



Lyes BOUDECHICHE

POUR UNE APPROCHE DE THERAPIE CELLULAIRE DES MALADIES HEPATIQUES

**TRANSPLANTATION D'HEPATOCYTES ADULTES
POUR UNE APPROCHE DE THERAPIE CELLULAIRE
DES MALADIES HEPATIQUES:
AMELIORATION DE LA PRISE DE GREFFE**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

AVANT PROPOS

INTRODUCTION

Chapitre I : L'anatomie du foie

I. Le foie organe cible

1. Vascularisation hépatique
2. Structure du parenchyme hépatique
3. Organisation du parenchyme hépatique :
 - 3-1-Organisation structurale
 - 3-2-Organisation fonctionnelle
4. Capillaires sinusoïdes
5. Activités métaboliques du foie
 - 5-1-Rôle dans le métabolisme des glucides
 - 5-2-Rôle dans le métabolisme des lipides
 - 5-3-Rôle dans le métabolisme des protides
 - 5-4-Rôle de détoxification
 - 5-5-Sécrétion biliaire
 - 5-6-Capacité de régénération
 - 5-7-Rôle dans l'immunité
6. voies biliaires
 - 6-1-Voies biliaires intra hépatiques
 - 6-2-Voies biliaires extra hépatiques
 - 6-3-Modifications secondaires de la composition de la bile et excrétion biliaire
 - Transformation de la sécrétion biliaire
 - Stockage de la bile et régulation du débit biliaire
7. Histogenèse

Chapitre II : La transplantation d'hépatocytes

1. Les hépatites fulminantes
2. Les maladies hépatiques métaboliques héréditaires
3. La cirrhose
4. Les voies d'administration pour les hépatocytes
5. Nombre de cellules et fréquence d'administration
6. L'immunosuppression la plus efficace
7. La disponibilité limitée des hépatocytes humains
8. Fonctionnalité des cellules transplantées

Chapitre III : Les facteurs favorisant la greffe

I. Les modèles animaux

- #### **I. Modèles visant à détruire ou à bloquer les hépatocytes natifs**
1. Modèles de destruction physique et/ou chimique
 2. Modèles de « génotoxicité »
 3. Inhibition du cycle cellulaire des hépatocytes natifs

II. Modèles visant à optimiser les hépatocytes transplantés

1. Optimiser les conditions d'isolement
2. La cryopréservation
3. Autres sources de cellules :
 - 3-1-Conditions d'emploi des cellules souches en Clinique
4. Augmenter la compétitivité des hépatocytes transplantés

III. Prolifération des hépatocytes transplantés

1. La régénération hépatique
 - 1-1-La phase d'initiation ou d'induction
 - 1-2-La phase de progression ou de régénération proprement dite :
 - 1-2-a-L'Epidermal Growth Factor (EGF)
 - 1-2-b-Le Transforming Growth Factor- α (TGF- α)
 - 1-2-c-L'Hepatocyte Growth Factor (HGF)
 - 1-3-L'apoptose hépatique compensatrice
2. Induction d'une régénération hépatique par une hépatectomie :

IV. Modèle d'obstruction portale

V. Facteurs de croissance

VI. Conclusion

Chapitre IV : Autres alternatives à la transplantation d'organe

1. Le foie bio artificiel
2. La xenotransplantation

Chapitre V : La souris mdr2-/-

1. Rôle de la glycoprotéine mdr2
2. Les anomalies sériques et l'analyse de la composition biliaire
3. La morphologie du foie
4. Modèle de la pathologie humaine
 - 4-1-La cholestase intra hépatique familiale type 3

Chapitre VI : Le Macaque Cynomolgus

- 1-Anatomie du foie de macaque
 - Description des lobes hépatiques
 - le lobe médian
 - le lobe latéral gauche
 - le lobe latéral droit
 - Le lobe caudé
 - Anatomie portale et biliaire
- 2-Le macaque,
Modèle d'autotransplantation d'hépatocytes
- 3-Anesthésie
- 4-Lobectomie latérale gauche
- 5-Accès chronique à la veine porte
- 6-Abord des branches portales
- 7-Isolement des hépatocytes par perfusion enzymatique
- 8-Marquage des hépatocytes isolés
- 9-Purification des hépatocytes marqués
- 10-Transplantation des hépatocytes marqués
- 11-Évaluation du nombre d'hépatocytes en division
- 12-Bilan biologique
- 13-Histologie hépatique
- 14-Etude volumétrique

Rationnel du travail :

RESULTATS

Chapitre I : Transplantation d'hépatocytes chez le primate

I. Efficient hepatocytes engraftment in a non human Primate model after portal vein embolization

- 1. Présentation de l'article
- 2. Article
- 3. Discussion

II. Liver regeneration and recanalisation time course following reversible portal vein embolization.

- 1. Présentation de l'article
- 2. Article
- 3. Discussion

Les progrès de la transplantation hépatique ont révolutionné le pronostic de plusieurs maladies du foie préalablement incurables. Néanmoins, cette intervention a des complications chirurgicales spécifiques et implique un traitement immunosuppresseur à vie. De plus, on assiste à une pénurie de greffons et le coût de cette intervention reste élevé. La transplantation d'hépatocytes isolés normaux ou génétiquement modifiés est une solution thérapeutique séduisante pour remplacer des cellules déficientes dans un foie anatomiquement normal. Nous travaillons depuis plusieurs années sur des approches de thérapie cellulaire des maladies hépatiques. Un modèle de transplantation d'hépatocytes isolés chez le primate a été élaboré. Ce modèle nous a permis de détecter les facteurs d'échec et les limites de la transplantation d'hépatocytes isolés. Nous avons étudiés pour améliorer les résultats de la prise de greffe: la vasodilatation, le marquage aux particules de nano fer et le TPR-met chez le petit animal, l'embolisation portale partielle définitive à la colle Histoacryl® et l'embolisation transitoire au Curaspon® dans notre modèle de primate.



Lyes BOUDECHICHE

Lyes BOUDECHICHE, docteur en sciences chirurgicales, faculté de médecine Paris XI, FRANCE, , ancien chercheur INSERM (institut national de la recherche et de la santé médicale), maître de conférences des universités, enseignant-chercheur, centre universitaire EL TARF, ALGERIE, chargé de cours en chirurgie vétérinaire.



978-613-1-54058-5