
LE CANNABIS ET LE FOIE

*Ariane Mallat, Christophe Hézode, Pascale Grenard,
Boris Julien, Françoise Roudot -Thoraval, Elie-Serge
Zafrani, Daniel Dhumeaux, Sophie Lotersztajn
Hôpital Henri Mondor, Créteil*

Les préparations à base de cannabis (marijuana, *Cannabis sativa*) font l'objet d'une double utilisation, récréationnelle et thérapeutique depuis des siècles. Leur mécanisme d'action est cependant longtemps resté indéterminé. Les travaux réalisés depuis une vingtaine d'année ont permis de caractériser les cannabinoïdes responsables des effets du cannabis, au premier rang desquels, le Δ^9 -tetrahydrocannabinol (1,2). Les récepteurs mis en jeu dans les effets des cannabinoïdes ont également été identifiés et sont au nombre de 2, CB1 et CB2 (1,2). Le récepteur CB1 prédomine dans le cerveau et relaie les effets psychoactifs du Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Les récepteurs CB2 sont quant à eux principalement exprimés dans les cellules du système immunitaire. Toutefois, il apparaît aujourd'hui que l'expression des récepteurs CB1 et CB2 est largement ubiquitaire, et par voie de conséquence, un nombre croissant de propriétés périphériques est décrit, vasodilatation, effets anti-inflammatoires, antitumoraux, etc...

L'équipe INSERM dirigée par S Lotersztajn a récemment montré qu'il existe une importante augmentation de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans le foie de cirrhose (3). En effet, une étude en immunohistochimie sur des pièces d'hépatectomie montre que ces 2 récepteurs ont une expression faible dans le foie humain normal, contrastant avec un marquage important par les anticorps-anti-CB1 et anti-CB2 dans le foie cirrhotique. L'utilisation d'une technique de double immuno-marquage indique que les récepteurs CB1 et CB2 sont principalement exprimés par les myofibroblastes hépatiques, cellules responsables de la production de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie (4). Ces résultats suggèrent que les récepteurs des cannabinoïdes jouent un rôle régulateur dans la progression de la fibrose associée aux atteintes hépatiques chroniques. Pour explorer cette hypothèse, un modèle de fibrose induite par administration répétée de tétrachlorure de carbone a été utilisé dans 2 populations de souris, normales (souris sauvages) et souris ayant un gène CB1 inactivé. Cette étude a montré que les souris ayant un gène CB1 inactivé développent significativement moins de fibrose que les souris sauvages (5). L'ensemble de ces

résultats démontre que le foie est un tissu cible des cannabinoïdes au cours des hépatopathies chroniques, et que le récepteur CB1 favorise la progression de la fibrose expérimentale.

Afin d'étayer ces résultats à l'échelle clinique, nous avons réalisé une étude de l'impact de la consommation de cannabis sur la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique virale C. En effet, il est bien établi que l'importance de la fibrose conditionne le pronostic de l'hépatite chronique C et que sa progression est très variable d'un sujet à un autre (6). De très nombreuses études, transversales ou longitudinales, ont étudié les facteurs prédictifs de fibrose et il est aujourd'hui admis qu'un âge élevé à la contamination, une durée d'évolution prolongée, une consommation régulière d'alcool > 30 g/jour, un score nécrotico-inflammatoire histologique élevé ou encore l'existence d'une immunosuppression sont des facteurs favorisant la progression de la fibrose (6-9). Le rôle du sexe masculin est inconstamment trouvé, et celui du génotype viral est controversé (7,9-11). Enfin, les travaux les plus récents ont démontré une relation entre la progression de la fibrose et l'existence d'un diabète, d'un surpoids ou d'une stéatose (6,12-14).

Deux cent onze malades consécutifs ayant une hépatite chronique C de durée déterminée confirmée histologiquement ont été étudiés. Les critères d'inclusion étaient : (a) la présence d'une virémie C détectable par PCR qualitative, (b) une source d'infection unique dans les antécédents, de date déterminée. Les critères d'exclusion comportaient (a) la coexistence d'une autre maladie de foie, (b) un antécédent d'immunosuppression (c) un antécédent de traitement antiviral. Les facteurs étudiés comportaient : le sexe, l'âge à la contamination, la source de contamination (transfusion, toxicomanie intra-veineuse, nosocomial), la durée de la maladie, la présence d'un traitement substitutif par la buprénorphine ou la méthadone, l'existence d'un diabète, l'index de masse corporelle (IMC), les consommations moyennes d'alcool, de tabac et de cannabis durant la maladie, le génotype viral et enfin l'importance de la stéatose et de l'activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique du foie. L'étude histologique de la biopsie hépatique a été réalisée selon la classification de Metavir et la vitesse de fibrose a

été définie par le rapport du stade Metavir de fibrose (compris entre 0 et 4) et la durée de la maladie (9,15).

Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de leur consommation de cannabis : non fumeurs, fumeurs occasionnels définis une consommation de cannabis inférieure à un joint par jour et fumeur quotidiens (≥ 1 joint/jour). Les facteurs significativement associés à une vitesse de fibrose rapide ($>0,08$ unités Metavir/an = médiane de la vitesse de fibrose de la cohorte) en analyse univariée ont été analysés par régression logistique.

Cinquante et un pour cent des patients n'avaient jamais fumé de cannabis, 16,6 % étaient fumeurs occasionnels (médiane : 7 joints/mois) et 32 % fumaient quotidiennement (médiane 74 joints/mois). La médiane de la vitesse de progression de la fibrose était de 0,08 unités Métavir/an (interquartiles : 0,05-0,15). En analyse multivariée, l'usage quotidien de cannabis était un facteur de risque indépendant de vitesse de progression rapide de la fibrose (>0.08 unités Métavir/an avec un odds ratio de 4,0 (intervalle de confiance : 1,6-9,8). L'usage occasionnel de cannabis n'était en revanche pas associé à une progression rapide de la fibrose. Les autres facteurs prédictifs de progression rapide de fibrose étaient l'âge de contamination (OR : 4,8, IC : 2,1-10,9), la consommation excessive d'alcool (OR : 2,1, IC=1,0-4,6) un score d'activité Metavir A2 (OR : 7,1, IC : 3,4-15,0) et le génotype 3 (OR : 31, IC : 1,3-7,0). Un stade de fibrose $\geq F2$ était plus fréquent chez les fumeurs quotidiens de cannabis comparés aux fumeurs occasionnels et aux non fumeurs, après ajustement sur l'âge à la biopsie. Ces résultats montrent pour la première fois que l'usage quotidien de cannabis est un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère au cours de l'hépatite chronique C.

En résumé, ces travaux mettent en évidence le rôle profibrogénique du récepteur CB1 et indiquent que la consommation quotidienne de cannabis aggrave la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C. Nous recommandons donc d'informer les patients atteints d'hépatite chronique C de ce risque et de leur recommander de s'abstenir d'un usage régulier de cannabis. Nos résultats

suggèrent également que les antagonistes du récepteur CB1 actuellement en phase III de développement dans le traitement de l'obésité pourraient être efficaces dans le traitement et la prévention de la fibrose au cours des hépatopathies chroniques.

REFERENCES

1. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003;**3**:745-55.
2. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;**4**:873-84.
3. Grenard P, Julien B, Tran Van Nhieu J, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. Reduced liver fibrosis in CB1 receptor knock-out mice. *J Hepatol* 2004;**40** (suppl 1):8 (abstract).
4. Lotersztajn S, Grenard P, Julien B, Mallat A. Hepatic fibrosis. Molecular mechanisms and drug targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005 (sous presse)
5. Grenard P, Julien B, Tran-Van-Nhieu J, Li L, Mallat A, Lotersztajn S. Activation of CB2 receptors reduces accumulation of human hepatic myofibroblasts: a novel antifibrogenic strategy in the liver. *J Hepatol* 2004;**40**(Suppl 1):95 (abstract).
6. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**:S47-56.
7. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;**26**:485-90.
8. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zyberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;**32**:904-9.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and

- DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;**349**:825-32.
10. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier P, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;**52**:126-9.
 11. Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde M, Robaskiewicz M, Gouerou H. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;**28**:272-8.
 12. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:2408-14.
 13. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;**39**:1049-55.
 14. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002;**37**:837-42.
 15. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;**20**:15-20.