

# La régénération hépatique et le rôle des cellules progénitrices dans la stéatohépatite alcoolique

Adrienne Lejeune<sup>1,2</sup>, Peter Stärkel<sup>1,2</sup>, Alexandre Louvet<sup>3</sup>, Axel Hittelet<sup>4</sup>, Céline Bazille<sup>5</sup>, Boris Bastens<sup>6</sup>, Hans Orlent<sup>7</sup>, Luc Lasser<sup>8</sup>, Xavier Dekoninck<sup>9</sup>, Sergio Negrin Dastis<sup>10</sup>, Jean Delwaide<sup>11</sup>, Anja Geerts<sup>12</sup>, Chantal De Galocsy<sup>13</sup>, Virginie Putzeys<sup>14</sup>, Phillippe Langlet<sup>15</sup>, Hendrik Reynaert<sup>16</sup>, Sven Francque<sup>17</sup>, Mina Komuta<sup>18</sup>, Nicolas Lanthier<sup>1,2</sup> and On behalf of the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL)

Promoteur : Pr. Nicolas Lanthier

FR

## OBJECTIFS

Le rôle des cellules progénitrices hépatiques, connues comme marqueurs de sévérité dans les maladies chroniques du foie, est encore mal compris. Il en est de même pour l'impact des macrophages sur la régénération hépatique. Le but de notre étude est de caractériser ces populations cellulaires dans la stéatohépatite alcoolique sévère, et de déterminer si leur activation pouvait être identifiée comme facteur de bon pronostic dans cette pathologie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des analyses immunohistochimiques étudiant les cellules progénitrices hépatiques (totales et en prolifération), les hépatocytes en prolifération et l'expansion des macrophages ont été effectuées sur les biopsies d'admission de 68 patients atteints de stéatohépatite alcoolique sévère. Ces patients ont été recrutés dans 20 centres en France et en Belgique. Ils ont d'abord été divisés en deux groupes selon le changement de leur score de MELD 3 mois après l'admission. Ils ont ensuite été divisés en deux autres groupes selon leur réponse aux corticostéroïdes, évaluée par le Score de Lille 7 jours après le début du traitement.

## RÉSULTATS

Dans la stéatohépatite alcoolique sévère, les mécanismes de régénération du foie sont activés. Au sein de notre population, nous avons mis en évidence que le nombre total de cellules progénitrices hépatiques était corrélé positivement à la sévérité de la maladie au moment du screening, évaluée par le score de MELD. Cependant, aucune différence significative n'a été

montrée entre les différents groupes pour le nombre total de cellules progénitrices, le nombre de cellules progénitrices en prolifération, le nombre d'hépatocytes en prolifération ou le nombre de macrophages. Il n'y avait pas non plus de différence de survie entre les patients qui montraient une prolifération plus ou moins importante. En ce qui concerne l'étude des différentes populations de cellules, un nombre plus important de macrophages était corrélé positivement à une prolifération plus importante des hépatocytes et des cellules progénitrices. Une prolifération plus importante des hépatocytes était également corrélée positivement à une prolifération plus importante des cellules progénitrices.

## CONCLUSIONS

Parmi ces patients présentant une stéatohépatite alcoolique sévère, nous n'avons pas identifié la prolifération des cellules progénitrices, la prolifération des hépatocytes ou l'expansion des macrophages comme facteurs pronostiques. L'expansion des macrophages est corrélée à la prolifération des hépatocytes et des cellules progénitrices. De manière intéressante, la prolifération des cellules progénitrices et des hépatocytes a lieu en même temps dans cette pathologie.

## MOTS-CLÉS

Stéatohépatite alcoolique, cellules progénitrices hépatiques, macrophages

# Liver regeneration and the role of hepatic progenitor cells in alcoholic steatohepatitis

## BACKGROUND AND OBJECTIVES

The role of liver progenitor cells (LPCs), which are known as severity markers in chronic liver diseases, remains poorly understood, as is the impact of macrophages on liver regeneration. We aimed to characterize these cell populations in severe alcoholic steatohepatitis (ASH) and determine whether their activation could be considered as a good prognostic factor.

## MATERIALS AND METHODS

Immunohistochemical analyses of LPCs (proliferative or not), macrophages, and proliferative hepatocytes were performed on the admission biopsies of 68 patients with severe ASH who were recruited in 20 different centers in Belgium and France. Patients were first divided in two groups, improvers or non-improvers, according to the change in the MELD (Model For End-Stage Liver Disease) score at 3 months after baseline. They were further divided in two other groups, responders or non-responders to corticosteroids, according to the Lille score at Day 7.

## RESULTS

In severe ASH, liver regeneration mechanisms are activated. In our population, we found that the total amount of LPCs was positively correlated with disease severity assessed by the MELD score at the time of screening. However, no significant differences in total LPCs, proliferative LPCs, proliferative hepatocytes, and macrophages were found between improvers and non-improvers or between the favorable and unfavorable Lille score groups. No significant difference in survival (at 3 months or overall) was found either between high and low proliferators for hepatocytes or LPCs.

Regarding cell populations, a higher number of macrophages was associated with an increased proliferation of both hepatocytes and LPCs. A higher hepatocyte proliferation was also correlated with a higher proliferative LPC count.

## CONCLUSIONS

We did not identify hepatocyte proliferation, LPC proliferation, or macrophage expansion as prognostic factors in severe ASH. Macrophage expansion was correlated with an increased proliferation of hepatocytes and LPCs, with hepatocytes and LPCs proliferating simultaneously.

## KEY WORDS

Alcoholic steatohepatitis, liver progenitor cells, macrophages

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Service d'Hépatogastro-Entérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels
- <sup>2</sup> Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Institut De Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain
- <sup>3</sup> Service des Maladies de l'appareil digestif Hôpital Huriez, Lille
- <sup>4</sup> Department of Gastroenterology, Hôpital Ambroise Paré, Mons
- <sup>5</sup> Service D'anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire De Caen
- <sup>6</sup> Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Joseph, Liège
- <sup>7</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Academisch Ziekenhuis Sint Jan, Brugge
- <sup>8</sup> Department of Hepatogastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Brussels
- <sup>9</sup> Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Pierre, Ottignies

- <sup>10</sup> Department of Gastroenterology, Hôpital Saint Joseph, Mons
- <sup>11</sup> Department of Hepatogastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, University of Liège
- <sup>12</sup> Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital
- <sup>13</sup> Department of Gastroenterology, Hôpitaux Iris Sud, Brussels
- <sup>14</sup> Department of Gastroenterology, CHR La Citadelle, Liège
- <sup>15</sup> Department of Gastroenterology, Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Brussels
- <sup>16</sup> Department of Hepatogastroenterology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels
- <sup>17</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium
- <sup>18</sup> Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels