

## CIRRHOSE

Faire reculer  
l'inflammation

La cirrhose, qu'elle soit consécutive à un abus d'alcool, à une stéatopathie métabolique (maladie du foie gras) ou à une infection virale, est une maladie inflammatoire pour laquelle il n'existe aucun traitement. Mais des chercheurs viennent de mettre au jour un nouveau mécanisme d'inhibition de cette inflammation. À la clé, de nouvelles perspectives pour la prise en charge de la cirrhose et de ses complications.

**La cirrhose constitue le stade terminal des maladies chroniques du foie.** Elle touche 200 000 à 500 000 individus en France et est responsable de 170 000 décès par an en Europe. Une caractéristique de ces maladies est une inflammation persistante qui contribue à leur progression vers des stades plus sévères. Cette inflammation crée de façon répétée des lésions au niveau du foie, qui tente alors de les réparer. Mais ces mécanismes de cicatrisation, s'ils perdurent, conduisent petit à petit à une fibrose qui empêche le bon fonctionnement de l'organe. La cirrhose survient quand le tissu cicatriciel s'étend à tout le foie, avec à terme le risque d'une défaillance multi-organes. On parle alors de « décompensation aiguë sur cirrhose », ou en anglais *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), associée

à une mortalité élevée. « Aujourd'hui, le seul traitement contre la cirrhose est la transplantation hépatique, souligne **Sophie Lotersztajn**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche sur l'inflammation (CRI) à Paris. *La stratégie de notre équipe est d'agir au niveau de l'inflammation et de trouver des cibles antifibrosantes.* »

Pour cela, les chercheurs se sont intéressés à la phagocytose associée à LC3 (LAP), dont la capacité à réduire l'inflammation a été récemment décrite dans les cas de lupus<sup>❖❖</sup>. Ce mécanisme de « digestion cellulaire » permet en effet à l'organisme de dégrader les agents pathogènes par l'intermédiaire d'un sous-type de globules blancs, les monocytes<sup>❖❖</sup>, tout en diminuant les signaux pro-inflammatoires. Grâce à un travail collaboratif avec deux autres équipes du CRI, de l'institut Necker-Enfants malades et des réanimateurs et hépatologues de l'hôpital Beaujon, les chercheurs ont montré que cibler la LAP était une approche anti-inflammatoire intéressante pour la prise en charge de la cirrhose et de ses complications.

Leurs travaux, menés sur des cultures ex vivo de monocytes de patients et des souris modèles de la maladie, ont montré en outre que l'activation de la LAP par des immunoglobulines G (IgG)<sup>❖❖</sup> circulantes qui se lient à des récepteurs spécifiques – les récepteurs FcγRIIA – freinait l'inflammation et limitait la progression de la fibrose. Si l'activation de la LAP et ce mécanisme anti-inflammatoire sont présents aux stades précoces de fibrose hépatique, et persistent lors de la cirrhose, ils disparaissent lorsque la maladie évolue vers l'ACLF. Néanmoins, la LAP peut être restaurée lorsque les monocytes des patients atteints d'ACLF sont exposés à des IgG ou à des fragments d'IgG. « *La LAP constitue donc une nouvelle cible thérapeutique pour prévenir l'évolution de la maladie et la survenue de complications telles que l'ACLF* », précise Sophie Lotersztajn, avant d'ajouter : « *Nous continuons à travailler sur la voie du récepteur FcγRIIA mais aussi plus généralement sur l'identification d'autres molécules qui activeraient la LAP, afin de proposer à terme une étude clinique dans le contexte de cette pathologie grave du foie.* »

**Julie Paysant**

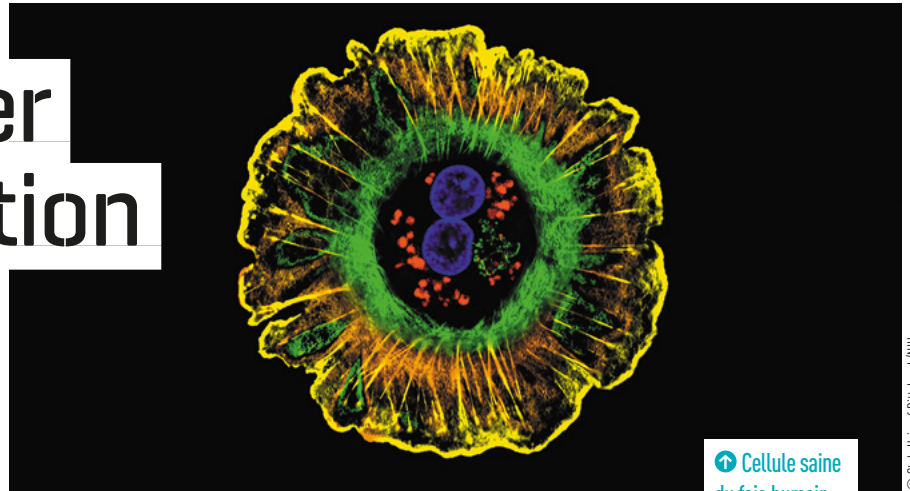
❖❖ **Lupus.** Maladie inflammatoire chronique auto-immune et à l'origine de lésions tuberculeuses cutanées, le plus souvent sur le visage

❖❖ **Monocyte.** Sous-type de globule blanc précurseur du macrophage et capable de capturer, d'ingérer et de détruire des particules ou des microorganismes

❖❖ **Immunoglobulines de type G (IgG).** Classe d'anticorps détectant et neutralisant les agents pathogènes, présents en abondance dans le sang

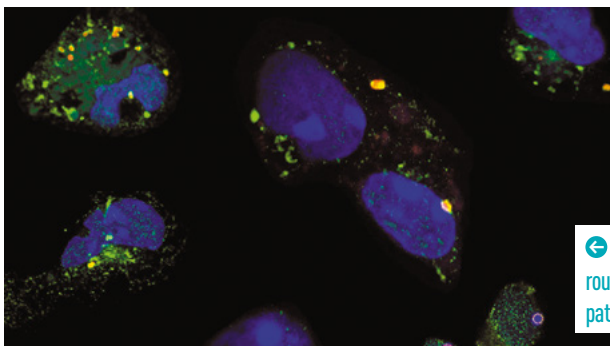
**Sophie Lotersztajn** : unité 1149 Inserm/CNRS/Université Paris Diderot

J. Wan et al. *Sci Transl Med.*, 9 février 2020 ; doi : 10.1126/scitranslmed.aaw8523



↑ Cellule saine du foie humain

© Stolz Univ. of Pittsburgh/NIH



↪ Formation de vésicules de LAP (en rouge et vert) dans les monocytes de patients cirrhotiques