15/10/12

Touati Yacine

**La fibrose : un mécanisme cicatriciel**

Diapo 1 : Le foie est un organe qui a une double vascularisation, qui reçoit du sang par 2 vaisseaux (la veine porte et l’artère hépatique). Ce sang va circuler dans le lobule hépatique et va aller se drainer dans la veine centrale. Au cours de son cheminement dans le lobule hépatique le sang va rentrer en contact avec les hépatocytes. Dans le foie normal il y a 95% du tissu qui est représenté par des hépatocytes et 5% par du tissu fibreux.

Diapo 2 : Ici on a un plus fort grossissement de ces espaces portes. Dans l’espace porte il y a donc la branche de la veine porte, la branche de la veine hépatique et aussi la bile qui est drainé par le canal biliaire et tout ça est situé dans un tissu conjonctif qu’on voit apparaitre en vert sur la coloration de droite.

Diapo 3 : Le foie peut-être atteint par différents agents agressifs qui peuvent être par exemple des toxiques, des médicaments ou des virus (virus de l’hétite A, B et C sont dits hépatotrope c’est-à-dire qu’ils vont spécifiquement atteindre les hépatocytes). Le foie est aussi sensible à d’autres agents agresseurs comme l’alcool, la surcharge en fer, des auto-antigènes ect…

Lorsque l’un de ces agents va agresser le tissu hépatique, il va y avoir une réaction inflammatoire qui va se traduire par la destruction des cellules hépatique avec comme effet un certain nombre de signes cliniques et de signes biologiques (comme une élévation des transaminases ASAT et ALAT). Cela constitue l’hépatite aigüe. Si l’agression s’arrête rapidement on va être dans une situation favorable où il va pouvoir se faire une cicatrisation de la lésion avec un retour à la normal. Cette cicatrisation va se caractériser par un arrêt de l’inflammation de la fibrogénèse (qui sont les 2 éléments associés à l’hépatite) et une régénération de l’épithélium détruit pour un retour au foie normal.

Ex du virus hépatite A qui est un virus hépatotrope (il va donc atteindre les hépatocytes), il va détruire un certains nombre d’hépatocytes et le système immunitaire va réagir en détruisant le virus arrêtant ainsi l’inflammation et la fibrogénèse, permettant la régénération des hépatocytes résiduels et retour à un foie normal.

Par contre lorsque l’agression persiste (exemple de la prise répétée et continue d’alcool, ou virus de l’hépatite C) il va se développer la fibrose et la cirrhose.

Donc ces deux mécanismes sont deux évolutions possibles d’une réaction aigue lié ou non à la persistance de l’inflammation.

Diapo 4 : Exemple cicatrisation cutanée 🡪 si la plaie n’est pas trop importante, l’organisme va donner une cicatrisation normale.

Donc deux mécanismes évolutifs possibles au décours d’une réaction inflammatoire.

Diapo 5 : Modèle chez la souris où l’on injecte un toxique (tétrachlorure de carbone CCl4). Lorsque l’on injecte du CCl4 dans le péritoine de la souris, si on observe le foie au bout de 24h on remarque une réaction inflammatoire aigue (en effet sur la coupe histologique on observe des lymphocytes et des macrophages). Cette réaction inflammatoire aigue va s’arrêter car il n’y a qu’une seule injection du toxique. Si on réobserve le foie au bout de 72h on voit que la réaction inflammatoire a disparue, les hépatocytes de voisinage ont remplacés les hépatocytes qui ont été détruits et donc on retourne à un tissu normal.

Diapo 6 : Pour que la cicatrisation ait lieu il faut que ces deux mécanismes (régénération épithéliale + réparation conjonctive) soient associés.

Diapo 7 : Cette régénération épithéliale va se produire de façon différente grâce à différentes sources de cellules épithéliales.

Principalement on va avoir l’action des cellules en différentiation terminale, puis lorsque ce mecanisme est dépassé cess cellules sont remplacées par les cellules souches résidentes et les cellules souches de la moelle osseuse.

Diapo 8 : C’est un mécanisme principal mais c’est un mécanisme relativement limité, c’est-à-dire que l’on sait maintenant que les cellules épithéliales ne peuvent pas se diviser indéfiniment (elles ont un potentiel de division qui est limité), et on sait également quelle est la raison de cette capacité de division limité. Ceci est lié à une petite structure présente à l’extremité des chromosomes que l’on appelle les télomères.

Diapo 9 : Ces télomères sont constitués par des répétitions d’acides nucléiques TTAGGG. Ce sont des structures d’ADN qui ne servent pas à coder mais qui permettent le contrôle de la division cellulaire.

Diapo 10 : A chaque division, les télomères perdent un de ces hexamères et donc il va y avoir au cours de la division cellulaire un rétrécissement de la taille des télomères et quand ceux-ci vont être très courts il va y avoir un signal qui va être envoyé à la cellule et qui va l’entrainer dans le mécanisme de sénescence et de mort cellulaire.

Ainsi si on a 50 répétitions TTAGGG la cellule va pouvoir se diviser 50 fois et la 51e fois elle va mourir. Cela explique le vieillissement tissulaire.

Dans un cycle normal de 80 ans, la longueur des télomères permet le remplacement normal des cellules somatiques mais si il y a des divisions accelerées par exemple dans le cadre d’une maladie inflammatoire le nombre de mitose va augmenter et au bout d’un certains temps ces cellules ne pourront plus se diviser et elles ne pourront plus donner lieu au remplacement des cellules qui ont été détruites.

Diapo 11 : Quand ce mécanisme de raccourcissement des télomères est dépassé, il y a d’autres mécanismes de régénération épithéliale qui peuvent rentrer en jeu : ce sont les cellules souches différenciées et les cellules souches totipotentes.

Diapo 12 : Les cellules souches différenciées sont des cellules souches qui ont des capacités de divisions indéfinies, qui sont présentes dans le tissu hépatique mais également dans d’autres tissus. Elles vont pouvoir donner lieu à la production des principaux types cellulaires épithéliaux c’est-à-dire les hépatocytes et les cellules biliaires. Elles ont des capacités de divisions indéfinies car à chaque fois qu’elle vont se différencier elles vont donner une cellules différenciée d’une part et une nouvelle cellule souche d’autre part. On a donc pas ici le problème de raccourcissement des télomères.

Diapo 13 : Dans le foie ces cellules sont peu nombreuses mais elles sont présentes dans une situation très particulière qui est à l’interface entre l’espace porte et le lobule hépatique.

Diapo 14 : Ces cellules souches lorsqu’elles vont être stimulées dans des circonstances particulières vont permettre de donner à la fois des cellules de l’épithélium biliaire et des hépatocytes.

Diapo 15 : Ici on peut observer une hépatite fulminante, c’est-à-dire une hépatite majeure qui va entrainer une destruction de 100% des hépatocytes. Ces hépatocytes détruits sont les hépatocytes en différenciation terminale et comme ils sont détruits ils ne peuvent pas remplacer les hépatocytes et donc ce sont les cellules souches présentes en périphérie des espaces portes qui vont se multiplier pour permettre le remplacement des hépatocytes. Donc c’est un mécanisme de compensation mais qui est beaucoup moins puissant que la multiplication des cellules en différenciation terminales et qui peut compenser la perte cellulaire et contribuer à la régénération épithéliale

Diapo 16 : Les cellules souches hématopoïétiques totipotentes ont la possibilité de donner lieu à l’apparition et à la multiplication de nombreux types cellulaires différents.

Diapo 17 : Ces cellules sont présentes dans la moelle osseuse et en fonction des besoins vont migrer dans l’organe pour remplacer les cellules qui ont été détruites. Ces cellules souches hématopoïétiques ont la capacité de donner tous les types cellulaires. Ceci est donc un troisième mécanisme qui permet la réparation tissulaire en cas de destruction massive des hépatocytes.

Diapo 18 : En même temps que les cellules épithéliales vont multiplier il va falloir également que les cellules support se multiplient et là il y a 2 contingents qui vont se multiplier : d’une part les cellules du tissu conjonctif (fibroblastes) et d’autre part les cellules vasculaires (cellules de l’endothélium). Ces phénomènes de fibrogénèse/angiogénèse vont être couplés à la régénération épithéliale pour permettre la recréation d’une structure identique à la structure initiale.

Diapo 19 : Cette fibrogénèsepeut-être mise en évidence au cours du phénomène de cicatrisation. Ici image du foie 24h et 72h après injection du toxique, lorsque l’on analyse à l’aide de western blot on remarque un certain nombre de protéines liées à la fibrogénèse comme le TGF beta qui est un facteur de croissance impliqué dans la fibrose, comme le Collagène 1 qui est une molécule du tissu fibreux. On constate une augmentation au cours du temps de ces constituants de la fibrose qui va s’arrêter au moment ou la cicatrisation va se faire.

Diapo 20 : Donc cette fibrogénèse n’est pas tout le temps objectiver par du tissu fibreux qui se dépose, mais elle est toujours active dans les mécanismes de la réaction inflammatoire aigue même au cours de la cicatrisation, et dans la cicatrisation ce mécanisme va être régulé et va s’arrêter automatiquement dès que la réaction inflammatoire va disparaitre.

Diapo 21 : Donc lorsqu’on réalise des injections répétées de toxique pendant plusieurs semaines on va avoir l’apparition d’une fibrose, c’est-à-dire de dépôts de tissus conjonctifs, de matrice extra cellulaire dans le tissu fibreux. Donc on est passé du phénomène de cicatrisation au phénomène de fibrose parce que l’agression a été répétée.

Diapo 22 : Ca c’est ce que l’on voit dans les maladies du foie. Ce sont 4 biopsies hépatiques du même patient. A gauche on voie une coupe normale avec des hépatocytes et très peu de tissu conjonctif , au bout de 10 ans on va avoir une expansion du tissu fibreux autour de l’espace porte, après encore 10 ans on va avoir constitution de plusieurs bandes de tissus fibreux autour des espaces portes, et enfin 10 ans après on va avoir la cirrhose avec destruction du parenchyme hépatique.

Diapo 23 : Toutes les maladies du foie qui se répètent peuvent évoluer vers la fibrose (hépatites, antigènes, causes médicamenteuses alcool…) par l’intermédiaire de différents mécanismes cellulaires.

Diapo 24 : Cette fibrose va évoluer à vitesse différente et cette vitesse d’évolution va dépendre de différents cofacteurs. Il y a un certain nombre de co facteur dépendant du virus mais aussi de l’hôte qui vont expliquer la différence d’évolution de la fibrose entre les individus.

Diapo 25,26,27,28 : Ici on a des espaces portes avec la veine centro-lobulaire. Lorsque l’on a une agression chronique, on va avoir des lésions inflammatoires et de fibroses à partir des espaces portes, parfois à partir des veines centro-lobulaires. Et ces lésions vont évoluer les uns vers les autres pour aboutir à la formation de ponts fibreux et isoler les nodules hépatiques et donc on aboutit à une cirrhose.

Diapo 30 : Cette fibrose va aboutir à la transformation du nodule hépatique en nodule de fibrose. Les travées de fibrose qui vont se développer entre les espaces portes voisins vont être importants car ils vont modifiés considérablement la vascularisation du lobule hépatique.

Il va se produire un shunt vasculaire entre les différents espaces portes et veines centro-lobulaires (il va apparaitre des vaisseux dans les bandes fibreuses, et ces vaisseaux vont aller le long des anneaux fibreux) et du coup la vascularisation du parenchyme hépatique va être diminuée et ça va entrainer des modifications considérables de l’architecture hépatique avec la disparition petit à petit du parenchyme qui va être remplacé par le tissu conjonctif.

Diapo 31 : Les cellules étoilées du foie sont situées dans l’espace péri-sinusoidale. Lorsqu’il existe une agression ces cellules vont se transformer en myofibroblastes (cellules capables de synthétiser du tissu fibreux), c’est un mécanisme qui sous-tend le mécanisme de la fibrose au cours des maladies inflammatoires du foie. Ces cellules vont être contractiles et vont produire les contingents de la matrice extra-cellulaire.

Diapo 32 : Transdifférencation : Changement d’un phénotype quiescent lipocytaire vers un phénotype activé myofibroblastique où les cellules stimulées par des modifications locales vont participer au développement de la fibrose et synthétiser le matériel fibreux.

Diapo 33 : Lorsque l’on met ces cellules en culture pendant quelques jours (5 à 7 jours), spontanément ces cellules vont s’activer et vont se transformer en fibroblastes et myofibroblastes et vont s’allonger, elles vont perdre leurs vésicules lipidiques, perdre leurs prolongements entre les cellules. Cette culture va reproduire ce qui se passe dans le foie humain normal en quelques semaines. Cela permet de bien connaitre les phénomène physiopathologique associés à cette fibrogénèse hépatique.

Diapo 34 : Lorsque la cellules quiescente va se retrouver dans un environnement associé à des lésions (stress oxydant…) elle va changer sa morphologie, elle va réduire son nombre de vacuoles lipidiques, elle va exprimer un certains nombre de facteurs de croissance et de récepteurs à ces facteurs de croissance et elle va acquérir un certains nombre de capacités qui vont modifiées considérablement leur fonction. Elle va produire en particulier du PDGF qui va permettre à la cellule de proliférer, l’ET-1 va lui conférer des propriétés de contractilités. Elle va aussi pouvoir synthétiser les constituants de la matrice extra cellulaire sous l’effet du TGF beta.

Diapo 36 : La MEC est une structure extrêmement complexe à l’échelle biochimique. Elle se répartit en 3 grandes classes de molécules dont les plus abondantes sont les molécules de collagènes. L’ensemble de ces molécules va être synthétisé par les cellules étoilées et va constituer la MEC.

Diapo 37 : Rôle physiologique très important car il va être la structure, le squelette de l’ensemble des tissus.

Diapo 38 : Caractéristique de la super famille / Triple hélice : 3 chaines peptidiques paralléles et torsadées = structure secondaire

Diapo 39 : Ces structures de collagène vont s’agréger entre elles pour former des fibrilles qui vont être très résistantes au stress mécanique et biochimique (résistantes à la dégradation). Ces fibrilles vont-elles mêmes s’associer en fibres pour donner un réseau tridimensionnel. Ces structures vont s’insérer entre les cellules pour former des structures de soutien entre les tissus.

Diapo 41 : Elles sont composées principalement de collagène de type 4 et de laminine. Ces molécules vont s’interpénétrer entre elles pour former au final des structures extrêmement résistantes qui vont se situer à l’interface entre les cellules épithéliales et le tissu conjonctif.

Diapo 49 : Pendant longtemps on a pensé que lorsque la fibrose était installée dans le tissu ellenepouvait pas regresser. En fait on a montré depuis peu de temps que la fibrose peut regresser. On a pu mettre cela en évidence en approfondissant les connaissances sur les mécanismes de régression de la fibrose. En effet dans un tissu normal il y a un équilibre entre les mécanismes de synthèse et de dégradation, lorsqu’il existe un développement de fibrose le mécanisme de synthèse l’emporte sur la dégradation, et à l’inverse lorsqu’il existe une régression de la fibrose le mécanisme de dégradation de la MEC l’emporte sur la synthèse.

Diapo 50 : On reprend notre modèle chez la souris qui au bout de 5-6 semaines à développer une cirrhose. Si on arrête l’injection du toxique et que l’on attends 5 à 6 semaines on va voir apparaitre une régression de la fibrose, pas une restitution complète du tissu normal mais une amélioration avec une disparition relative du tissu fibreux qui s’est déposé. L’élément essentiel dans l’arrêt de la fibrose c’est l’arrêt du toxique.

Diapo 51 : Elle a été montré dans d’autres modèles expérimentaux ou le retrait de l’agent agresseur induit une réversion des lésions

Chez l’homme des observations plus ou moins bien documentée sur le plan histologique ont également montré une diminution voire une disparition complète des lésions.

Diapo 52 : Ici on voit des patients cirrhotiques (cirrhose virale) qui ont été mis sous traitement antiviral, on remarque qu’après la mise sous traitement seul 40% avaient encore une cirrhose

Diapo 53, 54, 55 : Sauté par le prof

Diapo 57 : Quand on quantifie la quantité de fibrose soit par des méthodes chimiques ou biologiques on voit que en moyenne la quantité de fibrose diminue de façon considérable.

Diapo 58 : A gauche 🡪 la biopsie avant traitement

A droite 🡪 la biopsie 6 ans après le traitement, on voit encore un peu d’anneaux fibreux et de la fibrose partielle mais on a éliminé la majeure partie de la fibrose

Diapo 59 : Ici une bioipsie avant traitement.

Après le traitement on va avoir une régénération épithéliale (multiplication des hépatocytes ) qui va permettre la réapparition des espaces portes et l’amincissement des tissus fibreux pour un retour progressif vers l’architecture du tissu normal.

Diapo 60, 61, 62, 63 : Sauté par le prof

Diapo 66 : Au stade initiale on a la cirrhose avec beaucoup de fibrose et de nodules hépatocytaires 🡪 on arrête l’inflammation 🡪 régénération des hépatocytes 🡪 grossissement des nodules 🡪diminution du tissu fibreux qui va s’amincir jusqu’à disparaitre.

Autre élément important, l’élimination des cellules étoilées du foie (qui ne vont plus être stimulées par l’inflammation) se fait soit par des mécanismes cellulaires (apoptose ou sénescence) soit par la possibilité qu’elle se retransforme en lipocytes quiescents et ne vont donc plus contribuer à la production de tissu fibreux.

Troisième élément nécessaire, c’est la production dans le foie de métalloprotéases (enzymes qui sont spécifiquement dédiées à la destruction des molécules de la MEC qui sont très résistantes ).

Diapo 67 et 68 : Sauté par le prof

Diapo 69 : Ces MMPs sont classiquement organisées en 4 classes en fonction des substrats auxquels ils s’adressent.

Diapo 70, 71, 72, 73 et 75: Sauté par le prof