fibrogénèse sénescente

- Fibrose hépatique et sénescence
 - Sénescence répllicative: théorie d'attrition des télomères
 - Souris mTERT^{-/-}
 - Homme: « hepatocyte telomere shortening and senescence correlates with progression of fibrosis and cirrhosis »
 - Sénescence prématuée et stress oxydant

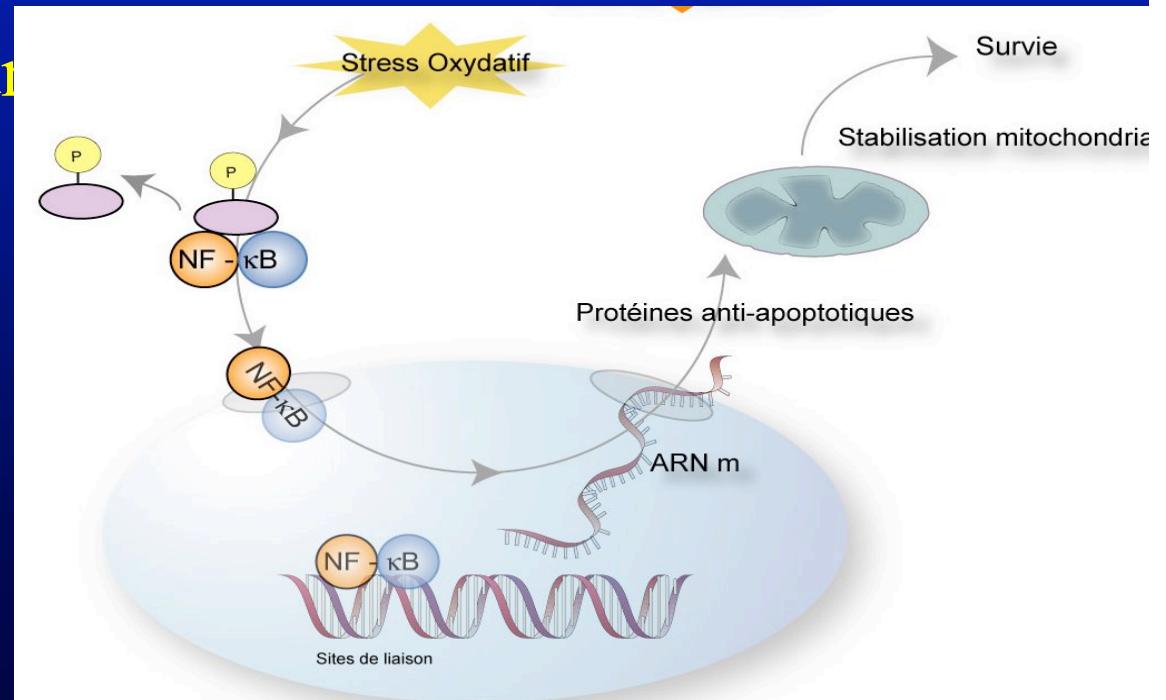


Approche analytique

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

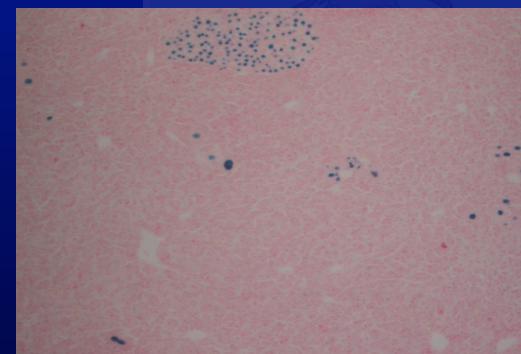
Dysfonction mitochondriale et fibrogenèse

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

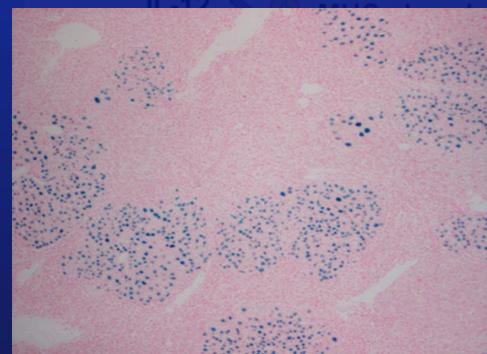


Approche expérimentale

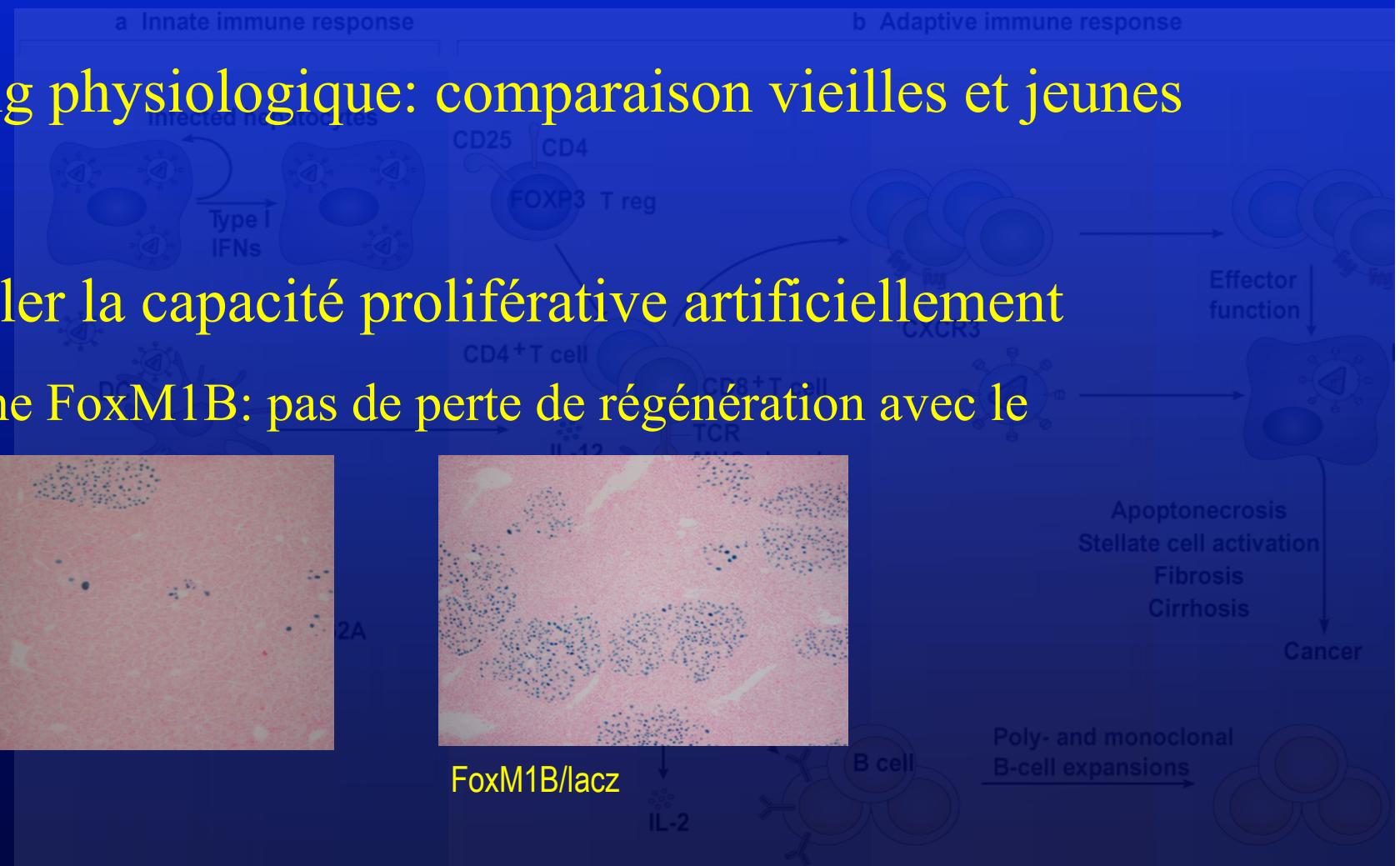
- Ageing physiologique: comparaison vieilles et jeunes souris



Lacz

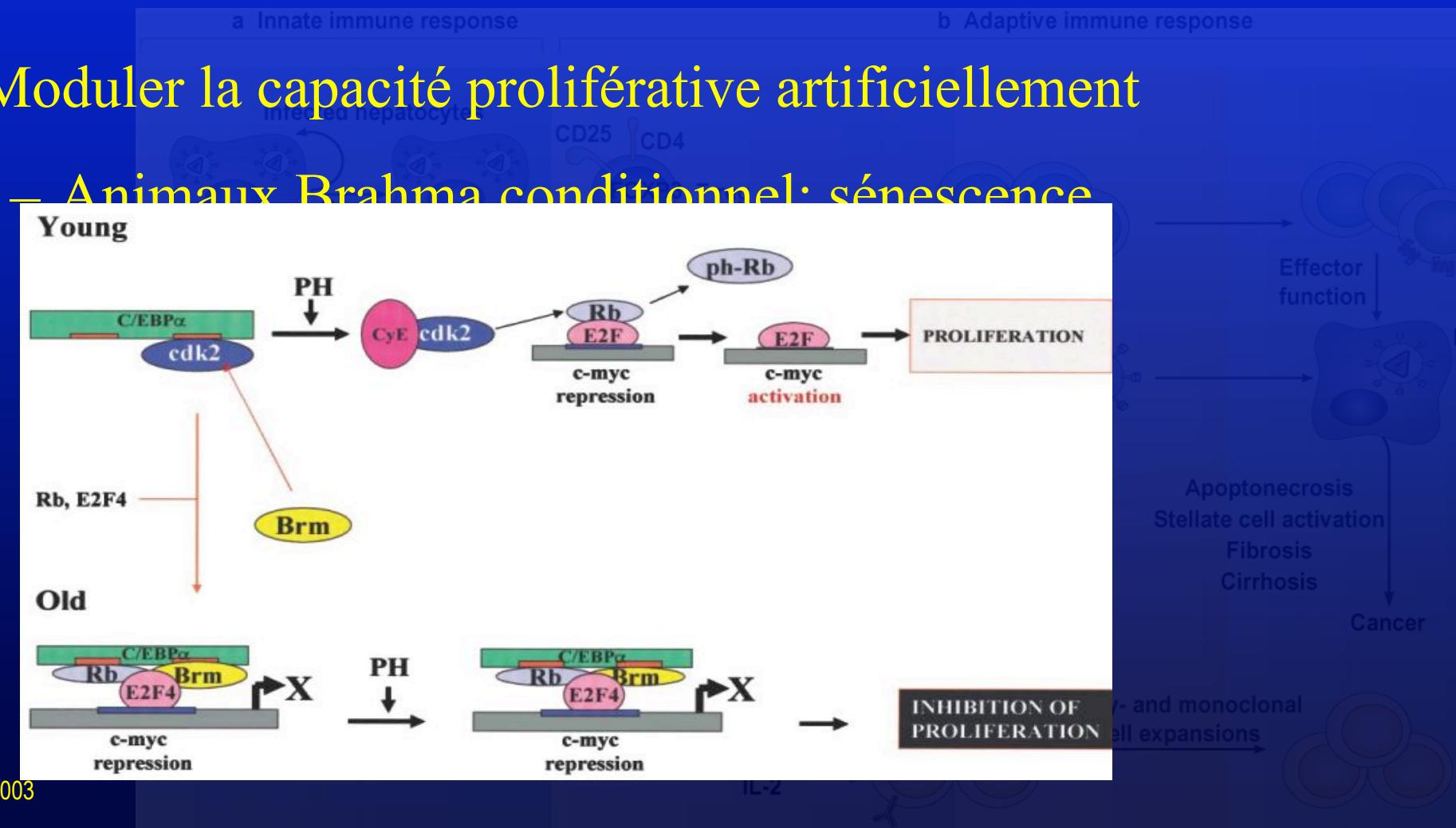


FoxM1B/lacz

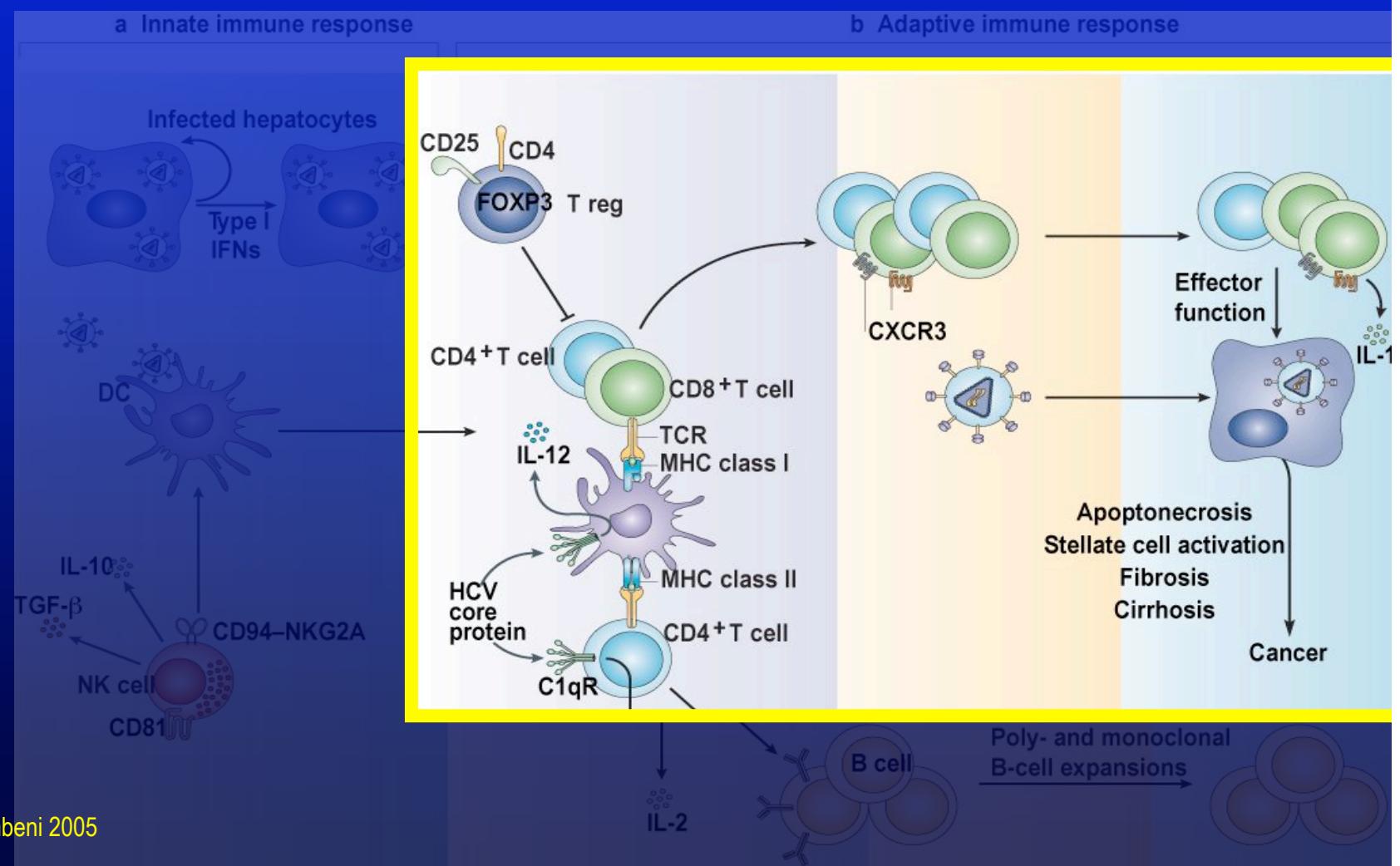


Sénescence réplicative et susceptibilité à la Fibrose

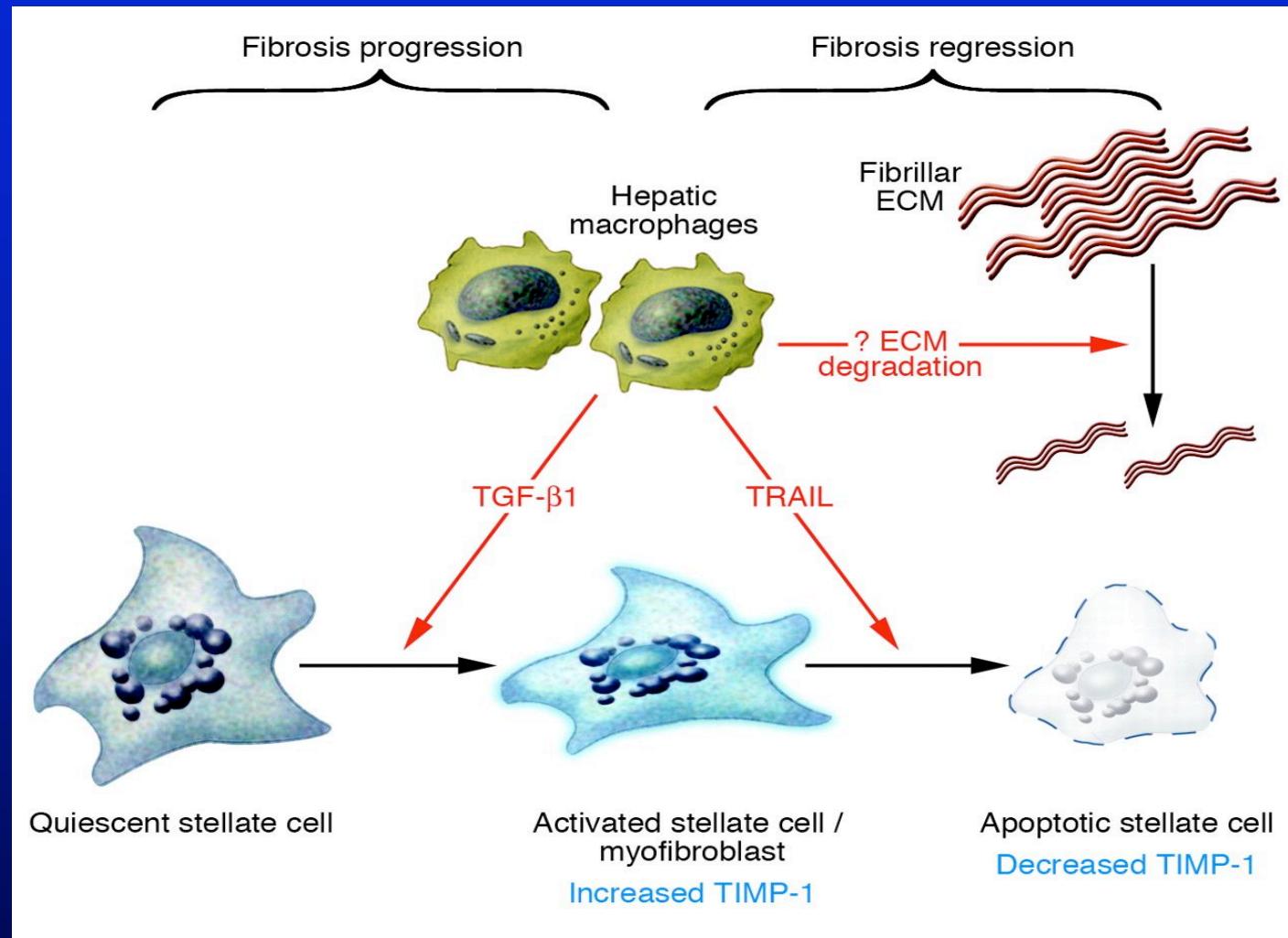
- Moduler la capacité proliférative artificiellement



Fibrogénèse/fibroyse 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/fibroyse immune

- Macrophages et T Reg
 - Marquages (tissu-thèque)
 - Séries
 - Régresseurs / non régresseur
 - Co-cultures (pièces d'hépatectomie)
 - Macrophages - T Reg - Myofibroblastes
 - CCR2-/-
 - LVB / CCL4
- D'après Rehermann et Nascimbeni 2005

