

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.]