

LES CELLULES SOUCHES HEPATIQUES : BENEFIQUES OU DELETERE ?

Professeur Philippe Mavier

Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie,
Unité INSERM 841, hôpital Henri Mondor,
94010 Créteil
philippe.mavier@hmn.aphp.fr

Il est bien connu que les hépatocytes matures, différenciés, ont des capacités importantes de réplication en réponse à un stimulus régénératif. Lorsque ces capacités sont inhibées, la régénération hépatocytaire se fait à partir de cellules précurseurs qui ont été bien décrites chez l'animal sous le nom de cellules ovales. Ces cellules sont bipotentes, expriment des marqueurs biliaires et hépatocytaires et prolifèrent dans les régions périportales en réponse à une atteinte hépatique lorsque les mécanismes de réplication des hépatocytes restants sont inhibés¹. Les cellules ovales proviennent de l'activation de cellules souches quiescentes situées au niveau des canaux de Hering ; une origine médullaire, controversée, n'est pas exclue.

Chez l'homme, l'existence de progéniteurs bipotents, présents dans la réaction ductulaire observée dans les hépatites graves et les hépatopathies chroniques, est maintenant admise^{2,3}. Comme chez l'animal, la prolifération de progéniteurs hépatique traduit l'incapacité des hépatocytes matures apparemment non lésés à se répliquer en réponse à des lésions hépatocellulaires. La contribution des progéniteurs humains à la régénération hépatique n'est toutefois pas démontrée et leur capacité à se différencier en hépatocytes fonctionnels pourrait même paraître illusoire dans un foie très fibreux, cirrhotique. Paradoxalement, ces cellules pourraient être délétères, d'une part en étant à l'origine de carcinomes hépatocellulaires (CHC), d'autre part en favorisant le développement de la fibrose. L'hypothèse que ces cellules proliférantes sont à l'origine de CHC est suggérée par des arguments indirects : i) l'existence de tumeurs mixtes hépatocholangiolaires dont les cellules expriment des marqueurs phénotypiques de cellules biliaires et hépatocytaires et ii) la mise en évidence d'un sous-groupe de CHC défini par un profil génétique caractéristique des cellules progénitrices⁴. Que les cellules progénitrices favorisent chez l'homme le développement de la fibrose hépatique repose sur des arguments également indirects : i) la localisation de la fibrose à son début qui, dans beaucoup d'hépatopathies chroniques, prédomine dans les régions périportales au contact de la réaction ductulaire, ii) la corrélation qui existe au cours de l'hépatite C entre le nombre de progéniteurs et/ou l'intensité de la réaction ductulaire et le stade de fibrose^{5,6} et iii) l'expression de facteurs profibrosants (TGF- β , PDGF, MCP-1, TIMP-1) par les cellules de la réaction ductulaire, facteurs capables de recruter et d'activer les cellules fibrogéniques à leur contact⁶. Deux mécanismes pourraient ainsi être responsables du développement de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques : i) un premier mécanisme, admis, où la réaction inflammatoire associée aux lésions hépatocytaires induit la transformation myofibroblastique des cellules étoilées du foie et ii) un second mécanisme, hypothétique, dans lequel les progéniteurs présents dans la réaction ductulaire seraient directement à l'origine de l'activation de cellules fibrocompétentes, la balance entre ces mécanismes dépendant en grande partie de la capacités des hépatocytes non lésés à se répliquer.

Références

1. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004;39:1477-1487.
2. Roskams T. Progenitor cell involvement in cirrhotic human liver diseases: from controversy to consensus. *J Hepatol* 2003;39:431-434.
3. Zhou H, Rogler LE, Teperman L, Morgan G, Rogler CE. Identification of hepatocytic and bile ductular cell lineages and candidate stem cells in bipolar ductular reactions in cirrhotic human liver. *Hepatology* 2007;45:716-24.
4. Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006;12:410-6.
5. Ziol M, Nhieu JT, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Deugnier Y, Dhumeaux D, Zafrani ES. A histopathological study of the effects of 6-month versus 12-month interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:833-41.
6. Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ, Richardson MM, Demetris AJ, Jonsson JR. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis. *Hepatology* 2005;41:809-18.