

On n'a ni l'âge de ses artères, ni celui de son foie...

Hélène Gilgenkrantz

Centre de recherche sur l'inflammation, Inserm U1149, Faculté de médecine Bichat, Paris, France.

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

► Certains tissus sont à renouvellement rapide, comme l'intestin, dont l'épithélium est entièrement renouvelé tous les cinq jours chez les mammifères. D'autres organes, au contraire, possèdent, à l'âge adulte, des cellules quiescentes, ce qui leur confère généralement un renouvellement lent. Ainsi, les cardiomyocytes humains ont un taux de renouvellement de moins de 1 % par an, alors que pour les cellules endothéliales, ce taux est supérieur à 15 % [1]. Parmi les organes à renouvellement lent, le foie possède un statut particulier. Il est à la fois considéré comme quiescent, à l'instar du cerveau ou du cœur, mais possède également une capacité régénérative que ces organes n'ont pas. De plus, alors qu'il existe un pool de cellules souches dans la plupart des tissus à renouvellement rapide, dans le foie, ce sont les hépatocytes eux-mêmes qui assurent l'homéostasie et la réparation en cas de lésion aiguë. Dans des conditions spécifiques d'agression chronique du foie où la capacité proliférative des hépatocytes est épuisée, des cellules moins différenciées semblent entrer en jeu. Cependant, même dans ces situations particulières, des études de lignage chez le rongeur indiquent que ces cellules progénitrices proviennent également d'hépatocytes qui se sont différenciés et participent finalement assez peu à la réparation du foie [2] (→).

(→) Voir la Nouvelle de H. Gilgenkrantz, *m/s* n° 4, avril 2015, page 357

Pourquoi une telle spécificité du foie ? L'unité structurale et fonctionnelle de cet organe est le lobule hépatique, de forme hexagonale, avec au centre, la veine centro-lobulaire, et à chaque angle de l'hexagone,

des espaces portes comprenant une artère hépatique, une veine porte et un canal biliaire (Figure 1). Selon leur localisation dans le lobule, les hépatocytes n'ont pas les mêmes fonctions, notamment métaboliques : les hépatocytes proches des espaces portes assurent notamment la néoglucogénèse, alors que les hépatocytes péri-centraux assurent plutôt la glycolyse et le métabolisme des médicaments et

autres substances exogènes (Figure 1). Les hépatocytes diffèrent également par leurs capacités prolifératives. Différents travaux ont montré que la capacité proliférative de certains hépatocytes de la zone périportale est supérieure à celle des autres hépatocytes, en particulier en conditions d'agression tissulaire [3] (→).

(→) Voir la Nouvelle de L. Dollé et H. Gilgenkrantz, *m/s* n° 12, décembre 2015, page 1069

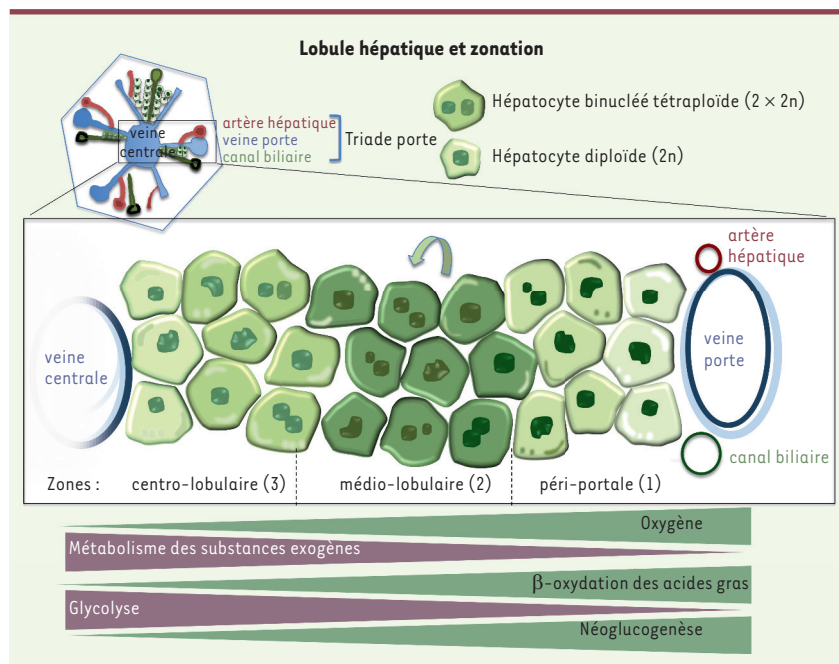


Figure 1. Représentation schématique du lobule hépatique et de la zonation du foie. Le lobule, de forme hexagonale, contient une veine centrale, et à chaque sommet, une « triade porte » composée d'une artère hépatique, d'une veine porte, et d'un canal biliaire. La fonction des hépatocytes varie selon leur position dans le lobule hépatique : zone péri-portale (zone 1), zone médio-lobulaire (zone 2), ou zone centro-lobulaire (zone 3). Les hépatocytes de la zone 3 assurent par exemple la glycolyse, tandis que ceux de la zone 1 assurent la néoglucogénèse. Par ailleurs, les hépatocytes de la zone 2 seraient plus à même d'assurer le renouvellement du foie en conditions d'homéostasie que les hépatocytes des deux autres zones. Chez l'homme, la polypléidie ne semble pas répondre à une zonation particulière puisqu'on trouve des hépatocytes polypléïdes ($2 \times 2n$, $1 \times 4n$, $2 \times 4n$, etc.) dans les trois zones du lobule.

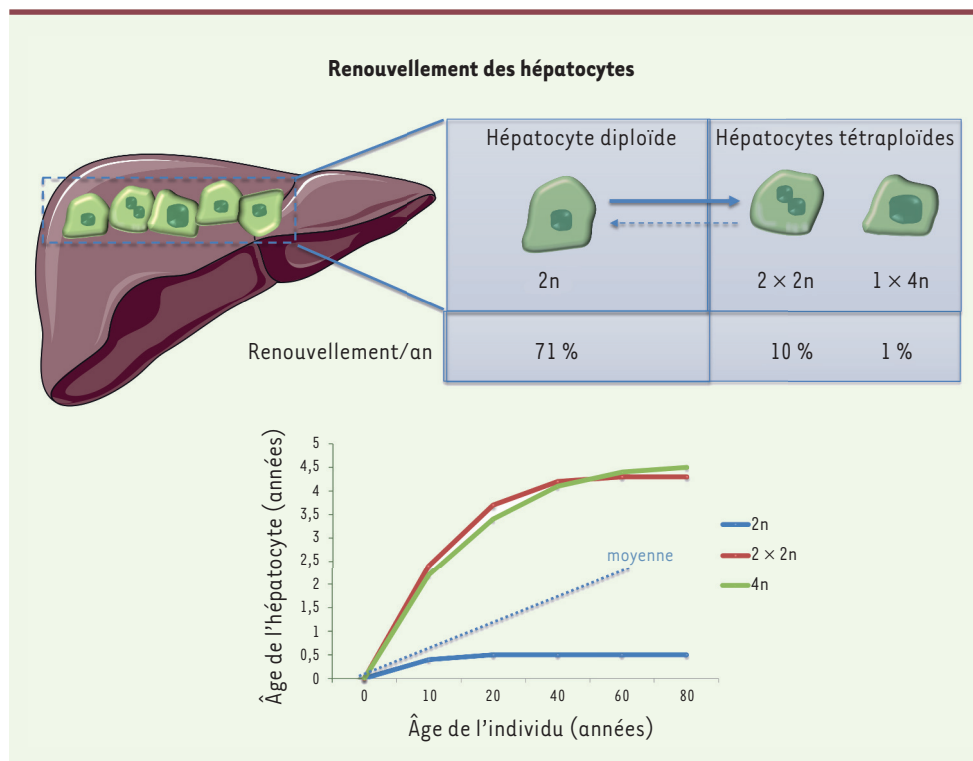


Figure 2. Renouvellement des hépatocytes en fonction de leur ploïdie et du temps. Globalement, l'âge moyen des hépatocytes de l'homme adulte est de trois ans. Cependant, la capacité proliférative des hépatocytes dépend de leur ploïdie : le renouvellement des hépatocytes diploïdes (2n chromosomes) est sept fois plus rapide que celui des hépatocytes tétraploïdes binucléés ($2 \times 2n$ chromosomes). En revanche, ce taux de renouvellement n'est que très peu modifié par l'âge, et la participation des hépatocytes polyploïdes au renouvellement des hépatocytes diploïdes est négligeable (d'après [13]).

Une étude récente indique, après bien des débats, que l'homéostasie du foie est essentiellement assurée par des hépatocytes situés dans la région intermédiaire du lobule, ou région médio-lobulaire, ajoutant à la zonation métabolique une zonation proliférative [4]. Une autre caractéristique des hépatocytes est leur polyploïdie, c'est-à-dire l'acquisition de plus de deux jeux complets de chromosomes, un phénomène qui concerne un nombre croissant de ces cellules au fur et à mesure que

(→) Voir la Synthèse de R. Donné et al., *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2019, page 519

l'on avance en âge [5] (→). L'évaluation des capacités prolifératives des hépatocytes polyploïdes en comparaison aux hépatocytes diploïdes a donné lieu à des résultats contradictoires : certaines études ont montré que la polyploïdie limitait la prolifération des hépatocytes et la régénération hépatique chez la souris [6], alors que d'autres, utilisant des modèles murins de ploïdie variée, montraient au contraire que la polyploïdie ne modifie pas la capacité proliférative des hépatocytes [7-9]. Une étude américaine

utilisant un marquage par l'isotope de l'azote ^{15}N chez la souris, a montré que le foie et le pancréas étaient composés de cellules ayant l'âge de l'animal, alors que les cellules endothéliales du foie (ou cellules sinusoidales) étaient « jeunes », mettant à mal l'adage « on a l'âge de ses artères » [10] ! Chez la souris, la polyploïdie concerne 90 % des hépatocytes à l'âge adulte ; elle augmente par vagues successives, donc de façon non linéaire, et plus rapidement dans la région médio-lobulaire [11]. En revanche, chez l'homme adulte, la polyploïdie n'est présente que dans 60 à 70 % des hépatocytes et ne semble pas répondre à une zonation particulière [12]. Cette différence entre les deux espèces souligne la nécessité d'étudier la singularité des cellules hépatiques humaines.

Si on n'a pas l'âge de ses artères, il semble qu'on n'ait pas non plus l'âge de son foie. Une équipe germano-suédoise, sous la direction d'Olaf Bergmann, a étudié la contribution relative des différentes catégories d'hépatocytes au renouvellement du foie et à la proli-

fération cellulaire en utilisant la datation rétrospective, au carbone 14 (^{14}C), d'hépatocytes isolés par la technique de cytométrie en flux (*fluorescence-activated cell sorting*, FACS), provenant d'une quarantaine de patients de différents âges [13]. Cette approche est fondée sur le fait que le taux de ^{14}C mesuré dans l'ADN génomique d'une cellule est le reflet de sa concentration atmosphérique au moment de la formation de cette cellule. La première surprise a été de constater que le foie adulte était composé de cellules âgées de moins de trois ans en moyenne. En d'autres termes, plus de la moitié de tous les hépatocytes étaient nés dans l'année. Notre foie, bien que considéré comme quiescent, est donc très jeune, même chez les plus âgés d'entre nous ! La seconde surprise est que le taux de renouvellement des hépatocytes diminue peu avec l'âge : s'il est d'environ 19 % par an autour de 25 ans, avec un âge moyen des cellules de 2,7 années, il est encore de 17 % pour les personnes de 50 à 75 ans, avec un âge moyen des cellules de 2,9 années. Cependant, tous les hépatocytes ne sont pas

égaux entre eux, les hépatocytes polyplœides ayant un taux de renouvellement sept fois inférieur à celui d'hépatocytes diploïdes. Si les hépatocytes diploïdes ont un âge moyen de moins d'un an, les cellules binucléées tétraploïdes (*i.e.*, contenant $2 \times 2n$ chromosomes) ont un âge moyen de plus de 4 ans ! Une autre manière de transcrire cette différence est de constater que le taux de division des hépatocytes diploïdes est de 71 %, alors que celui des hépatocytes tétraploïdes binucléés est de 10 % seulement, et celui des hépatocytes tétraploïdes mononucléés de 1 % ! (Figure 2). En revanche, le taux de division des hépatocytes reste constant au sein du compartiment diploïde ou tétraploïde quel que soit l'âge (Figure 2). Finalement, c'est donc la taille du compartiment d'hépatocytes polyplœides qui augmente avec le temps, et non leur capacité proliférative qui diminue. La contribution des cellules polyplœides

au renouvellement du compartiment diploïde reste très minoritaire. Bien que la polyplœidie hépatique soit connue depuis longtemps, son rôle physiologique n'est pas encore élucidé. Le faible renouvellement des cellules polyplœides suggère un mécanisme protecteur vis-à-vis de la sénescence et de la mutagenèse répllicative, une hypothèse qui reste à vérifier. ♦

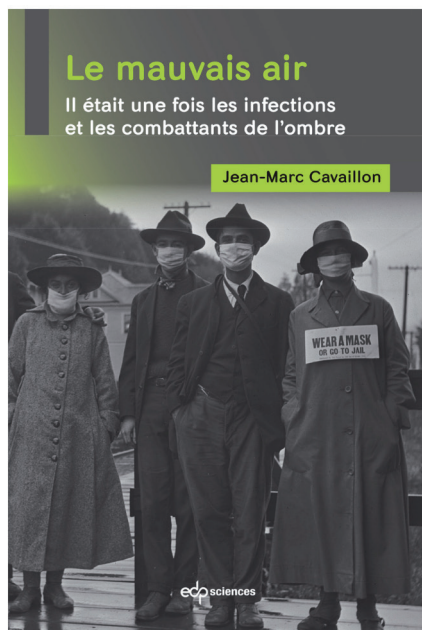
The liver remains a young organ even in old age !

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell* 2015 ; 161 : 1566-75.
2. Gilgenkrantz H. Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 357-9.
3. Dollé L, Gilgenkrantz H. Tous les hépatocytes ne sont pas égaux entre eux ! *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 1069-71.
4. Wei Y, Wang YG, Jia Y, et al. Liver homeostasis is maintained by midlobular zone 2 hepatocytes. *Science* 2021 ; 371 : eabb1625.
5. Donné R, Saroul M, Maillat V, et al. La polyplœidie hépatique : Dr Jekyll ou Mr Hyde ? *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 519-26.
6. Wilkinson PD, Delgado ER, Alencastro F, et al. The polyploid state restricts hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice. *Hepatology* 2019 ; 69 : 1242-58.
7. Lin YH, Zhang S, Zhu M, et al. Mice with increased numbers of polyploid hepatocytes maintain regenerative capacity but develop fewer hepatocellular carcinomas following chronic liver injury. *Gastroenterol* 2020 ; 158 : 1698-712.
8. Zhang S, Zhou K, Luo X, et al. The polyploid state plays a tumor-suppressive role in the liver. *Dev Cell* 2018 ; 44 : 447-59.
9. Donné R, Saroul-Ainama M, Cordier P, et al. Polyploidy in liver development, homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol* 2020 ; 17 : 391-405.
10. Arrojo E, Drigo R, Lev-Ram V, et al. Age mosaicism across multiple scales in adult tissues. *Cell Metabolism* 2019 ; 30 : 343-51.
11. Tanami S, Ben-Moshe S, Elkayam A, et al. Dynamic zonation of liver polyploidy. *Cell tissue Res* 2017 ; 368 : 405-10.
12. Bou-Nader M, Caruso S, Donne R, et al. Polyploidy spectrum : a new marker in HCC classification. *Gut* 2020 ; 69 : 355-64.
13. Heinke P, Rost F, Rode J, et al. Diploid hepatocytes drive physiological liver renewal in adult humans. *Cell Syst* 2022 ; 13 : 409-507.



'Wear a mask or go to jail'

L'histoire du combat contre les infections

L'auteur relate les efforts des savants tout au long de l'histoire pour lutter contre les infections, offrir les traitements antiseptiques ou antibiotiques, et prévenir les maladies infectieuses. Il rappelle l'usage des masques initié au XVIIe siècle, l'extraordinaire saga de la vaccination accompagnée de la concomitante réticence face aux vaccins. Il met en parallèle de surprenantes analogies entre des événements historiques et des événements associés à la pandémie de COVID-19.

ISBN : 978-2-7598-2678-0 342 pages - 24€ TTC
En vente sur la boutique.edpsciences.org