

Plusieurs voies pour la fibrose interstitielle pulmonaire ?

Il est clairement admis depuis des années que le développement d'une fibrose interstitielle pulmonaire peut être la conséquence d'agressions aussi diverses que celles qui sont provoquées par certaines drogues, des gaz oxydants, des processus infectieux ou des particules inorganiques [1]. Cette pathologie se caractérise par une inflammation alvéolaire et interstitielle qui induit une synthèse excessive de composants de la matrice extracellulaire, et donc une fibrose. Ce processus inflammatoire peut être de nature aiguë, comme dans le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [2], ou chronique, comme dans l'asbestose [3]. Quoi qu'il en soit, le premier symptôme est le plus souvent un essoufflement, provoqué par la mauvaise diffusion gazeuse et le défaut de compliance pulmonaire. La succession des événements aboutissant au développement d'une fibrose interstitielle pulmonaire est très difficile à préciser, en particulier parce que les différentes agressions provoquent la libération simultanée de nombreux agents inflammatoires, comme les métabolites de l'acide arachidonique, les espèces réactives de l'oxygène et de nombreuses cytokines. Cette difficulté à appréhender la pathogénie de cette maladie est aussi, malheureusement, un frein pour le développement de stratégies thérapeutiques et, jusqu'à présent, aucune thérapeutique n'a fait ses preuves [1, 2]. Une étude récente apporte maintenant des éléments importants en faveur du rôle d'une cytokine inflammatoire, l'interleukine-1 beta (IL-1 β), dans le développement des fibroses interstitielles pulmonaires [3]. La surexpression de cette cytokine dans les poumons de rat pro-

voque une inflammation et le développement d'une fibrose interstitielle, qui sont responsables d'une maladie respiratoire sévère. De façon plus originale, les auteurs postulent que c'est en fait le TGF- β (*transforming growth factor*) qui est le vrai coupable. La technique utilisée consiste à injecter dans la trachée des animaux un adénovirus recombinant, qui contient le gène codant pour le facteur étudié [4]. Cette approche a l'avantage d'induire directement, et de façon transitoire (pendant 7 à 10 jours), l'expression dans l'épithélium pulmonaire et alvéolaire de cette cytokine, qui sera donc libérée au niveau de la paroi des voies aériennes et des alvéoles et dans le tissu interstitiel environnant. L'expression élevée d'IL-1 β s'accompagne d'une réaction inflammatoire aiguë et d'une destruction du tissu alvéolaire [3]. Puis, dès le quatorzième jour se développe progressivement une fibrose dont les caractères histologiques sont identiques à ceux d'une fibrose interstitielle pulmonaire. Fait important, l'apparition de la fibrose coïncide avec l'augmentation de la production de TGF- β , alors même que l'expression de l'IL-1 β revient à une valeur normale.

J. Gauldie avait déjà obtenu, par la même approche, une fibrose interstitielle pulmonaire en administrant du TGF- β , du TNF- α (*tumor necrosis factor*) ou du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) [5-7]. Ainsi, l'IL-1 β s'ajoute à cette liste. Si le rôle de chacun de ces facteurs dans la pathogénie de la maladie humaine reste à établir, leur présence dans la maladie humaine en fait de bons candidats [8]. En outre, dans les modèles animaux, le TNF- α et le GM-CSF induisent, tout comme

l'IL-1 β , l'expression du TGF- β , la cytokine la plus puissante pour stimuler la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire.

Comment chacune de ces cytokines stimule-t-elle une cascade qui aboutit à la fibrose? Les voies empruntées sont-elles les mêmes? L'approche utilisée par J. Gauldie, combinée avec l'utilisation de modèles murins, permettra probablement de détailler ces cascades d'événements et de préciser leur succession. Ainsi, nous avons montré que, contrairement aux souris sauvages, les souris invalidées pour le gène codant pour le récepteur du TNF- α ne développent pas de fibrose pulmonaire sous l'action de la bléomycine, de la silice ou de l'amiante [9, 10]. Cette résistance au développement d'une fibrose s'accompagne d'une diminution du processus inflammatoire et de l'expression du TGF- α , du TGF- β et du PDGF, ce qui semble protéger les souris mutantes contre la prolifération des cellules épithéliales et mésenchymateuses conduisant à la fibrose. Si, en revanche, on surexprime le TGF- β (à l'aide d'un adénovirus recombinant) dans les voies aériennes de ces souris mutantes, une fibrose interstitielle apparaît [11]. Il semble donc que la voie du TNF- α et de son récepteur puisse être à l'origine d'une cascade d'événements conduisant à la fibrose, mais qu'en l'absence de cette voie, le TGF- β est à lui seul suffisant pour provoquer cette pathologie. Ces résultats renforcent l'hypothèse de J. Gauldie selon laquelle le TGF- β jouerait un rôle central dans le développement de la fibrose interstitielle pulmonaire. La possibilité de détecter un effet « seuil » en fonction de la quantité d'adénovirus administré permet-

tra probablement de préciser quelles concentrations de peptide contrôlent le développement de la fibrose.

Il sera important dans l'avenir de préciser quelles sont, parmi ces différentes cytokines et leurs voies de signalisation, celles qui représentent les meilleures cibles pour d'éventuelles stratégies thérapeutiques. Même si l'on ne peut préjuger s'il sera plus efficace de bloquer une voie plutôt que l'autre, il apparaît clairement que les modèles expérimentaux décrits ici offrent de multiples voies pour disséquer les mécanismes physiopathologiques conduisant à la fibrose interstitielle pulmonaire.

1. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis, management of interstitial lung disease. In: *Interstitial Lung Disease* (3rd ed.), edited by Schwarz MI, King TE. St. Louis, MO : Mosby, 1998; 3030 p.

2. Lasky JA, Brody AR. Interstitial fibrosis and growth factors. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 4) : 751-62.

3. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1529-36.

4. Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M. Adenovirus vectors for gene delivery. *Curr Opin Biotechnol* 1999; 10: 440-7.

5. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997; 100: 768-76.

6. Sime PJ, Marr RA, Gauldie J, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998; 153: 825-32.

7. Xing Z, Tremblay GM, Sime PJ, Gauldie J. Overexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces pulmonary granulation tissue formation and fibrosis by induction of transforming growth factor-beta 1 and myofibroblast accumulation. *Am J Pathol* 1997; 150: 59-66.

8. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expres-

sion in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6642-6.

9. Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, Brody AR. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol* 1998; 153: 1839-47.

10. Ortiz LA, Lasky J, Lungarella G, et al. Upregulation of the p75 but not the p55 TNF-alpha receptor mRNA after silica and bleomycin exposure and protection from lung injury in double receptor knockout mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 825-33.

11. Liu JY, Sime PJ, Wu T, et al. Transforming growth factor beta1 overexpression in tumor necrosis factor alpha receptor knockout mice induces fibroproliferative lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 3-7.

Arnold R. Brody

Department of Pathology, Tulane University Health Sciences Center, 1430 Tulane ave., SL-79, New Orleans, Louisiana 70112-2699, États-Unis.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Un nouveau mécanisme de thrombopénie auto-immune.** Les thrombopénies immunes sont fréquemment associées à l'infection par le VIH, et, du moins au début de la maladie, sont liées à une destruction plaquettaire périphérique accrue. Des complexes immuns circulants ont été isolés du plasma de malades et associent des anticorps autoimmuns anti-GpIIIa (une glycoprotéine membranaire essentielle à la fonction plaquettaire), et leurs anticorps anti-idiotypes bloquants. Chez les patients HIV, on sait depuis 1997 que ces anticorps sont des immunoglobulines IgG1 spécifiquement dirigées contre un peptide correspondant aux acides aminés 49-66 de la GPIIIa [1]. La fixation de ces anticorps sur les plaquettes induit leur fragmentation, entraînant la circulation de particules plaquettaires et l'exposition au flux sanguin de lipides membranaires normalement intracytoplasmiques, créant une surface pro-thrombotique qui peut déclencher un processus de coagulation inapproprié. Or le groupe de S.

Karpatkin démontre dans *Cell* [2] que ces anticorps induisent la destruction plaquettaire en l'absence de complément, ce qui est tout à fait inhabituel dans les thrombopénies autoimmunes classiques. En effet, les fragments F(ab')₂ de l'immunoglobuline (Ig) anti-GPIIIa (49-66), dépourvue du domaine Fc de fixation du complément, sont aussi efficaces que l'Ig totale, et ces anticorps induisent une thrombopénie chez des souris dépourvues de la fraction C3 du complément. Après avoir testé de multiples possibilités, les auteurs se sont inspirés d'une étude récente [3] suggérant que les anticorps pouvaient déclencher une réaction oxydative en présence d'une émission de rayonnement UV. Ils ont effectivement constaté que deux enzymes qui inhibent la formation des espèces réactives oxygénées, la catalase et la superoxyde dismutase, inhibaient la fragmentation plaquettaire par les Ig anti-GPIIIa (49-66). Les complexes GPIIIa-anti-GpIIIa (49-66) induisent dans la plaquette l'activation d'une voie d'oxydation cataly-

sée par l'oxydase NADH/NADPH, celle-là même qui intervient dans la réponse de type bactéricide des granulocytes/monocytes, et aboutit à la formation de radicaux O₂⁻ éliminant les agents infectieux. Confirmant ces données, les anticorps antiGPIIIa n'induisent aucune thrombopénie ni aucune fragmentation chez les souris dépourvues d'une des sous-unités composant le complexe enzymatique oxydatif, [p47phox^{-/-}], une des enzymes mutées dans la granulomatose chronique. Ce qui est remarquable, c'est la spécificité de la séquence de la GPIIIa responsable de cette réaction: la fragmentation plaquettaire n'est induite que par les anticorps reconnaissant la région [49-66], et tous les anticorps anti-GPIIIa testés dirigés contre d'autres épitopes sont inefficaces.

[1. Nardi M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7589-94.]

[2. Nardi M, et al. *Cell* 2001; 106: 551-61.]

[3. Wentworth AD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10930-5.]