

THÉRAPIE CELLULAIRE

De la nitroglycérine pour « booster » le foie

Aucune crainte à avoir avec cette nitroglycérine-là, qui ne brille pas par ses propriétés dévastatrices mais qui met à profit ses qualités médicales. Cet explosif bien connu vient, en effet, de faire ses preuves en améliorant l'efficacité de la greffe de cellules du foie !

Vasodilatateur

Il permet de dilater les vaisseaux sanguins en relâchant les muscles lisses de leurs parois, avec, pour conséquences, une baisse de la pression artérielle et une hausse du débit sanguin.

Phospholipide

Composé d'une tête hydrophile et de deux queues hydrophobes, c'est un constituant essentiel des membranes cellulaires.

Fibrose hépatique

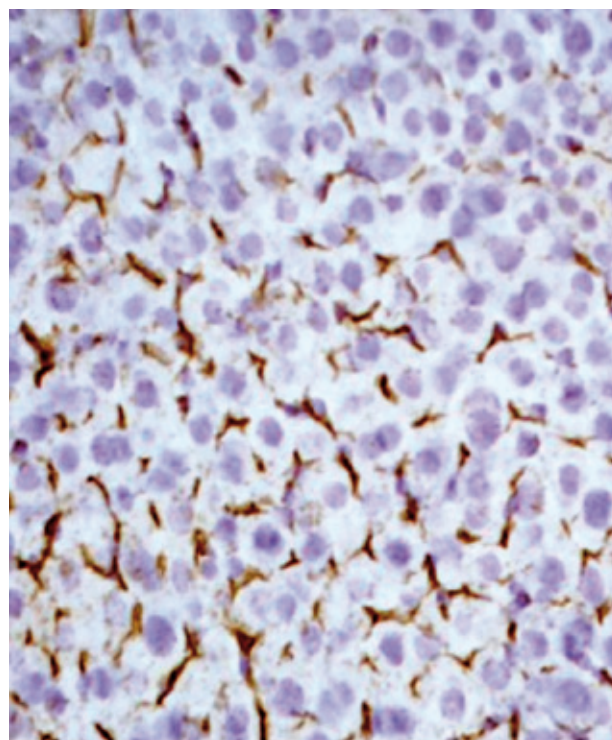
Tissu fibreux non fonctionnel se formant pour remplacer les cellules défaillantes du foie.

Angine de poitrine

Symptôme caractéristique d'une maladie coronarienne et qui se manifeste par une douleur thoracique suite à un manque d'oxygène au niveau du cœur (ischémie du myocarde).

Administrée à petites doses, la nitroglycérine est aussi un excellent vasodilatateur (☞) qui pourrait bien contribuer, dans certains cas de maladies métaboliques (cholestase, hypercholestérolémie familiale, maladie du cycle de l'urée), à faire de la transplantation de cellules de foie, ou hépatocytes, une solution fiable de rechange à la greffe hépatique. L'équipe dirigée par Ibrahim Dagher (☞), chirurgien à l'hôpital Antoine-Béclère, a en effet démontré qu'une perfusion de trinitrine, nom médical de la nitroglycérine, améliore nettement l'implantation dans le foie malade d'hépatocytes sains injectés par voie veineuse. Pour leurs travaux, les chercheurs ont utilisé une lignée de souris génétiquement modifiées souffrant de cholestase intra-hépatique progressive familiale de type 3. Cette maladie humaine se caractérise par une faible sécrétion de phospholipides (☞) par les hépatocytes, ce qui entraîne un mauvais écoulement de la bile et donc, à terme, des lésions hépatiques. Deux groupes de souris ont été constitués. Dans le premier, les animaux ont reçu une perfusion de trinitrine, mise en place à l'entrée du foie au niveau de la veine porte, tandis que le second, utilisé comme groupe témoin, s'est vu administrer une solution saline. Cinq minutes plus tard, des hépatocytes préalablement prélevés sur une souris saine ont été injectés dans la veine porte de chacun des rongeurs.

Trois mois après l'opération, les résultats révèlent une nette différence entre les deux groupes : dans celui sous trinitrine, 22 % des cellules injectées ont été retrouvées dans le foie, contre 13 % pour le groupe contrôle. Sans surprise, les fonctions métaboliques se sont améliorées dans le premier échantillon. Notamment, la sécrétion



© IBRAHIM DAGHER

Coupe de foie de souris traitée par trinitrine, trois mois après la greffe. Parmi les hépatocytes (noyau en violet), on distingue ceux provenant de la transplantation grâce au marqueur s'exprimant à leur surface (en marron).

« Grâce à la trinitrine, les hépatocytes sains pénètrent plus profondément dans le foie »

de phospholipides a considérablement augmenté chez les souris ayant bénéficié de l'effet vasodilatateur de la trinitrine (18,3 nmol par minute contre 5,2 nmol par minute chez les souris témoins). Autre effet marquant : la fibrose hépatique (☞) est restée limitée à seulement 5,7 % du foie des souris traitées par la trinitrine, contre 12,4 % chez celles perfusées par la solution saline. « En dilatant les veines, la trinitrine permet aux hépatocytes de pénétrer plus profondément dans le foie et de passer facilement à travers les parois des vaisseaux sanguins », explique Ibrahim Dagher.

Ces résultats devraient donner un nouvel élan aux essais cliniques actuellement menés pour évaluer cette thérapie cellulaire. Jusqu'à présent, « les taux d'intégration des hépatocytes se sont souvent révélés insuffisants pour bien restaurer les fonctions hépatiques, ce qui a découragé plus d'une équipe », assure le chercheur. Selon lui, les performances obtenues avec la trinitrine pourraient être rapidement appliquées chez l'homme puisque le médicament est déjà utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine (☞). Il reste toutefois à perfectionner la technique, pour pousser encore l'organe à accepter davantage de cellules. ■

Vincent Richeux

☞ Ibrahim Dagher : unité 972 Inserm - Université Paris-Sud 11, Les cellules souches : de leurs niches à leurs applications thérapeutiques

☞ L. Boudechiche et al. *Transplantation*, 21 octobre 2014 (en ligne) doi: 10.1097/TP.0000000000000463