Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, n°s 4-5-6, 741-753, séance du 6 juin 2017

COMMUNICATION

Fibrose hépatique : Les myofibroblastes en question

Mots-clés : Cirrhose du foie. Agents angiogéniques. Cellules étoilées du foie. Collagène. Péricytes. Système porte. Myofibroblastes

Liver fibrosis : Focus on myofibroblasts

Key-words : Liver Cirrhosis. Angiogenesis Inducing Agents. Hepatic Stellate Cells. Collagen. Pericytes. Portal System. Myofibroblasts

Chantal HOUSSET *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La fibrogenèse hépatique relève d'un processus dynamique responsable de modifications quantitatives et qualitatives de la matrice extracellulaire, dont la principale est l'accumulation de collagène de type I. Ces modifications altèrent progressivement l'architecture hépatique et aboutissent à la cirrhose. Au cours de la fibrogenèse hépatique, comme celle des autres tissus, la matrice extracellulaire est synthétisée par les myofibroblastes, cellules caractérisées par l'expression de novo d'actine-alpha de type musculaire lisse (α-SMA). Absents du foie normal, les myofibroblastes ont deux origines principales dans un foie pathologique ; les cellules étoilées du foie (CEF), cellules péricytaires stockant la vitamine A, et dans une proportion moindre, les cellules mésenchymateuses portales, population hétérogène incluant des cellules périvasculaires dépourvues de vitamine A. Les cellules mésenchymateuses portales sont à l'origine des myofibroblastes portaux, qui se distinguent des CEF myofibroblastiques par des différences phénotypiques claires mais des marqueurs insuffisants, dont un des plus discriminants semble être le collagène de type-XV-alpha. Les myofibroblastes portaux jouent un rôle clé dans l'angiogenèse pathologique, phénomène

* Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN, Sorbonne Universités UPMC & Inserm, Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Tirés à part : Professeur Chantal Housset, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Site Saint-Antoine, 27 rue Chaligny, 75 012 Paris ; e-mail : chantal.housset@inserm.fr
Article reçu et accepté le 30 mai 2017

constant au cours des maladies du foie favorisant la progression de la fibrose des espaces porte vers le lobule pour aboutir à la cirrhose. Il a maintenant été bien démontré que la fibrose hépatique et la cirrhose pouvaient régresser. La régression de la fibrose s'accompagne d'une désactivation des CEF myofibroblastiques, qui pour autant ne redeviennent pas totalement quiescentes. La preuve du caractère réversible de la fibrose hépatique constitue une excellente base rationnelle pour la recherche de traitements anti-fibrosants dont encore aucun n'a fait la preuve de son efficacité dans les maladies du foie. La reprogrammation des myofibroblastes hépatiques en hépatocytes in vivo *chez la souris représente une stratégie particulièrement innovante pour le futur.*

SUMMARY

Liver fibrogenesis is a dynamic process including quantitative and qualitative changes of the extracellular matrix, of which the most prominent is the deposition of type I collagen. These changes progressively disrupt normal liver architecture and result in cirrhosis formation. In the fibrotic liver, as in all other fibrotic tissues, the extracellular matrix is produced by myofibroblasts, which are characterized by the de novo expression of alpha-smooth muscle actin (α-SMA). Absent from the normal liver, myofibroblasts in the injured liver derive from two major sources: predominantly hepatic stellate cells (HSC), i.e. vitamin-A containing pericytes, and to a lesser extent portal mesenchymal cells, a heterogeneous population including vitamin-A free pericytes. Those derived from portal mesenchymal cells, known as portal myofibroblasts, distinguish themselves from HSC-derived myofibroblasts by clear phenotypic features but few, debated, markers the most discriminating so far being collagen-type-XV-alpha. Portal myofibroblasts appear to be critical in pathological angiogenesis, which constantly occurs in liver diseases, driving the progression of fibrosis from portal tracts towards the lobule to form cirrhosis. It has been clearly established that liver fibrosis and cirrhosis can regress, and this process involves a deactivation of CEF-derived myofibroblasts, although probably not to a fully quiescent phenotype. The proof of fibrosis reversibility in the liver provides a strong rationale for anti-fibrotic treatments none of which, nevertheless, has yet fully proven an effectiveness in liver diseases. The in vivo *reprogramming of myofibroblasts in mouse liver into induced hepatocytes provides an innovative strategy for the future.*

INTRODUCTION

Dans le foie à l'état normal, la matrice extracellulaire est très peu abondante à l'exception du tissu conjonctif des espaces portes. Seuls les vaisseaux (veinules portes, artérioles hépatiques) et canaux biliaires des espaces portes ainsi que les veines centro-lobulaires possèdent une membrane basale. L'espace de Disse situé entre les travées hépatocytaires et l'endothélium fenêtré des sinusoïdes hépatiques dans lesquels s'écoule le flux sanguin entre les espaces portes et les veines centro-lobulaires, contient une matrice extra-cellulaire très lâche, ne formant pas de membrane basale. Au cours des maladies chroniques du foie, les constituants de la matrice extracellulaire, notamment le collagène de type 1, s'accumulent de façon anormale dans le foie, pour former un tissu cicatriciel qui définit la fibrose hépatique. Les principales causes de maladies chroniques du foie sont les hépatites virales

chroniques B ou C, la consommation excessive d'alcool, la stéatose métabolique, les maladies de surcharge comme l'hémochromatose et les maladies auto-immunes notamment de type biliaire. On estime qu'environ 350 millions d'individus dans le monde, 2,8 % de la population générale en France [1], ont une fibrose hépatique évolutive résultant de ces maladies. La cirrhose est responsable de plus d'un million de décès par an dans le monde. La sévérité de toutes les maladies chroniques du foie est liée à la progression de la fibrose hépatique. Le rouge Sirius est la coloration spéciale la plus utilisée pour détecter la fibrose sur coupe tissulaire hépatique. Utilisé par toute la communauté internationale, le score METAVIR mis au point dans l'hépatite chronique C par un consortium français [2], permet d'évaluer la fibrose hépatique, selon les stades F0, absence de fibrose ; F1, fibrose portale sans septa ; F2, fibrose portale avec quelques septa ; F3, fibrose septale avec de nombreux septa sans cirrhose ; F4, cirrhose **(Figure 1)**. La cirrhose est définie par une perte de l'architecture normale du foie, qui est remplacée par des nodules de régénération entourés de septa fibreux. Considérée jusque encore récemment comme irréversible, la cirrhose est le stade des complications létales en l'absence de transplantation hépatique, l'hypertension portale, l'insuffisance hépatocellulaire et le carcinome hépatocellulaire.

LES MYOFIBROBLASTES HÉPATIQUES

Dans le foie comme dans les autres organes, les cellules effectrices de la fibrose sont les myofibroblastes. Absents des tissus normaux après la naissance, les myofibroblastes apparaissent et s'accumulent dans les tissus dans les états pathologiques, notamment les cancers. Ils sont caractérisés par l'acquisition *de novo* de fibres de stress et de propriétés contractiles *in vivo*. En général, on les reconnaît par leur expression *de novo* d'actine-alpha de type musculaire lisse (α-SMA) [3]. Outre la fonction de synthèse de matrice extracellulaire, les myofibroblastes interviennent dans différents aspects de la réparation tissulaire comme le remaniement de la matrice extracellulaire, la contraction du tissu cicatriciel, l'angiogenèse, la régénération ou la cancérogenèse des cellules épithéliales, le chimiotactisme et l'activation des cellules immunitaires. Les myofibroblastes forment des populations cellulaires hétérogènes. D'origine diverse et encore largement débattue, les myofibroblastes dérivent avant tout des cellules mésenchymateuses qui résident dans les tissus [4]. Les cellules mésenchymateuses du foie dérivent du septum transversum au cours du développement. Elles comprennent notamment les cellules étoilées du foie (CEF), les cellules musculaires lisses vasculaires, les fibroblastes portaux et péricentrolobulaires ainsi que les cellules mésothéliales [5].

Myofibroblastes issus des CEF

Décrites pour la première fois par Von Kupffer en 1876, les cellules étoilées du foie stockent la vitamine A sous forme de goutelettes lipidiques qui leur confèrent une

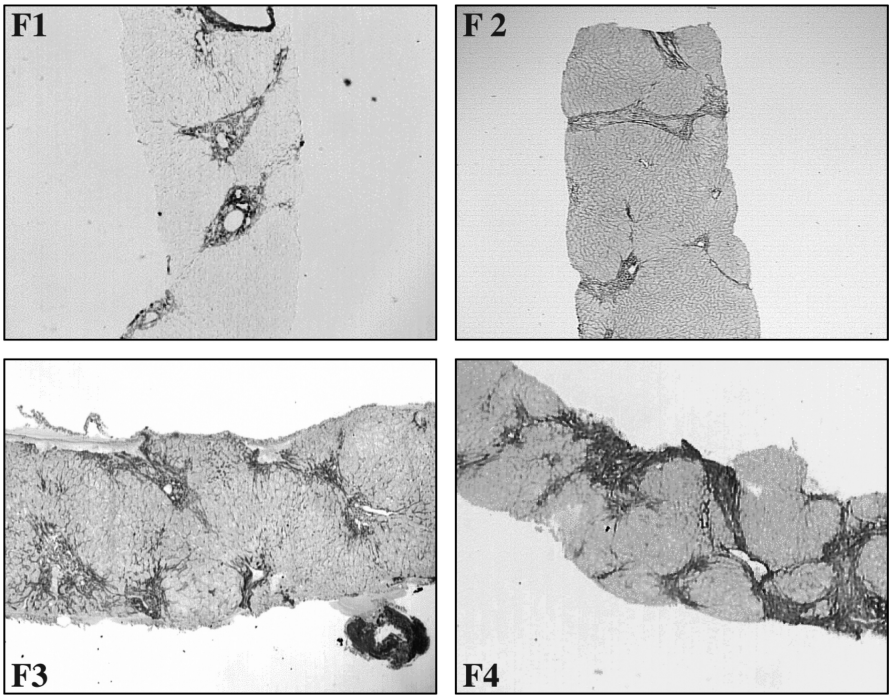

Fig. 1. — Stades de progression de la fibrose.

Coloration par le rouge Sirius de la fibrose sur coupes de biopsies hépatiques illustrant les stades de la fibrose hépatique selon le score METAVIR (2). F0, absence de fibrose ; F1, fibrose portale sans septa ; F2, fibrose portale avec quelques septa ; F3, fibrose septale avec de nombreux septa sans cirrhose ; F4, cirrhose.

auto-fluorescence caractéristique sous UV [6]. Elles sont localisées comme des péricytes, dans l'espace périsinusoïdal de Disse situé entre les hépatocytes et les cellules endothéliales sinusoïdales, et possèdent de longs prolongements cytoplasmiques par l'intermédiaire desquels elles réguleraient le débit sanguin sinusoïdal [7, 8]. Il y a plus de 35 ans, Hans Popper *et al.* décrivaient pour la première fois dans un modèle de fibrose hépatique induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat, des cellules productrices de collagène, de phénotype intermédiaire entre celui de CEF contenant de la vitamine A et de fibroblastes [9]. Les techniques d'isolement des CEF ont ensuite permis de démontrer la capacité de ces cellules à se transformer en myofibroblastes *in vitro* [6, 10], et *in vivo*, dans les modèles de fibrose hépatique, induite par le tétrachlorure de carbone ou par ligature de la voie biliaire principale chez le rat [11]. Le modèle de culture a très largement contribué à la compréhension des mécanismes régulant la transformation myofibroblastique des CEF [12], ainsi que les fonctions notamment de contraction et migration des CEF myofibroblastiques [7, 8, 13]. La contribution majeure des CEF à la fibrose hépatique a été récemment confirmée par une étude de lignage cellulaire par marquage génétique

chez la souris [14]. Cette étude repose sur un modèle de souris transgéniques chez lesquelles la recombinase Cre est sous contrôle du promoteur de la lécithine-rétinol acétyltransférase (*Lrat*), enzyme clé dans la formation de rétinyl ester. Leur croisement avec des souris exprimant un gène rapporteur Cre fluorescent (ZsGreen), a permis d'obtenir des souris chez lesquelles 99 % des CEF étaient marquées, et de montrer ainsi que la majorité des myofibroblates (82-96 %) dérivent des CEF dans différents modèles de fibrose hépatique, qu'ils soient d'origine toxique (tétrachlorure de carbone, thioacétamide), biliaire (ligature de la voie biliaire, 3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydrocollindine (DDC), *Abcb4*$^{-/-}$) ou stéatosique (régime déficient en méthionine et choline, MCD).

Myofibroblastes distincts des CEF

Une contribution significative des cellules épithéliales ou des cellules de la moelle osseuse (cellules mésenchymateuses ou fibrocytes) aux myofibroblastes hépatiques a été écartée par la majorité des études [14-16]. Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'obtenir en culture des myofibroblastes à partir de cellules hépatiques distinctes des CEF car dépourvues de vitamine A fluorescente [17-19]. Les études *in vivo* ont également permis de mettre en évidence la contribution de cellules vitamine A-négatives en plus des CEF, à l'ensemble des myofibroblastes hépatiques [20, 21]. Les études de microscopie électronique ont suggéré que les fibroblastes portaux étaient à l'origine des myofibroblastes périductulaires au cours de la réaction ductulaire induite par ligature de la voie biliaire principale [22]. L'étude de marqueurs des CEF comme la glial fibrillary acidic protein (GFAP) sur coupe tissulaire de foie fibrotique de rat ou d'homme, a révélé un profil d'expression différent des myofibroblastes situés dans les espaces porte ou septa fibreux (GPAP-négatifs) et des myofibroblastes situés dans les sinusoïdes ou à l'interface des septa fibreux et du parenchyme (GPAP-positifs) [23]. Ces résultats ont suggéré l'existence d'au moins deux populations de myofibroblastes hépatiques, l'une dérivant des CEF (GPAP-positives), et l'autre de cellules mésenchymateuses portales (GPAP-négatives).

Myofibroblastes portaux

Bien que les principales cellules fibrogéniques du foie, les CEF, soient localisées dans les sinusoïdes, dans toutes les maladies du foie, la fibrose progresse à partir des espaces porte et son intensité est corrélée à celle de la réaction ductulaire [24, 25]. La réaction ductulaire caractérisée par une prolifération des canaux biliaires, s'accompagne d'interactions majeures entre cellules ductulaires et cellules mésenchymateuses périductulaires. Les deux types cellulaires produisent des ligands de hedghog et stimulent ainsi mutuellement leur viabilité et prolifération, ce qui amplifie la réaction ductulaire et la fibrogenèse, comme cela a été démontré après ligature de la voie biliaire principale [26]. Dans ce modèle également, il a été mis en évidence une induction d'expression de l'intégrine $\alpha v\beta 6$ à la surface des cellules ductulaires, avec pour conséquence une activation de la voie du transforming growth factor (TGF)-β

et l'accumulation de myofibroblastes périductulaires [27]. Les cellules ductulaires elles-même expriment des facteurs profibrogéniques comme le TGF-β ou le platelet-derived growth factor (PDGF)-BB, qui stimulent l'accumulation de myofibroblastes [18]. Nous avons développé un modèle de myofibroblates portaux (PMF) obtenus par une méthode d'explants, à partir de segments de canaux biliaires isolés du foie de rat [18, 28, 29]. Ces cellules ont des caractéristiques communes avec des myofibroblastes obtenus par d'autres procédés, et que les différents auteurs ont appelés myofibroblastes hépatiques de rat [17], fibroblastes portaux (activés) [30] ou myofibroblastes dépourvus de vitamine A [19]. Outre l'absence de vitamine A, ces myofibroblastes se distinguent des CEF myofibroblastiques par une morphologie fusiforme et une prolifération intense, alors que les CEF myofibroblastiques prolifèrent peu ou pas et deviennent apoptotiques après trois ou quatre passages en culture. Leur différenciation myofibroblastique, comme celle des CEF, est stimulée par le TGF-β et la rigidité du substrat [30]. La contribution relative des CEF myofibroblastiques et des PMF à l'ensemble des myofibroblastes hépatiques et leurs fonctions respectives sont encore très mal connues, en raison de l'absence de marqueurs permettant de les distinguer l'un de l'autre. Dans la plupart des études, l'α-SMA a été utilisée comme marqueur des CEF de sorte que parmi les propriétés attribuées aux CEF (myofibroblastiques) dans la littérature, plusieurs pourraient leur avoir été attribuées à tort et relèveraient en fait des PMF. Par l'étude comparative du transcriptome des PMF et des CEF myofibroblastiques, nous avons identifié un marqueur des PMF, le collagène de type-XV-alpha dont la spécificité pour ces myofibroblastes dans le foie est supérieure à celle de tous les autres marqueurs proposés jusqu'à ce jour, comme fibulin 2, gremlin 1 ou thy-1 [28]. Dans le foie normal, les cellules exprimant le collagène de type-XV-alpha (COL15A1), précurseurs probables des PMF, sont présentes en très faible nombre, et localisées dans la région portale avec une distribution périductale et pericytaire, semblable à celle des cellules exprimant un facteur de transcription de la voie hedgehog, Gli1, récemment identifiées par une étude de lignage par marquage génétique chez la souris [31]. Les cellules Gli1 ainsi identifiées dans différents tissus, sont susceptibles de proliférer, et de se transformer en myofibroblastes, participant ainsi à la fibrogenèse du rein, du poumon, du foie et du cœur. Présentes en faible nombre dans les tissus normaux (0,01 % dans le rein à 0,17 % dans le poumon), ces cellules représentent une petite fraction des cellules exprimant le récepteur-beta du PDGF (PDGFRβ). Ayant les caractéristiques de cellules souches mésenchymateuses et une localisation péricytaire, ces cellules semblent constituer le progéniteur commun des cellules fibrogéniques dans différents organes [31].

FONCTION PRO-ANGIOGÉNIQUE DES MYOFIBROBLASTES HÉPATIQUES

Les maladies chroniques du foie s'accompagnent d'altérations structurales et fonctionnelles de la microcirculation intra-hépatique, comme la capillarisation des

sinusoïdes et une diminution de la perfusion hépatique, responsable d'une hypoxie tissulaire locale [32]. L'hypoxie tissulaire hépatique induit à son tour la production de vascular endothelial growth factor (VEGF) à l'origine d'une angiogenèse intense [33-35]. L'inflammation est un autre facteur stimulant l'angiogenèse au cours des maladies du foie [36]. Au stade de cirrhose chez l'homme, les nodules de régénération sont entourés par un plexus vasculaire dense enchassé dans les septa fibreux [37]. Principal facteur angiogénique, le VEGF intervient à toutes les étapes de l'angiogenèse, la dernière étant le recrutement de cellules murales péricytaires requises pour la maturation et la stabilisation des néo-vaisseaux. Des propriétés pro-angiogéniques des CEF ont été rapportées sans que l'on puisse formellement faire la part dans ces études de ce qui revenait aux CEF et à d'autres populations de myofibroblastes [38]. Il est évident que les CEF myofibroblastiques participent à la capillarisation des sinusoïdes et à la réduction de la microcirculation sinusoïdale. Il est aussi possible que les CEF myofibroblastiques participent à l'angiogenèse à l'interface entre le parenchyme et les septa fibreux naissants [39]. Cependant, il est probable que les PMF jouent un rôle majeur dans le développement du plexus vasculaire associé aux larges septae fibreux. En effet, à la fois dans les modèles de fibrose hépatique induite par tétrachlorure de carbone ou ligature de la voie biliaire principale chez le rat, et dans le foie de patients ayant une stéatohépatite non alcoolique ou une cholangite biliaire primitive, nous avons mis en évidence une augmentation d'expression de COL15A1 qui devenait majeure aux stades de fibrose avancée, et corrélée aux marqueurs d'angiogenèse [28]. Par immunomarquage, nous avons montré que dans le foie cirrhotique humain, les PMF exprimant COL15A1 étaient localisés comme des péricytes autour des capillaires des larges septae fibreux (Figure 2). Par les études *in vitro*, nous avons confirmé que les PMF stimulaient l'angiogenèse par des interactions de type péricytaire avec les cellules endothéliales et par la sécrétion de microparticules contenant du VEGF-A [28]. Collagène de la famille des multiplexines, le collagène XV est un constituant de la membrane basale des capillaires continus, et sert d'ancrage au collagène interstitiel. Il confère au muscle squelettique et aux micro-vaisseaux, leur stabilité et une résistance à l'égard des contraintes mécaniques [40]. Ces données nous ont conduits au modèle selon lequel au cours de la fibrogenèse hépatique, les PMF génèrent la formation de néo-vaisseaux qui servent de guide à la progression de la fibrose notamment par l'interaction du collagène XV avec le collagène interstitiel synthétisé en abondance par les CEF myofibroblastiques (Figure 3). De nombreuses études ont montré que l'inhibition de l'angiogenèse entraînait une diminution de la fibrose hépatique dans des modèles expérimentaux chez le rat ou la souris [41, 42]. Cependant, d'autres études ont montré que l'inhibition de certaines voies de l'angiogenèse, comme celle de la vibronectine, récepteur de l'intégrine $\alpha v\beta 3$, aggravait la fibrose hépatique [43]. De plus, il a été montré que tout en diminuant la fibrogenèse, l'inhibition de l'angiogenèse empêchait aussi la résolution de la fibrose hépatique [44].

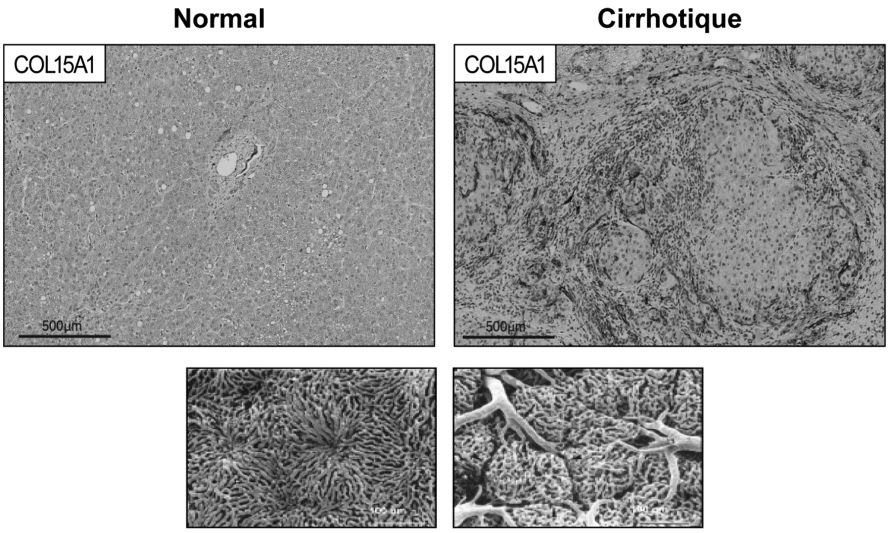

Fig. 2. — Contribution des myofibroblastes portaux exprimant le collagène XV à l'angiogenèse du foie cirrhotique.

Haut : Immunomarquage du collagène de type-XV-alpha (COL15A1) sur coupes de foie humain montrant dans le foie normal un très faible nombre de cellules marquées (précurseurs des myofibroblastes portaux) localisées dans la région portale ; dans le foie cirrhotique un très grand nombre de cellules marquées (myofibroblastes portaux) de localisation périvasculaire autour des nodules cirrhotiques.

Bas : Images de microscopie électronique, montrant un réseau continu de sinusoïdes dans le foie normal et des vaisseaux de taille variable formant un plexus périnodulaire dans le foie cirrhotique (de rat).

DEVENIR DES MYOFIBROBLASTES HÉPATIQUES

La fibrose hépatique peut régresser, auquel cas les myofibroblastes hépatiques deviennent apoptotiques [45] ou sénescents [46]. En culture, il est possible d'induire une réversion du phénotype myofibroblastique des CEF, avec une perte d'expression des gènes impliqués dans la fibrogenèse et une augmentation d'expression des gènes impliqués dans l'adipogenèse [47]. Les études de marquages cellulaires par transgénèse chez la souris ont permis de montrer que lors de la régression de lésions induites par le tétrachlorure de carbone ou par l'alcool, les CEF myofibroblastiques étaient désactivées sans toutefois retrouver un phénotype entièrement quiescent mais plutôt de pré-activation, avec la capacité de se redifférencier très rapidement en myofibroblaste [48, 49]. Selon une analyse quantitative dans le modèle de fibrose induite par le tétrachlorure de carbone, la totalité des CEF deviendraient myofibroblastiques et la moitié d'entre elles seraient désactivées après arrêt de l'intoxication et régression des lésions [49]. Même au stade de cirrhose, longtemps considérée

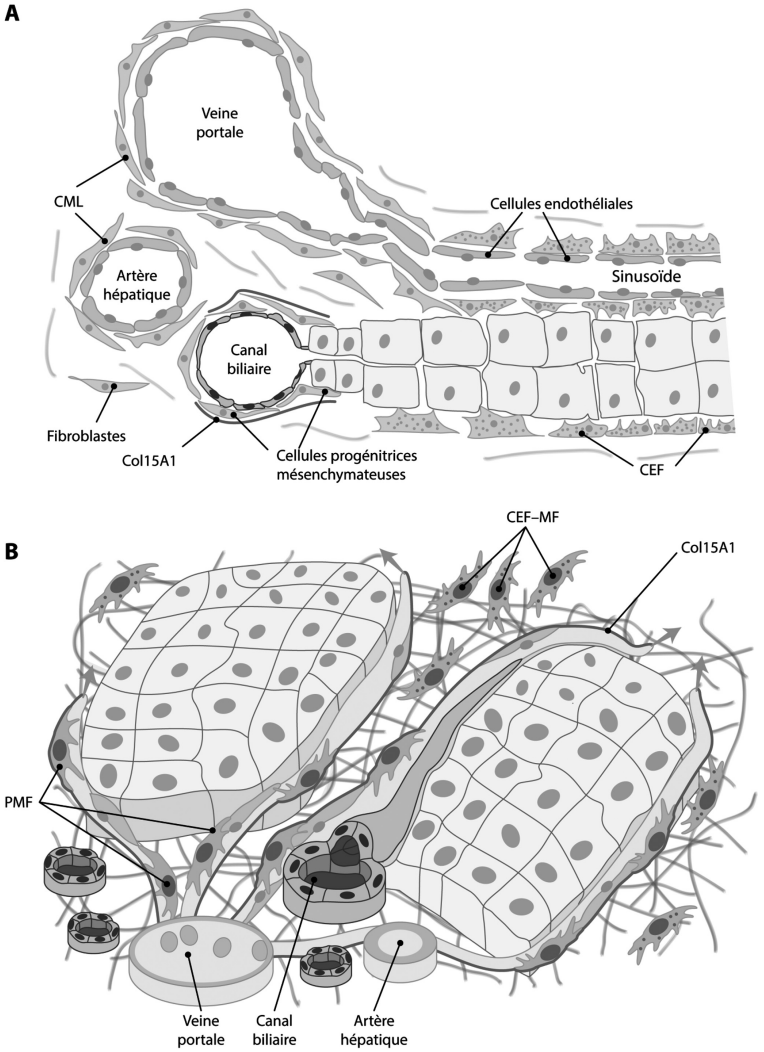

FIG. 3. — Contribution des myofibroblastes portaux à la cirrhose

A) Dans le foie normal, les cellules étoilées du foie (CEF) forment un continuum avec les cellules mésenchymateuses portales, qui comprennent les cellules musculaires lisses (CML), les fibroblastes portaux et des cellules mésenchymateuses progénitrices. La matrice extracellulaire est peu abondante et contient très peu de collagène de type-XV-alpha (COL15A1) bordant les cellules mésenchymateuses progénitrices.

B) Dans la cirrhose, les myofibroblastes portaux (PMF) prolifèrent et promeuvent l'angiogenèse. Le COL15A1 synthétisé par les PMF sert d'ancrage au collagène interstitiel produit en excès principalement par les myofibroblastes dérivés des cellules étoilées du foie (CEF-MF).

comme irréversible, la fibrose hépatique peut régresser. Chez des patients ayant une hépatite chronique C au stade de cirrhose et une réponse virologique complète, une régression de la cirrhose et une diminution des quantités de collagène dans le foie, ont été observées chez la majorité des patients [50]. La régression de la fibrose s'accompagne d'une régression de la réaction ductulaire alors que la capillarisation des sinusoïdes, associée à la cirrhose persiste, comme semblent l'indiquer l'expression persistante de CD34, marqueur d'endothélium vasculaire, dans les cellules endothéliales sinusoïdales, et celle d'α-SMA dans les CEF, argument supplémentaire à l'encontre d'une réversibilité totale de leur transformation myofibroblastique [50]. Deux équipes ont réussi à reprogrammer les myofibroblastes hépatiques *in vivo* en utilisant un vecteur adénoviral exprimant quatre facteurs de transcription humain (AdV-4TF) pour l'une d'entre elles ou un virus adéno-associé exprimant six facteurs de transcription de la souris (AAV6-6ATF) pour l'autre. Dans les deux cas, une reprogrammation en hépatocytes d'un faible nombre (< 1 %) de myofibroblastes a été obtenue, ce qui a permis de réduire la fibrose dans des modèles de maladies hépatiques d'origine hépatocytaire (tétrachlorure de carbone) ou biliaire (DDC, régime déficient en choline supplémenté en méthionine, CDE) [51].

CONCLUSION

La fibrogenèse hépatique est indissociable des autres aspects de la réparation tissulaire hépatique comme l'angiogenèse ou la réaction ductulaire. Les myofibroblastes hépatiques dérivent principalement des CEF mais également de cellules portales ayant les caractères de cellules souches mésenchymateuses péricytaires, et qui pour certaines d'entre elles, expriment le collagène XV. Les myofibroblastes portaux exprimant le collagène XV, issus des cellules mésenchymateuses portales, génèrent l'angiogenèse qui intervient dans la progression de la fibrose à un stade avancé et la formation des nodules cirrhotiques. Même au stade de cirrhose longtemps considérée comme irréversible, la fibrose hépatique peut régresser, et les CEF perdre leur caractère myofibroblastique, en tout cas partiellement. La preuve du caractère réversible de la fibrose hépatique constitue une excellente base rationnelle pour la recherche de traitements anti-fibrosants dont aucun cependant n'a encore fait la preuve de son efficacité dans les maladies du foie. La place des anti-angiogéniques reste en particulier à définir, et la reprogrammation des myofibroblastes en hépatocytes une stratégie particulièrement innovante pour le futur.

RÉFÉRENCES

[1] Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et *al.* Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). BMC Gastroenterol. 2010;10:40.

[2] Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1994;20(1 Pt 1):15-20.

[3] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmouliere A, Varga J, et *al.* Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. The American journal of pathology. 2012;180(4):1340-55.

[4] Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, Wynn TA. Host Responses in Tissue Repair and Fibrosis. Annu Rev Pathol. 2012.

[5] Asahina K, Zhou B, Pu WT, Tsukamoto H. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. Hepatology. 2011;53(3):983-95.

[6] Friedman SL, Roll FJ. Isolation and culture of hepatic lipocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells by density gradient centrifugation with Stractan. Anal Biochem. 1987;161(1):207-18.

[7] Housset C, Rockey DC, Bissell DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 ; 90(20):9266-70.

[8] Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and *in vivo*. The Journal of clinical investigation. 1993;92(4):1795-804.

[9] Kent G, Gay S, Inouye T, Bahu R, Minick OT, Popper H. Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. Proc Natl Acad Sci USA. 1976;73(10):3719-22.

[10] Knook DL, Seffelaar AM, de Leeuw AM. Fat-storing cells of the rat liver. Their isolation and purification. Exp Cell Res. 1982;139(2):468-71.

[11] Maher JJ, McGuire RF. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis *in vivo*. The Journal of clinical investigation. 1990;86(5):1641-8.

[12] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiological reviews. 2008;88(1):125-72.

[13] Kinnman N, Hultcrantz R, Barbu V, Rey C, Wendum D, Poupon R, et *al.* PDGF-mediated chemoattraction of hepatic stellate cells by bile duct segments in cholestatic liver injury. Lab Invest. 2000;80(5):697-707.

[14] Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, et *al.* Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. Nat Commun. 2013;4:2823.

[15] Higashiyama R, Moro T, Nakao S, Mikami K, Fukumitsu H, Ueda Y, et *al.* Negligible contribution of bone marrow-derived cells to collagen production during hepatic fibrogenesis in mice. Gastroenterology. 2009;137(4):1459-66 e1.

[16] Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, et *al.* Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. Gastroenterology. 2010;139(3):987-98.

[17] Knittel T, Kobold D, Saile B, Grundmann A, Neubauer K, Piscaglia F, et *al.* Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. Gastroenterology. 1999;117(5):1205-21.

[18] Kinnman N, Francoz C, Barbu V, Wendum D, Rey C, Hultcrantz R, et *al.* The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. Lab Invest. 2003;83(2):163-73.

[19] Ogawa T, Tateno C, Asahina K, Fujii H, Kawada N, Obara M, et *al.* Identification of vitamin A-free cells in a stellate cell-enriched fraction of normal rat liver as myofibroblasts. Histochem Cell Biol. 2007;127(2):161-74.

[20] Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, et *al.* Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(32):E3297-305.

[21] Lua I, Li Y, Zagory JA, Wang KS, French SW, Sevigny J, et *al.* Characterization of hepatic stellate cells, portal fibroblasts, and mesothelial cells in normal and fibrotic livers. J Hepatol. 2016;64(5):1137-46.

[22] Tuchweber B, Desmouliere A, Bochaton-Piallat ML, Rubbia-Brandt L, Gabbiani G. Proliferation and phenotypic modulation of portal fibroblasts in the early stages of cholestatic fibrosis in the rat. Lab Invest. 1996;74(1):265-78.

[23] Cassiman D, Libbrecht L, Desmet V, Denef C, Roskams T. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. J Hepatol. 2002;36(2):200-9.

[24] 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(4):809-18.

[25] Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Bhathal PS, et *al.* Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. Gastroenterology. 2007;133(1):80-90.

[26] Omenetti A, Yang L, Li YX, McCall SJ, Jung Y, Sicklick JK, et *al.* Hedgehog-mediated mesenchymal-epithelial interactions modulate hepatic response to bile duct ligation. Laboratory investigation;a journal of technical methods and pathology. 2007;87(5):499-514.

[27] Wang B, Dolinski BM, Kikuchi N, Leone DR, Peters MG, Weinreb PH, et *al.* Role of alphavbeta6 integrin in acute biliary fibrosis. Hepatology. 2007;46(5):1404-12.

[28] Lemoinne S, Cadoret A, Rautou PE, El Mourabit H, Ratziu V, Corpechot C, et *al.* Portal myofibroblasts promote vascular remodeling underlying cirrhosis formation through the release of microparticles. Hepatology. 2015;61(3):1041-55.

[29] El Mourabit H, Lœuillard E, Lemoinne S, Cadoret A, Housset C. Culture Model of Rat Portal Myofibroblasts. Front Physiol. 2016;7:120.

[30] Li Z, Dranoff JA, Chan EP, Uemura M, Sevigny J, Wells RG. Transforming growth factor-beta and substrate stiffness regulate portal fibroblast activation in culture. Hepatology. 2007;46(4):1246-56.

[31] Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, Machado F, Fleig S, Bondzie PA, et *al.* Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. Cell Stem Cell. 2015;16(1):51-66.

[32] Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. Semin Liver Dis. 2010;30(3):258-70.

[33] Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, et *al.* Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. The American journal of pathology. 1999;155(4):1065-73.

[34] Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Chignard N, Housset C, Poupon R, et *al.* Hepatocyte growth factor and c-Met inhibition by hepatic cell hypoxia: a potential mechanism for liver regeneration failure in experimental cirrhosis. The American journal of pathology. 2002;160(2):613-20.

[35] Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, et *al.* Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. Hepatology. 2002;35(5):1010-21.

[36] Ehling J, Bartneck M, Wei X, Gremse F, Fech V, Mockel D, et *al.* CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. Gut. 2014;63(12):1960-71.

[37] Rappaport AM, MacPhee PJ, Fisher MM, Phillips MJ. The scarring of the liver acini (Cirrhosis). Tridimensional and microcirculatory considerations. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1983;402(2):107-37.

[38] Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? J Hepatol. 2010;53(5):976-80.

[39] Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfre di Bonzo L, Caligiuri A, Cravanzola C, et *al.* Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. The American journal of pathology. 2007;170(6):1942-53.

[40] Eklund L, Piuhola J, Komulainen J, Sormunen R, Ongvarrasopone C, Fassler R, et *al.* Lack of type XV collagen causes a skeletal myopathy and cardiovascular defects in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(3):1194-9.

[41] Thabut D, Routray C, Lomberk G, Shergill U, Glaser K, Huebert R, et *al.* Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis. Hepatology. 2011.

[42] Lemoinne S, Thabut D, Housset C. Portal myofibroblasts connect angiogenesis and fibrosis in liver. Cell Tissue Res. 2016;365(3):583-9.

[43] Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Schneider V, Ledermann M, Sagesser H, et *al.* Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. Hepatology. 2009;50(5):1501-11.

[44] Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, et *al.* Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. Gastroenterology. 2014;146(5):1339-50 e1.

[45] Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, et *al.* Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. The Journal of clinical investigation. 1998; 102(3):538-49.

[46] Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, et *al.* Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. Cell. 2008;134(4):657-67.

[47] She H, Xiong S, Hazra S, Tsukamoto H. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells. The Journal of biological chemistry. 2005;280(6):4959-67.

[48] Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, et *al.* Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(24): 9448-53.

[49] Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, Dapito DH, Mu X, Hsu CC, et *al.* Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. Gastroenterology. 2012;143(4):1073-83 e22.

[50] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et *al.* A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology. 2012;56(2):532-43.

[51] Guan Y, Xu D, Peltz G. Treating Liver Fibrosis: (Re)Programmed to Succeed. Cell Stem Cell. 2016;18(6):683-4.