

E. Giostra  
L. Rubbia-Brandt

## Fibrose hépatique

La fibrose hépatique, processus-clé dans la genèse de la cirrhose, suit en général l'inflammation et la nécrose hépatocytaires. La fibrose est constituée de collagène de types I et III, ainsi que d'autres composants, dont la fibronectine et la laminine. La matrice extracellulaire normale hépatique, qui se trouve dans l'espace entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, subit des modifications qualitatives et quantitatives qui aboutissent à la formation du tissu fibrotique. Ce sont les cellules étoilées hépatiques activées qui produisent ce tissu. L'activation est effectuée par des cytokines ou des facteurs de stimulation tels que le TGF- $\beta$ , le PDGF, l'EDGF ou l'IL-6, produits par les cellules de Kupffer ou les hépatocytes. La connaissance des mécanismes moléculaires d'activation des cellules étoilées va aboutir à des thérapies antifibrotiques.

tissent à la formation du tissu fibrotique. Ce sont les cellules étoilées hépatiques activées qui produisent ce tissu. L'activation est effectuée par des cytokines ou des facteurs de stimulation tels que le TGF- $\beta$ , le PDGF, l'EDGF ou l'IL-6, produits par les cellules de Kupffer ou les hépatocytes. La connaissance des mécanismes moléculaires d'activation des cellules étoilées va aboutir à des thérapies antifibrotiques.

### Mots-clés :

- fibrose hépatique
- cirrhose
- cellules étoilées
- inflammation hépatique

### Introduction

La cirrhose se définit comme un processus diffus atteignant l'ensemble du foie et aboutissant à la formation de nodules de régénération entourés par une fibrose. Ce processus succède à une agression chronique du foie résultant notamment en des nécroses des hépatocytes et une inflammation, dont les causes sont multiples. Fibrose n'est pas synonyme de cirrhose, et on peut aussi voir la formation de nodules de régénération sans fibrose, comme par exemple dans l'hyperplasie nodulaire régénérative.

Le comportement du tissu hépatique en cas de lésions chroniques est semblable, quelle que soit leur cause : la fibrose suit en général une nécrose hépatocytaire et l'inflammation ; elle peut se développer dans différentes zones du lobule hépatique avec, au stade avancé, la formation de ponts fibreux porto-porte ou centro-porte. La conséquence de ce processus est l'altération de l'architecture normale du foie, constituée par le lobule hépatique avec l'espace porte à sa périphérie et la veine hépatique au centre, pour aboutir au remodelé cirrhotique constitué par des nodules entourés par du tissu fibrotique. Cette modification de l'architecture a comme première conséquence de perturber la circulation du sang venant de la veine porte et de l'artère hépatique, dont les branches terminales se trouvent dans l'espace porte, et qui conflue dans les sinusoides pour aller ensuite dans la veine hépatique centrolobulaire. Ceci est à l'origine de l'hypertension portale que l'on voit chez les patients atteints de cirrhose.

Le tissu hépatique normal comporte une composante épithéliale, représentée par les hépatocytes et les cellules biliaires, un réseau vasculaire sinusoidal constitué par les cellules endothéliales, associées aux macrophages tissulaires ou cellules de Kupffer, et des cellules périsvasculaires mésenchymateuses appelées cellules étoilées ou cellules de Ito (fig. 1). L'espace entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, appelé espace de Disse ou pèrisinusoidal, contient également une matrice extracellulaire qui fait fonc-

tion de membrane basale et joue un rôle important dans le fonctionnement du tissu hépatique. La fibrose hépatique est due à la modification qualitative et quantitative de la composition de cette matrice extracellulaire.

Produite par les cellules étoilées en réponse à une agression, la fibrose est constituée de collagène, formé par des protéines composées de glycine, proline et hydroxyproline. Le collagène, qui est de types IV et VI dans la matrice extracellulaire normale, devient de types I et III dans la fibrose, qui forment facilement des fibrilles, provoquant ainsi une modification et une augmentation globale de la matrice extracellulaire. D'autres protéines jouent un rôle important dans la modification de la matrice extracellulaire : ce sont la fibronectine et la laminine. La fibronectine, produite par les cellules endothéliales en réponse à une atteinte toxique, est une protéine de surface qui intervient dans l'attachement des fibrilles de collagène aux hépatocytes, et la laminine est une glycoprotéine produite par les cellules étoilées et les cellules endothéliales également en réponse à une stimulation toxique, et qui forme une membrane basale autour des hépatocytes atteints. La quantité totale de collagène augmente de 3 à 10 fois au cours de ce processus. De plus, l'endothélium, qui est normalement fenestré, perd cette propriété, ce qui, en conjonction avec l'épaississement de la matrice extracellulaire, aboutit à une diminution des échanges entre le sang et les hépatocytes.

La déposition de la fibrose dans le tissu hépatique n'est pas un processus statique, mais un processus dynamique avec une balance entre la synthèse de collagène et des autres composants, et la dégradation de la matrice extracellulaire. La dégradation de cette matrice est le fait de métallo-protéinases ou protéases de la matrice (MMP). Dans la fibrose hépatique, il existe une diminution de la synthèse et de l'activité de ces enzymes, avec comme effet final le remplacement du tissu normal par du tissu cicatriciel et la diminution de la dégradation du collagène de type I. Le collagène et les enzymes protéolytiques sont produits par les myofibroblastes, qui dérivent des cellules étoilées activées, alors que

### Liver fibrosis

Hepatic fibrosis, the main processus in the genesis of cirrhosis, follows generally inflammation and necrosis of the hepatocytes. Fibrosis is constituted of type I and III collagen, as well as other components, such as fibronectin and laminin. The extracellular normal hepatic matrix, which is in the space between hepatocytes and endothelial cells, undergoes qualitative and quantitative modifications which end in the formation of fibrotic tissue. The activated hepatic stellate cells produce this tissue. Activation is provoked by cytokines or stimulation factors such as TGF- $\beta$ , PDGF, EDGF or IL-6, produced by Kupffer's cells or hepatocytes. The knowledge of the molecular mechanisms of activation of stellate cells may open into antifibrotic therapies.

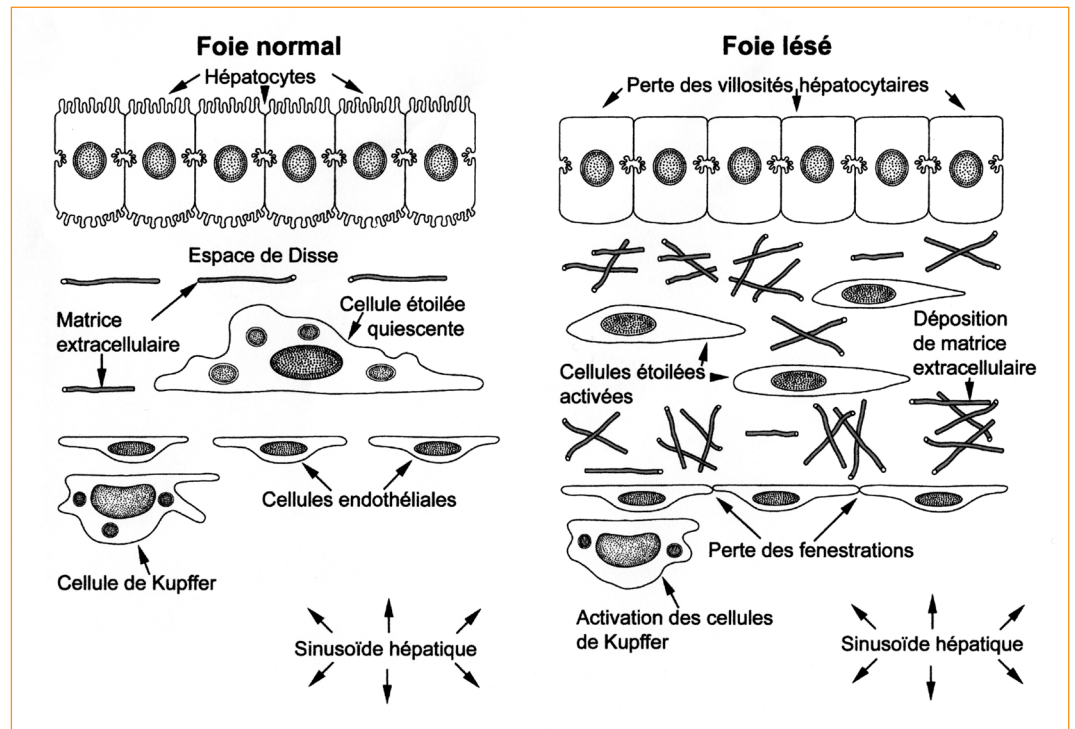


Fig. 1. Fibrose hépatique : modifications tissulaires.

les cellules de Kupffer activées ou les cellules biliaires sont la source principale de cytokines et de facteurs de croissance qui provoquent l'activation des cellules étoilées.

### Activation des cellules étoilées

Comme dans toute réaction cicatricielle, le recrutement et la prolifération des cellules myofibroblastiques sont les composants clés de la réaction. Dans le foie, les cellules myofibroblastiques dérivent des cellules étoilées qui sont activées. Ce sont des cellules périsinusoïdales mésenchymateuses de l'espace péri-sinusoïdal ou espace de Disse, qui sépare l'épithélium hépatocyttaire de l'endothélium sinusoidal, qui forment 10-15% du total des cellules contenues dans le foie, et qui constituent le site principal de stockage des rétinoïdes. L'activation de ces cellules étoilées est la clé de la transformation fibrotique du foie. Ces cellules activées se comportent comme des myofibroblastes et provoquent entre autres les changements qualitatifs et quantitatifs de la matrice extracellulaire décrits plus haut.

Cette activation a lieu en deux phases: la phase d'initiation et la phase de perpétuation (fig. 2). La phase d'initiation se réfère aux changements induits dans l'expression des gènes et du phénotype qui rendent les cellules sensibles aux stimuli des cytokines et autres facteurs, et la phase de perpétuation est le résultat des effets de ces stimuli sur le maintien du phénotype activé et donc sur la production de la fibrose.

Les cellules de Kupffer jouent un rôle important dans cette première phase. Par l'action

de cytokines, et spécialement du *Transforming-growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ainsi que par la production de réactifs oxygénés, ces cellules induisent la transformation et la prolifération de cellules étoilées activées. Les plaquettes sont une source importante de facteurs de croissance, tels que le *Platelet-derived growth factor* (PDGF), le TGF- $\beta$  et l'*Epidermal growth factor* (EGF). Les leucocytes, qui sont recrutés dans le foie lors de phénomènes inflammatoires, sont une source importante de réactifs oxygénés (neutrophiles), ainsi que de cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-6). Les hépatocytes, en produisant des peroxydes lipidiques, jouent également un rôle dans cette phase.

La phase de perpétuation consiste en une prolifération des cellules étoilées activées qui est surtout due à la stimulation par le PDGF, qui est le plus puissant mitogène de ces cellules. Il y a également un chimiotactisme des cellules étoilées par les cytokines pro-inflammatoires, qui provoque une migration de ces cellules dans les zones d'inflammation active. La stimulation la plus puissante de la synthèse de collagène par les cellules étoilées est le fait du TGF- $\beta$ , mais les lipides peroxydés jouent aussi un rôle important. La contractilité des myofibroblastes, qui sont des cellules étoilées activées exprimant un phénotype de cellules contractiles contenant de l'alpha-actine, est un phénomène majeur à l'origine de l'augmentation de la pression portale. Le stimulus majeur de cette contractilité est provoqué par l'endothéline 1, dont les récepteurs sont exprimés par les cellules étoilées et les myofibroblastes.

Les modifications de l'activité des enzymes protéolytiques de la matrice extracellulaire sont

## Bibliographie

- Bataller R, Brenner DA. Stellate cells as target for treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 437-52.
- Border WA, Noble Na. Transforming-growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-92.
- Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-50.
- Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-60.
- Schuppan D, Ruehl M, Somasundaran H, Hahn EG. Matrix as modulator of stellate cell and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 351-72.
- Wright MC, Issa R, Smart DE, et al. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001; 121: 685-98.

## Remerciements

Les dessins ont été faits par M. P.-A. Rüttimann que nous remercions.

## Adresse des auteurs :

Dr Emiliano Giostra  
Division de gastro-entérologie  
et hépatologie  
Dr Laura Rubbia-Brandt  
Division de pathologie clinique  
Hôpitaux universitaires de  
Genève  
1211 Genève 14

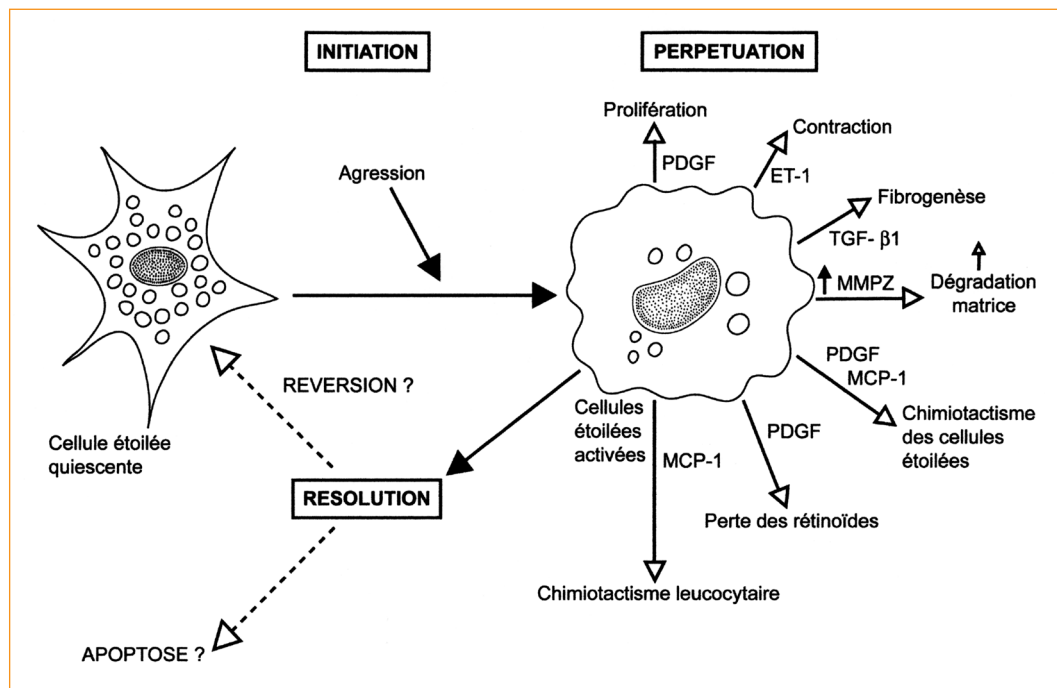


Fig. 2. Activation des cellules étoilées.

également un des facteurs importants de la fibrogenèse. Les cellules étoilées sont une source importante de métallo-protéases MMP-2, qui dégradent le collagène de type IV que l'on trouve dans la matrice extracellulaire normale, ainsi que d'inhibiteurs des métallo-protéases, comme par exemple le TIMP-1 et TIMP-2. Le résultat est une activation de certaines protéases et l'inhibition d'autres protéases, provoquant finalement la déposition d'un tissu fibrotique pathologique.

## Conclusion

La connaissance approfondie des mécanismes initiant et maintenant la déposition du tissu fibreux dans le foie malade a augmenté de

manière considérable ces dernières années. La découverte des mécanismes biologiques et moléculaires de la régulation de la fibrose va déboucher sur des avancées thérapeutiques importantes, en agissant par exemple sur l'activation ou la prolifération des cellules étoilées. On peut imaginer que des médicaments bloquant les cytokines activatrices ou les substances stimulant la réponse proliférative (par exemple, le PDGF) ou stimulant la synthèse du collagène (par exemple, le TGF- $\beta$  ou l'IL-10), ou des substances provoquant l'apoptose des cellules étoilées ou la dégradation de la matrice extracellulaire pourront, dans un avenir assez proche, être administrés pour prévenir l'apparition ou même diminuer la fibrose hépatique.

Vient  
de  
paraître

## LE MÉDECIN VAUDOIS AUJOURD'HUI

Etude réalisée par François Xavier Merrien – Anne-Chantal Buttet, collaboratrice scientifique

Une enquête menée sur un échantillon très représentatif de 866 médecins vaudois a montré qu'il existe peu de métiers où la perception de l'avenir est aussi sombre. De prime abord, l'étude semble pourtant montrer que le médecin vaudois est plutôt heureux. L'explication de cette contradiction entre le fait de s'imaginer refaire des études de médecine et de les déconseiller à ses propres enfants est à

rechercher dans le décalage entre la manière dont le métier est vécu et la vision du futur. Cette évolution devrait constituer un avertissement pour les autorités politiques, estimant les auteurs de l'étude. Une publication de la Société vaudoise de médecine.

2002, 72 pages, bibliographie.

Frs 22.–

Commandes à adresser à :

Editions Médecine & Hygiène

Librairie

78, Av. de la Roseraie • 1211 Genève 4  
Tél. 022 / 702 93 11 • Fax 022 / 702 93 55  
E-mail: librairie@medhyg.ch  
http://www.medhyg.ch/lib

## Acquisitions thérapeutiques 2002

### Fibrose hépatique

E. Giostra et L. Rubbia-Brandt

*Med Hyg 2003 ; 61 : 257-9*

La fibrose hépatique, processus-clé dans la genèse de la cirrhose, suit en général l'inflammation et la nécrose hépatocytaires. La fibrose est constituée de collagène de types I et III, ainsi que d'autres composants, dont la fibronectine et la laminine. La matrice extracellulaire normale hépatique, qui se trouve dans l'espace entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, subit des modifications qualitatives et quantitatives qui aboutissent à la formation du tissu fibrotique. Ce sont les cellules étoilées hépatiques activées qui produisent ce tissu. L'activation est effectuée par des cytokines ou des facteurs de stimulation tels que le TGF- $\beta$ , le PDGF, l'EDGF ou l'IL-6, produits par les cellules de Kupffer ou les hépatocytes. La connaissance des mécanismes moléculaires d'activation des cellules étoilées va aboutir à des thérapies antifibrotiques.