

VERS L'INFINI ET NOTRE FOIE ; une histoire de régénération

L'insuffisance hépatique est mortelle pour les personnes atteintes. Heureusement un foie défaillant peut être remplacé. Dans ce cas, un morceau de foie provenant d'un donneur vivant ou décédé est transplanté à la personne malade. Le morceau de foie peut alors se développer et former un organe qui va subvenir aux besoins de l'individu. Parfois, des obstacles lors du développement du foie transplanté entraînent des complications comme le syndrome du petit foie qui apparaît lorsque le transplant est trop petit par rapport à la masse corporelle du receveur ou encore des problèmes de vascularisation de l'organe. Cela pourrait être évité en améliorant la prise en charge des patients et la disponibilité des greffons.

Les maladies hépatiques, telles que la cirrhose, les hépatites ou encore les cancers, provoquent la mort de 2 millions de personnes par an dans le monde, soit 1 mort sur 25. C'est la 11^{ème} cause de mortalité mondiale (1). La transplantation est parfois le seul traitement curatif pour ces maladies. Cependant la demande de greffons (morceau de foie transplanté) augmente de manière inversement proportionnelle à leur disponibilité. C'est ainsi qu'en 2016 aux États-Unis, plus de 1.200 patients sur 7.810 soit 1 personne sur 15 (2) en attente d'une greffe de foie sont décédés, faute de donneurs.

Il était un foie...

Le foie est l'organe plus volumineux des viscères abdominaux (2 % du poids corporel, environ 1 500 grammes) et mesure une vingtaine de centimètres de (2). Il accomplit différentes tâches métaboliques comme la synthèse de la bile (qui est secrété dans l'intestin pour une meilleure digestion des lipides et une absorption de la vitamine K), la régulation du taux de sucre dans le sang, la dégradation des substances toxiques dans le sang (alcool, médicaments...), la synthèse d'anticoagulants et de pro coagulants, la production de l'albumine (protéine plasmatique majoritaire dans le sang), stockage de vitamines (A, K, E, D...) et de minéraux, la synthèse d'acides gras et du cholestérol et fait aussi office de réservoir sanguin (3) (Figure 1).

La plupart de ces fonctions sont assurées par les hépatocytes, qui constituent le principal type de cellule fonctionnel du foie. Ce dernier possède la capacité de se régénérer et de maintenir ses fonctions métaboliques. Cela en fait le candidat idéal pour une transplantation d'un donneur vivant à une personne en attente de greffe. Cependant le foie transplanté n'étant qu'une fraction de l'organe d'origine, doit se régénérer jusqu'à atteindre la taille nécessaire à son bon fonctionnement.

Il est important de souligner que la majorité des données que nous possédons sur la régénération du foie après transplantation provient de modèles d'hépatectomie partielle sur rongeurs. De ce fait, l'extrapolation des données sur l'être humain doit être faite avec précaution. De plus, dans ce texte nous nous focaliserons principalement sur la régénération chez les personnes recevant un greffon, mais des processus de régénération existent bien évidemment aussi chez le donneur vivant.

Notre objectif sera de vous informer sur les processus régénératifs présents suite à une transplantation hépatique chez le receveur et d'exposer les diverses entraves existantes à chaque étape du processus, du point de vue de la cellule jusqu'à l'organe dans son entièreté.

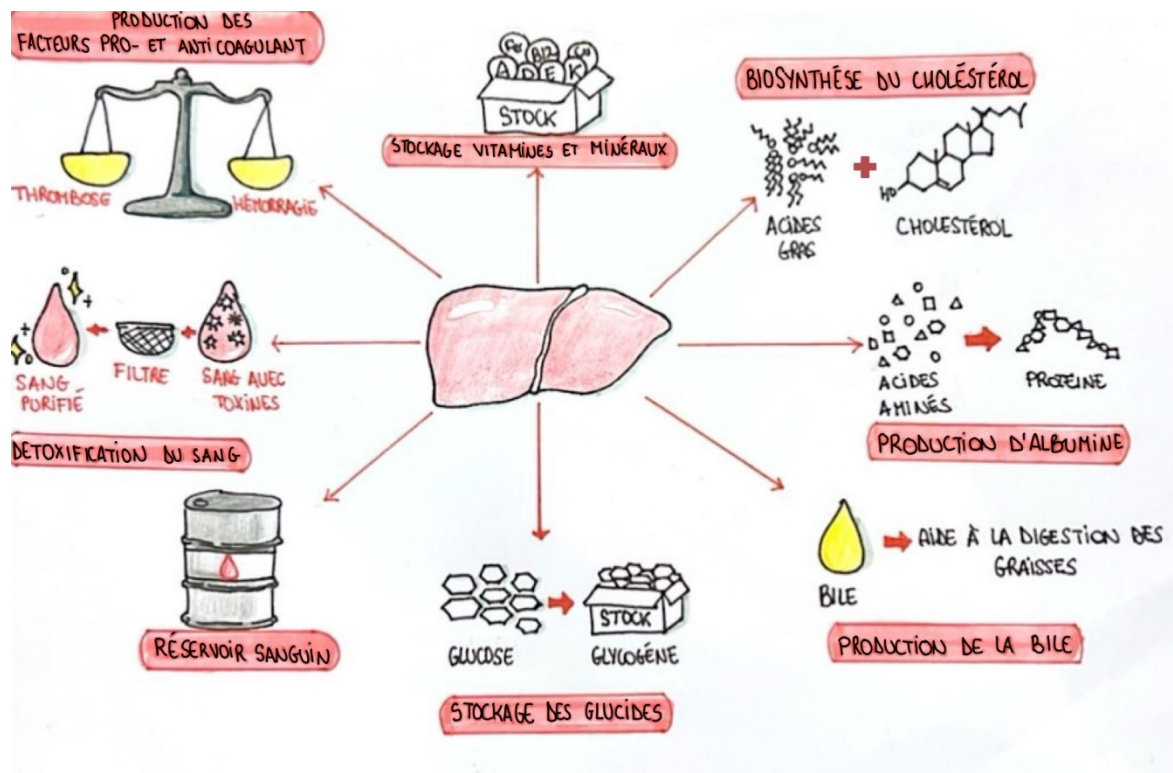


Figure 1. Schéma regroupant les principales fonctions métaboliques du foie chez l'être humain. Le foie est un organe remplissant diverses fonctions telles que : la synthèse des facteurs pro et anticoagulants, la synthèse des lipides et du cholestérol et la synthèse de nombreuses protéines telle que l'albumine. Il produit aussi la bile. Le foie module la quantité de glucose dans le sang en le convertissant en glycogène. Il fait office de réservoir sanguin et permet également la détoxification du sang acheminé par la veine porte de composés tels que l'alcool ou le paracétamol.

D'un point de vue cellulaire...

La capacité du foie à se régénérer seul est extrêmement rapide ; post chirurgie, le greffon transplanté chez le receveur peut récupérer une taille normale et être fonctionnel entre deux semaines et trois mois. Le temps de régénération dépendra manifestement de la taille du greffon. Contrairement aux autres tissus du corps humain, le foie ne se renouvelle pas à partir de cellules souches (cellules jeunes ayant l'aptitude de se multiplier et de se différencier en n'importe quel type cellulaire) mais à partir d'hépatocytes ; des cellules matures du foie (4).

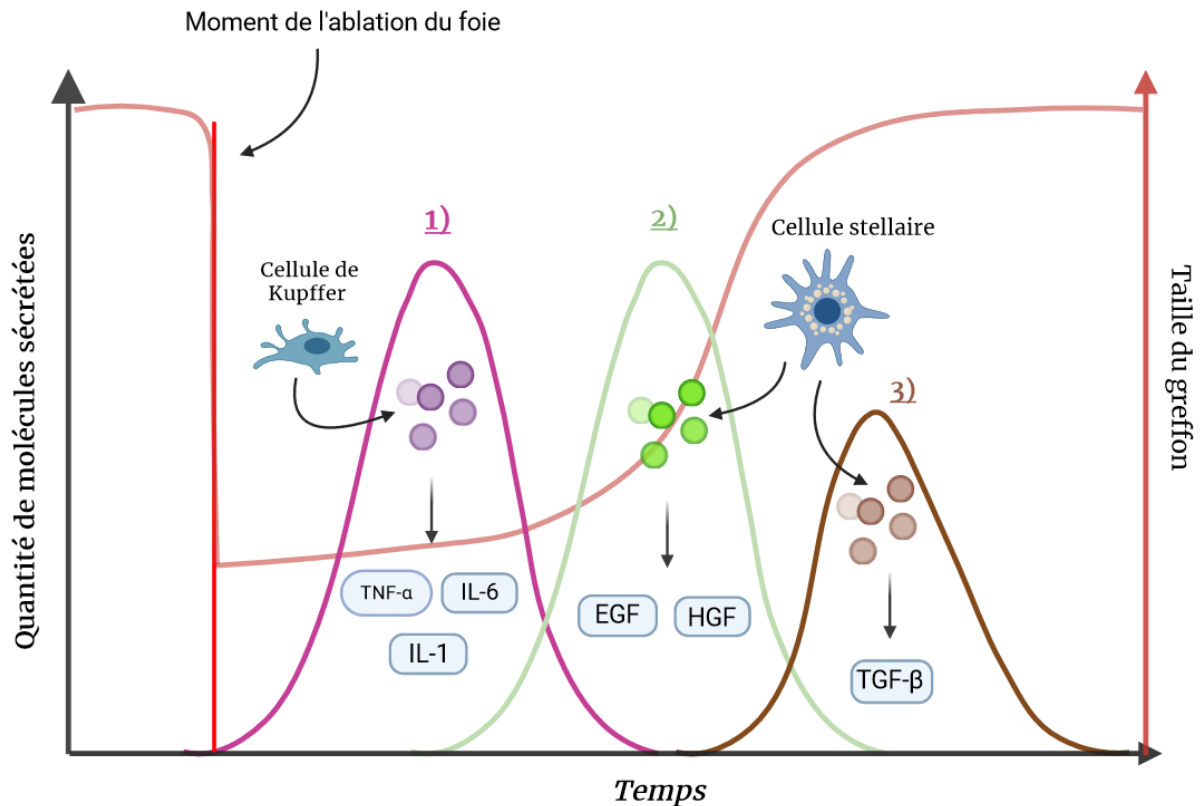
Ainsi, chez le receveur, le foie récupère son volume par la division des hépatocytes. Cette prolifération est médiée par d'autres types cellulaires y résidant et est accompagnée d'un développement des vaisseaux sanguins (4,5).

Dans les organes, il existe un équilibre entre cellules qui meurent et les cellules recrées Dans le cas du foie, ce renouvellement est très lent avec peu de cellules qui meurent et peu de cellules aptes à se multiplier. Lors d'un épisode régénératif, pour permettre une repopulation du foie, les cellules doivent sous l'impact de nombreux messagers extracellulaires changer de profil pour devenir hautement prolifératives (4).

L'équilibre de prolifération du foie passe globalement par trois grandes étapes amenant à une régénération complète. Pour une question de compréhension, ces phases sont fractionnées mais se superposent partiellement dans le temps ainsi un niveau d'inhibition à la croissance existent dès la phase d'initiation (4–6) (Figure 2). Ces phases sont médiées par des molécules secrétées dans le foie, essentiellement par les macrophages résidents, appelés cellules de Kupffer et les cellules stellaires. Les cellules de Kupffer sont des cellules immunitaires naturellement présentes dans le foie. Elles servent à la défense de cet organe face aux microbes (virus, bactéries, champignons...) et aux phénomènes de réparation du tissu en cas de lésions. (7). Les cellules stellaires sont des cellules de soutien (mésenchymateuse) peu actives, qui le deviennent lors d'une lésion pour aider à la cicatrisation et stimuler les processus de régénération du foie (4,8) (Figures 2 et 3).

- Initiation : La première phase commence dès l'ablation du foie. La lésion entraîne la libération de débris cellulaires, qui est repéré par les cellules de Kupffer lesquelles activent la libération de nombreux facteurs inflammatoires : facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), Interleukine 6 et 1 (IL-6 et IL-1) (9). Cette inflammation va s'amplifier en cascade par le recrutement de plus de cellules immunitaires (impliquées dans la défense de notre organisme) dans le sang qui à leur tour vont sécréter plus de messagers entraînant une inflammation. Ces molécules ont pour effet de réactiver la capacité de divisions des hépatocytes (4). Cette étape d'initiation est primordiale à la préparation des hépatocytes pour l'étape suivante; en cas de réaction inflammatoire insuffisante la régénération est fortement altérée (5).
- Prolifération : La deuxième phase est la prolifération cellulaire. Cette étape est fortement médiée par des taux importants de facteurs de croissance libérés par les cellules stellaires : le facteur de croissance épithélial (EGF) et le facteur de croissance des hépatocytes (HGF). Une absence de ceux-ci compromet la régénération (6).
- Inhibition : La troisième phase, régulatrice, promeut l'arrêt de la prolifération et est médié par les cellules stellaires. Ce dernier stade est activé dès la première phase mais est amplifiée quand le foie atteint son volume normal (4). Une phase terminale

trop anticipée peut entraîner la formation d'un foie non-fonctionnel ou pas assez développé induisant l'insuffisance hépatique post opératoire (5).



Created in BioRender.com

Figure 2. Les trois phases de la régénération cellulaire du foie. 1) Phase d'initiation de la régénération médiée par des cytokines sécrétées par les cellules de Kupffer. Cette phase est inflammatoire dû au recrutement de cellules immunitaires supplémentaires et donne le signal aux hépatocytes de commencer à proliférer grâce au TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6. 2) Phase de prolifération durant laquelle les hépatocytes vont proliférer en grand nombre sous l'influence des cytokines (IL-6, IL-1, TNF- α) et facteurs de croissance : le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et le facteur de croissance épithélial (EGF) sécrétées par les cellules stellaires. 3) Phase d'inhibition durant laquelle les cellules stellaires vont sécréter le facteur de croissance transformant (TGF- β) qui est une cytokine diminuant la production de HGF. Lorsque la prolifération des hépatocytes a atteint un seuil, elle est alors inhibée et ceux-ci arrêtent de se multiplier. Le greffon grandit jusqu'à atteindre la taille du foie originel avant ablation.

Acteurs moléculaires

- La phase d'initiation est dirigée par des médiateurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules de Kupffer, essentiellement IL-6, TNF α et IL-1. Ces facteurs sont ceux qui déclenchent le recrutement de plus de cellules immunitaires. Ils déclenchent également un signal à l'intérieur des hépatocytes rendant ceux-ci plus sensibles aux différents facteurs de croissances et leurs permettant de se multiplier plus activement(4).

- Les deux facteurs de croissances les plus présents lors de la phase de prolifération sont le HGF et l'EGF. Ils sont produits essentiellement par les cellules stellaires (4,5). Ces deux facteurs ont un effet important sur la réplication hépatocytaire et la diminution de la mort cellulaire. Le HGF est sécrété sous forme inactive et nécessite l'activation par d'autres protéines circulantes ou locales, ce qui rajoute encore des couches de régulations possibles à la régénération (4).
- La phase d'inhibition de la croissance du foie est essentiellement contrôlée par le TGF- β . Ce dernier est produit lui aussi par les cellules stellaires. Il possède plusieurs modes d'action et il agit en diminuant la quantité de HGF produit ainsi qu'en neutralisant les protéines activatrices du HGF (4).

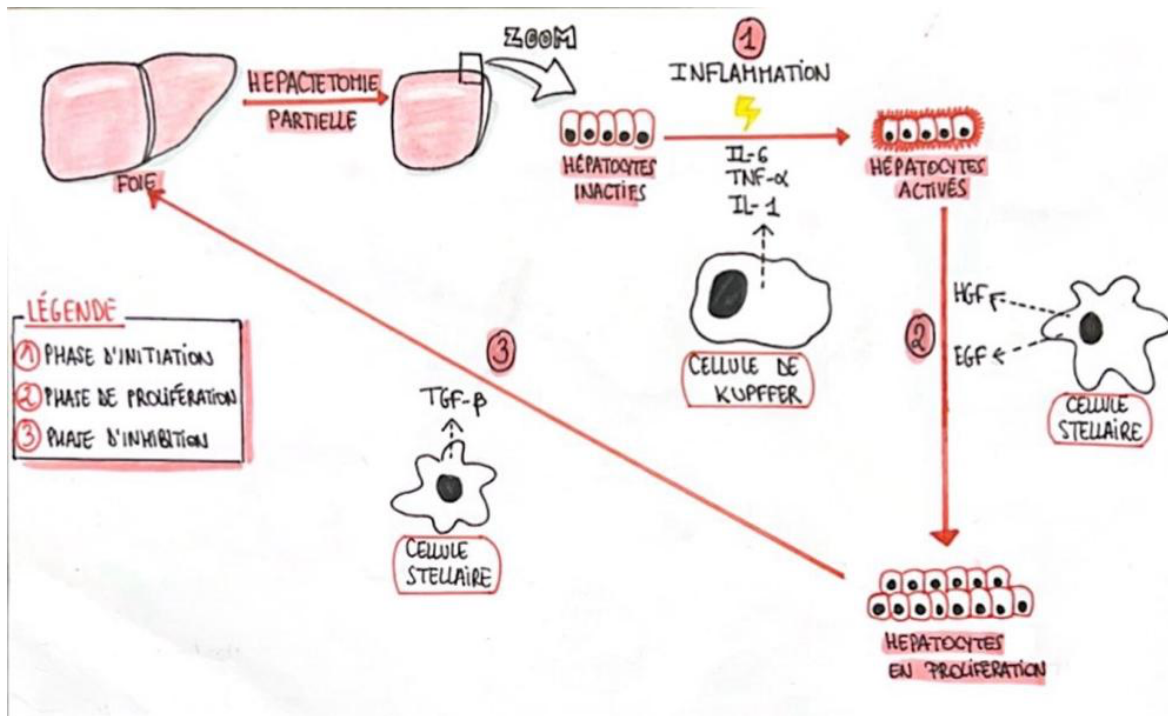


Figure 3. Différentes phases cellulaires lors de la régénération du foie et les molécules médiant ces processus. Chacune de ces acteurs moléculaires sont sécrétés par un type cellulaire qui lui est propre. 1) Phase d'initiation médiée par IL-1, IL-6 et TNF- α , cytokines pro-inflammatoires sécrétés par les cellules de Kupffer pour rendre les hépatocytes capables à répondre aux signaux. 2) Phase de prolifération médiée par les facteurs de croissance, HGF et EGF sont sécrétés par les cellules stellaires induisant la prolifération cellulaire des hépatocytes. 3) Phase d'inhibition médiée par TGF- β sécrété par les cellules stellaires pour stopper la multiplication cellulaire une fois qu'une taille adéquate aux bons fonctionnements du foie est atteinte. Les hépatocytes retournent à un état de repos et ne se divisent plus, ils ne sont plus que métaboliquement actifs.

Il y a un grand intérêt thérapeutique à comprendre les différentes molécules, façonnant la régénération, soit comme outil thérapeutique potentiel, soit comme biomarqueur de pronostic d'acceptation du greffon ou encore pour adapter la prise en charge (5).

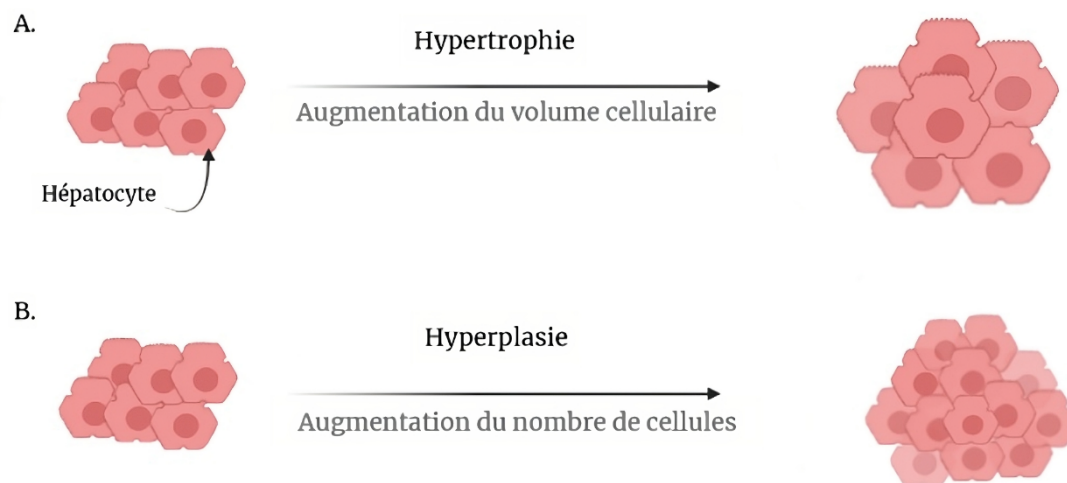
Modèle de régénération

Chose surprenante concernant le foie, c'est que bien qu'il puisse continuer son rôle en tant qu'organe tout en se régénérant, il possède aussi différents modes de régénération

en fonction de la taille du greffon implanté. Il est important de rappeler que les données proviennent de modèles d'ablation du foie chez les souris et que nous posons l'hypothèse que les processus moléculaires et cellulaires de régénération du foie chez le donneur et le receveur sont similaires. En effet, la régénération du foie après une ablation partielle suivra des voies différentes en fonction des situations (5) (Figure 4) :

- Une hypertrophie, augmentation du volume cellulaire, dans le cadre où l'hépatectomie partielle conserve deux tiers du foie original
- Une hyperplasie, équivalent à une prolifération et une division cellulaire, dans le cadre où il ne reste qu'un tiers de foie après ablation partielle du foie

Régénération des hépatocytes via différents processus



Created in BioRender.com 

Figure 4. Les différents processus de régénération hépatique en fonction de la masse hépatique restante. A) Hypertrophie des hépatocytes à la suite d'une hépatectomie laissant 2/3 du foie. B) Hyperplasie des hépatocytes à la suite d'une hépatectomie laissant 1/3 du foie.

Facteurs anatomiques

Bien qu'il y ait des facteurs cellulaires et moléculaires impliqués lors de la régénération du foie, il est important de veiller à garantir des paramètres anatomiques favorisant sa régénération, auquel cas, divers problèmes ou syndromes peuvent apparaître.

Taille du greffon

Le premier et principal paramètre est la taille du greffon qui sera implanté car celui-ci doit être d'une taille suffisamment grande pour pouvoir se régénérer. Il est défini que, dans le cas d'un donneur vivant, approximativement 50% de la masse totale de son foie doit être prélevée afin d'assurer le rétablissement du patient greffé.

Le foie peut se régénérer sans problème tant qu'une masse restante de 30% chez un donneur sain est conservée (4). Tandis que chez le receveur, le greffon doit être égal à

approximativement à 0.8% de son poids ce qui équivaut à un transplant de 560 grammes pour une personne de 70kg(10).

Il est cependant crucial que le donneur soit exposé au moindre risque possible, d'où la difficulté d'obtenir des greffons aussi importants. En effet, une ablation partielle jusqu'à 70% du foie chez le donneur est hautement risquée lors de la chirurgie car nous n'avons pas encore toutes les ressources nécessaires pour faire face aux dangers présents au cours de l'hépatectomie.

En revanche, dans le cas où le greffon n'est pas assez grand, de nombreux problèmes peuvent apparaître tel que le syndrome du petit foie (Small for size syndrome, SFSS). Dans ce cas, le foie greffé étant trop petit, il n'est pas capable de remplir ses fonctions si bien qu'il dégénère. Cela peut s'accompagner d'un dysfonctionnement partiel hépatique ou un arrêt total du fonctionnement du foie (10). De facto, s'assurer de la taille du greffon est alors primordial afin de ne pas utiliser plus de greffons que nécessaires et pouvoir ainsi transplanter un maximum de personnes.

Dans le cadre d'un don de foie provenant d'un donneur décédé, un plus gros greffon serait à prévoir dû à l'ischémie froide, qui est un arrêt d'apport de sang à l'organe et de son refroidissement (4,10). Cette ischémie va, en plus de provoquer la mort des hépatocytes du greffon, induire une augmentation de la libération des cytokines inflammatoires telles que le TNF α et l'IL-6, et par conséquent entrave la régénération du foie transplanté dû à une réaction inflammatoire exacerbée ou incontrôlée (10–12).

Caractéristiques vasculaires

- Un autre point important est l'hémodynamique post-transplantation qui a lieu dans le foie. Cela s'explique par le fait qu'une partie du foie reçoit un flux sanguin initialement destiné à un foie entier. L'hyper-perfusion portale, qui est une augmentation du débit de la veine porte (veine ramenant le sang du système digestif vers le foie et par conséquent les nutriments), entraîne une diminution du flux sanguin artériel du foie. Comme le flux de la veine porte est peu modulable, l'artère hépatique va réduire son propre débit pour tenter de compenser l'apport trop important en sang dans le greffon (11) (Figure 5). Ce mécanisme provoque alors une baisse des apports en oxygène et en nutriments essentiels pour permettre aux hépatocytes de fonctionner, ce qui amène de facto une régénération hépatique ralentie voire absente (13,14).
- Lors d'une hyper-perfusion portale, on observe aussi des saignements et une congestion des vaisseaux sanguins, faisant référence à une accumulation de sang dans les veines du foie, et qui peut entraîner à une perturbation du flux sanguin normal à travers le foie, avec des degrés variables en fonction de la taille du greffon.
- Enfin, la reconstruction de l'arborescence veineuse est un facteur critique lors de la réalisation de la greffe. Une obstruction de la veine hépatique médiane ou de certains segments peut entraîner une accumulation excessive de sang dans le foie et perturber la régénération. Il serait donc intéressant de développer des techniques pour résoudre ce problème, principalement associé aux greffons de foie droit utilisés majoritairement lors des greffes (10).

Une approche thérapeutique pour l'hyper-perfusion portale consisterait à réduire le flux veineux portal, tout en restant dans des limites acceptables, car la régénération du foie en dépend, afin d'augmenter le flux artériel hépatique (10).

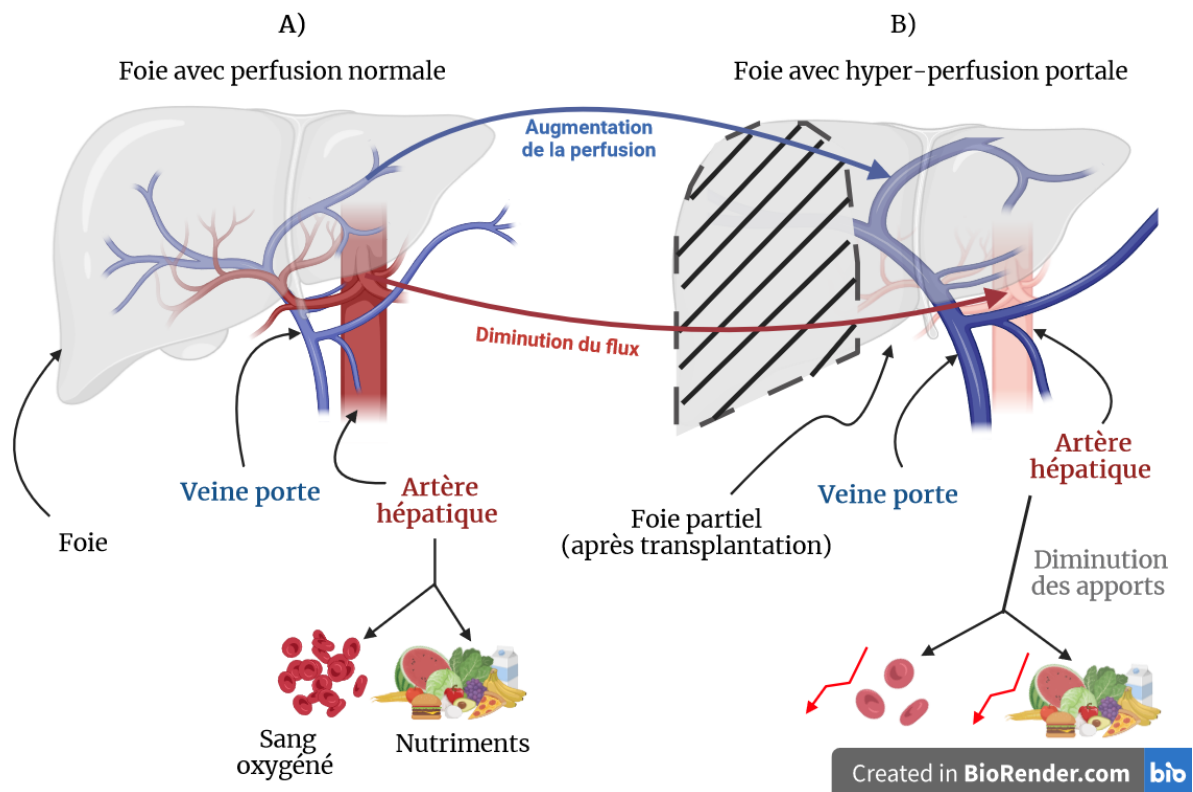


Figure 5. Perfusion hépatique normale et une hyper-perfusion portale après une transplantation. A) Foie dans lequel on retrouve une perfusion normale entre la veine porte et l'artère. Les apports en sang oxygéné et en nutriments sont normaux. B) Foie partiel issu d'une transplantation dans lequel une hyper-perfusion portale a lieu. La réponse tampon artérielle hépatique amène une baisse du flux sanguin artériel à la suite d'une perfusion portale trop importante. Le foie se retrouve alors moins alimenté en sang oxygéné et en nutriments ce qui amène une réduction de la régénération cellulaire hépatique, pouvant amener d'autres complications hépatiques.

En bref

Tous ces facteurs moléculaires et anatomiques sont ainsi à prendre en compte lors d'une régénération hépatique post-transplantation. Une balance entre les différents paramètres et la manière dont notre corps les module, pourrait faire pencher la balance vers la régénération ou la dégénérescence du greffon. Il est donc important de continuer à développer des techniques et des outils permettant de prévenir ces complications empêchant le processus de la régénération hépatique. Ceci permettrait de fournir un greffon à plus de personnes sur la liste d'attente qui leur est adapté et qui grandira jusqu'à devenir un foie entièrement fonctionnel et pour ainsi dire, sauver leurs vies. En fin de compte, bien qu'il nous

reste encore un long chemin à parcourir dans le domaine de la régénération du foie post-transplantation, il est important de noter qu'on possède déjà une certaine expertise en la matière ce qui nous permet de pratiquer cette procédure. Dans le cas des transplantations de foie, 95% des greffes effectuées sont réussies. Il faut donc garder espoir et continuer à soutenir la recherche dans le domaine de l'immunologie, l'anatomie et la médecine afin de toujours améliorer la prise en charge des patients greffés. Avec les nouvelles découvertes et recherches autour de la régénération tissulaire, peut-être qu'un jour la régénération du foie ne sera plus un problème dans le cadre de transplantations.

Bibliographie :

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 1 août 2023;79(2):516-37.
2. Islam K. Role of ultrasonography to detect liver size. *Ultrasound Med Biol.* 1 janv 2019;45:S96.
3. Ozougwu, Jervas C. Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences* Volume 4, Issue 8, 2017, PP 13-24 ISSN 2394-5885 (Print) & ISSN 2394-5893 (Online)
4. Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Liver regeneration after liver transplantation. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2012;48(3):139-53.
5. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Ghamarnejad O, Nikdad M, Probst P, Hoffmann K. Influence of cytokines, circulating markers and growth factors on liver regeneration and post-hepatectomy liver failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2 juill 2021;11(1):13739.
6. Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *Am J Pathol.* juin 2018;188(6):1316-27.
7. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J Enzymol Metab.* 2015;1(1):101.
8. Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DYR. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest.* 1 mai 2013;123(5):1902-10.
9. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells.* 23 sept 2019;8(10):1131.
10. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2005;5(11):2605-10.
11. Selzner N, Selzner M, Tian Y, Kadry Z, Clavien PA. Cold ischemia decreases liver regeneration after partial liver transplantation in the rat: A TNF-alpha/IL-6-dependent mechanism. *Hepatology Baltim Md.* oct 2002;36(4 Pt 1):812-8.
12. Debonera F, Wang G, Xie J, Que X, Gelman A, Leclair C, et al. Severe preservation injury induces IL-6/STAT3 activation with lack of cell cycle progression after partial liver graft transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2004;4(12):1964-71.

13. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, et al. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* Baltim Md. mars 2002;35(3):601-8.
14. Ayuse T, Brienza N, O'Donnell CP, Robotham JL. Pressure-flow analysis of portal vein and hepatic artery interactions in porcine liver. *Am J Physiol*. oct 1994;267(4 Pt 2):H1233-1242.