

HEPATITES VIRALES B ET C : QUELLE PLACE POUR LES TRAITEMENTS ANTIFIBROSANTS ?

Ariane MALLAT

Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, INSERM U581

Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil ; mël : ariane.mallat@hmn.aphp.fr

Le développement d'une cirrhose est le déterminant principal de la morbi-mortalité des hépatites chroniques virales (1). Le seul traitement potentiellement curatif des complications à ce stade est la transplantation hépatique et à l'heure actuelle, la cirrhose virale C représente la principale indication de transplantation en Europe et aux Etats-Unis (2). Ces données soulignent la nécessité de disposer de molécules antifibrosantes.

Si l'efficacité des traitements antiviraux a considérablement progressé au cours des dix dernières années, de nombreux patients restent exposés au risque d'évolution cirrhogène, en raison de contre-indications éventuelles aux traitements, de leur efficacité inconstante, d'un dépistage tardif, ou d'une évolutivité rapide liée à la présence de co-morbidités. Dans ces situations, la prescription de traitements antifibrosants pourrait améliorer le pronostic en retardant l'évolution vers la cirrhose ou en induisant la régression de la fibrose.

Depuis le début des années 90, les nombreux travaux sur les mécanismes de la fibrogenèse hépatique ont permis de caractériser de cibles thérapeutiques moléculaires et d'identifier un grand nombre de molécules dotées d'effets antifibrosants dans des modèles expérimentaux (3, 4). Certaines de ces molécules sont en cours d'évaluation dans plusieurs essais multicentriques nationaux et internationaux. Aucune n'a cependant encore obtenu d'AMM comme traitement antifibrosant.

1. Physiopathologie de la fibrogenèse hépatique

La fibrose hépatique résulte d'un processus de cicatrisation pathologique, associant une production excessive de composants matriciels, en particulier de collagènes fibrillaires, et une faillite des mécanismes de dégradation de la matrice (fibrolyse) (3, 5). Les cellules étoilées du foie et les fibroblastes portaux hépatiques jouent un rôle primordial dans la fibrogenèse hépatique. Au cours des hépatopathies chroniques, ces cellules subissent un processus d'activation phénotypique en myofibroblastes sous l'action de cytokines fibrogéniques et de facteurs de croissance produits dans leur environnement. Ces myofibroblastes prolifèrent et s'accumulent dans le foie, notamment dans les zones de nécrose, et synthétisent les composants de la fibrose ; ils produisent également un excès de TIMPS (inhibiteurs des métalloprotéases), des molécules qui bloquent l'activité des métalloprotéases, enzymes responsables de la dégradation de la matrice (3, 6).

Toutefois, il est aujourd'hui bien établi que la fibrose peut spontanément régresser, au moins partiellement, lorsque l'agression hépatique est interrompue. Cette régression a été observée dans des modèles expérimentaux mais également chez l'homme, et notamment après guérison des infections virales C ou contrôle de la réplication virale au cours des hépatites chroniques B et D (7-9). Cette régression est due à la restauration des mécanismes de fibrolyse, associant une élimination des myofibroblastes par apoptose, une diminution de la production des TIMP et une augmentation de la production des métalloprotéases dans le foie (6, 10, 11).

2. Approches thérapeutiques actuelles

Idéalement, compte tenu d'une durée d'administration prolongée, un traitement antifibrosant devrait être dénué d'effets extra-hépatiques, bien toléré et agir sur la

matrice extra-cellulaire produite en excès, sans altérer la matrice extra-cellulaire normale.

La démonstration de l'efficacité d'un traitement antifibrosant a principalement reposé jusqu'à présent sur l'évaluation semi-quantitative de la fibrose par des biopsies hépatiques itératives. La fiabilité des différents scores de fibrose est toutefois limitée par les erreurs d'échantillonnage, la variabilité inter ou intra-observateurs et enfin le caractère non linéaire et plafonné des scores (12). L'évaluation morphométrique de l'aire de fibrose apporte un progrès sensible mais reste soumise à l'erreur d'échantillonnage (13). Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose développées ces dernières années devraient en revanche constituer une avancée importante. Elles ont toutefois essentiellement fait l'objet d'études transversales pour le diagnostic du stade de fibrose et doivent encore être validées dans des études longitudinales pour le suivi de l'évolution de la fibrose (14-16).

Au-delà de l'éradication de l'infection antivirale, les stratégies antifibrosantes peuvent associer plusieurs approches (3). Les molécules anti-inflammatoires et/ou immunomodulatrices exercent un effet antifibrosant indirect en supprimant le stimulus qui déclenche la fibrogenèse. Une action antifibrosante directe peut également être obtenue en réduisant l'accumulation des myofibroblastes par des molécules qui favorisent leur apoptose ou réduisent leur prolifération, ou en réduisant leur capacité de synthèse de composants matriciels. Le tableau 1 montre quelques exemples de molécules évaluées.

Tableau 1 : Exemples de molécules potentiellement antifibrosantes.

Molécule	Mécanisme d'action principal	Effet antifibrosant chez l'animal	Effet antifibrosant chez l'homme
Interferon- α	Anti-inflammatoire Immuno-modulateur Effet direct sur les myofibroblastes (17)	Oui	Etudes rétrospectives (8) Essais multicentriques en cours
Inhibiteurs de l'angiotensine	Anti-inflammatoire (18) Effet direct sur les myofibroblastes (19) Effet sur l'activation du TGF- β	Oui (20)	Etude pilote (21) Essai multicentrique en cours
Antagonistes des PPAR- γ	Anti-inflammatoire (22) Effet direct sur les myofibroblastes (23)	Oui (24)	Etudes pilotes (25-27) Essai multicentrique NASH
Tocopherol Alpha-bloquant	Antioxydant Effet direct sur les myofibroblastes (29)	Oui (29)	Etude NASH (28) Essai multicentrique en cours

Les essais cliniques en cours concernent majoritairement l'interféron pégylé avec quatre études multicentriques en cours chez les patients atteints d'hépatite C non répondeurs au traitement antiviral (tableau 2).

	EPIC3	COPILOT	HALT-C	FIBROSYS
Stade de fibrose	Metavir 2 -4	Ishak 3 - 6	Ishak 4-6	Metavir F2-F4
Patients	Rechuteur/NR	NR	NR	Non répondeurs
Critère	Histo/Clinique	Histo/Clinique	Histo/Clinique	Histo/Clinique
Traitement	Viraféronpeg® 0.5 µg/kg	Viraféronpeg® 0.5 µg/kg	PEG-IFN α-2a 90 µg	PEG-IFN α-2a 180 µg
Groupe témoin	Observation	Colchicine	Observation	Tocopherol
Durée	4	4	3.5	2 ans
Nombre	2000	800	1200	200

D'autres molécules, validées dans des modèles expérimentaux sont également en évaluation chez les malades atteints d'hépatite C non répondeurs au traitement antiviral. Un essai multicentrique français évalue l'efficacité d'un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II, l'irbésartan et une autre étude concerne la prazosine, un alpha-bloquant. Les résultats de l'ensemble de ces travaux devraient être connus dans les 2 à 5 ans. Les approches thérapeutiques antifibrosantes mentionnées ici ne sont pas limitatives, et d'autres cibles thérapeutiques sont en cours de développement. Nous avons ainsi montré que la modulation des récepteurs des cannabinoïdes constitue une nouvelle voie thérapeutique potentielle (30-32). Des approches fondées sur la thérapie cellulaires, en particulier par les cellules souches médullaires ont également été suggérées récemment (33, 34).

En résumé, il reste aujourd'hui une large place pour les traitements antifibrosants au cours des hépatites chroniques virales, en particulier aux stades avancés de fibrose ou en présence d'une co-morbidité. Les travaux des dix dernières années ont permis d'identifier plusieurs molécules candidates en cours d'évaluation. L'avènement des marqueurs non invasifs de fibrose constitue un tournant important qui devrait faciliter la mise en place d'essais thérapeutiques.

References

1. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
2. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-338.
3. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:605-628.
4. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38:S38-53.
5. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-218.
6. Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 2001;21:427-436.
7. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, Schoonhoven R, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:749-755.

8. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
9. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, Serra G, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749.
10. Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, Sands E, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking
Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gastroenterology* 2004;126:1795-1808.
11. Zhou X, Hovell CJ, Pawley S, Hutchings MI, Arthur MJ, Iredale JP, Benyon RC, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -14 persists during early resolution of experimental liver fibrosis and might contribute to fibrolysis
Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Liver Int* 2004;24:492-501.
12. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
13. Moal F, Chappard D, Wang J, Vuillemin E, Michalak-Provost S, Rousselet MC, Oberti F, et al. Fractal dimension can distinguish models and pharmacologic changes in liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2002;36:840-849.
14. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
15. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.

16. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-279.
17. Mallat A, Preaux AM, Blazejewski S, Rosenbaum J, Dhumeaux D, Mavier P. Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology* 1995;21:1003-1010.
18. Bataller R, Gabele E, Parsons CJ, Morris T, Yang L, Schoonhoven R, Brenner DA, et al. Systemic infusion of angiotensin II exacerbates liver fibrosis in bile duct-ligated rats
Liver fibrosis
Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;41:1046-1055.
19. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1383-1394.
20. Croquet V, Moal F, Veal N, Wang J, Oberti F, Roux J, Vuillemin E, et al. Hemodynamic and antifibrotic effects of losartan in rats with liver fibrosis and/or portal hypertension
Fractal dimension can distinguish models and pharmacologic changes in liver fibrosis in rats. *J Hepatol* 2002;37:773-780.
21. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;40:1222-1225.
22. Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, Bonacchi A, et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119:466-478.

23. Li L, Tao J, Davaille J, Feral C, Mallat A, Rieusset J, Vidal H, et al. 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 induces apoptosis of human hepatic myofibroblasts. A pathway involving oxidative stress independently of peroxisome-proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 2001;276:38152-38158. Epub 32001 Jul 38127.
24. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002;122:1924-1940.
25. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.
26. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
27. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis
A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-1115.
28. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
29. Dubuisson L, Desmouliere A, Decourt B, Evade L, Bedin C, Boussarie L, Barrier L, et al. Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism. *Hepatology* 2002;35:325-331.
30. Grenard P, Julien B, Tran Van Nhieu J, Li L, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. Reduced liver fibrosis in CB1 receptor knock-out mice. *J Hepatol* 2004;40 (suppl 1):8 (abstract).

31. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlostky JM, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C

Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver

Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Hepatology* 2005;12:12.

32. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, Zimmer A, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005;128:742-755.

33. Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004;40:1304-1311.

34. Fang B, Shi M, Liao L, Yang S, Liu Y, Zhao RC. Systemic infusion of FLK1(+) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplantation* 2004;78:83-88.