

LES FIBROSES : DE LA RECHERCHE AUX PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Jean-Alexis Grimaud

Jusqu'à ces toutes dernières années, le traitement des fibroses (foie, rein, poumon), des cicatrices chéloïdes, des fibroses systémiques idiopathiques relevait de la conduite empirique [1]. En l'absence de traitement spécifique antifibrosant, lorsque la fibrose était mutilante, le clinicien n'avait le choix, en effet, qu'entre la corticothérapie et la chirurgie.

Ce n'est que récemment que se sont développés des essais thérapeutiques ayant une base physiopathologique, visant à diminuer le dépôt fibreux au cours des maladies acquises d'origine inflammatoire ou dégénérative chronique. Deux stratégies sont poursuivies : l'une vise à contrôler l'expression des gènes codant pour les constituants majeurs de la matrice conjonctive, les collagènes, l'autre tente d'obtenir une diminution du dépôt fibreux par l'action pharmacologique d'agents inhibiteurs de synthèse ou de transport extracellulaire, utilisables en clinique humaine. Ces deux stratégies ont en commun une même cible : les populations cellulaires effectrices – ou fibrocompétentes – c'est-à-dire celles qui répondent à l'agression causale en sécrétant

les molécules du conjonctif interstitiel, ou matrice extracellulaire.

Le dépôt fibreux est, on le sait, très complexe, formé de trente macromolécules (collagènes, glycoprotéines, élastine et protéoglycanes) associées en un réseau [2, 3] qui assure la cohésion des tissus en constituant une trame structurée à l'intérieur de laquelle les cellules peuvent adhérer, migrer et interagir.

Outre ce rôle structural, la matrice extracellulaire, en coopération avec les cytokines, intervient également dans le contrôle de l'activité des cellules. Les cytokines sont des médiateurs de la communication cellulaire dont les effets très généraux sur l'organisme résultent de messages à effets pléiotropiques et souvent redondants. Après avoir été sécrétées, ces molécules diffusent entre les cellules – c'est-à-dire à travers la matrice extracellulaire – pour atteindre leur cible. On connaît aujourd'hui un nombre de plus en plus important de cytokines qui se lient à la matrice extracellulaire [4]. Cette interaction, qui a pour conséquence de changer la disponibilité immédiate des cytokines sur les cellules effectrices, d'activer certains facteurs de croissance, de localiser ou de prolonger dans le temps

ADRESSE ET TIRÉS À PART

J.A. Grimaud : docteur en médecine. Institut Pasteur de Lyon, Cnrs et URA 1459, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon Cedex 7, France.

la portée de l'effet attendu, a modifié profondément notre compréhension de la matrice. Trop souvent encore considérée comme un tissu de soutien, la matrice extracellulaire intervient en fait de façon critique dans la biodisponibilité des cytokines, ce qui n'est pas sans conséquences sur les schémas thérapeutiques dans les fibroses d'organe [5].

Des recherches très performantes ont été effectuées ces dix dernières années pour préciser les macromolécules matricielles en cause dans les fibroses acquises au cours de nombreuses maladies. L'espoir évident d'application thérapeutique a conduit à caractériser et à étudier la régulation des régions promotrices des gènes des collagènes. De rares mutations de ces gènes ont été rapportées [6, 7] qui pourraient expliquer certaines fibroses (cirrhoses, scléroses, chéloïdes) ou, au contraire, un déficit de tissu conjonctif (ostéoporose). Cependant, bien que les maladies congénitales individuelles et transmissibles des collagènes aient des conséquences dramatiques (ostéogénèse imparfaite) (*m/s* n° 7, vol. 4, p. 458), elles sont beaucoup moins fréquentes que les maladies acquises des matrices conjonctives : la sclérodermie, les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes, les fibroses (foie-poumon-rein-moelle), l'arthrose, l'athérosclérose, la réaction stromale des cancers... Dans une famille, la responsabilité d'une mutation du procollagène III dans la survenue d'anévrismes aortiques a été démontrée [8]. La recherche fondamentale a aussi permis de montrer que, dans toutes ces situations pathologiques, les macromolécules matricielles ont une structure normale, mais que leur synthèse, leur dégradation ou leur réticulation sont modifiées. Par ailleurs, on connaît l'importance, en particulier au cours du développement embryonnaire, du contrôle exercé par les cytokines, les hormones, les facteurs de croissance sur l'expression des gènes codant pour les composants matriciels et les enzymes qui en contrôlent la réticulation, l'accumulation et la dégradation. C'est sans doute là une voie ouverte pour des ap-

proches thérapeutiques originales : l'exemple de l'utilisation de l'interféron α dans les fibroses hépatiques en est la plus récente et la plus prometteuse démonstration, mais probablement pas la dernière.

Si l'on suit la cinétique d'expression de la lysyl oxydase (dont l'ADNc a maintenant été cloné) au cours de l'évolution d'une fibrose, on peut observer que son induction paraît liée à la différenciation myofibroblastique des cellules fibrocompétentes [9]. Une inhibition de l'expression de la lysyl oxydase par un agent thérapeutique pourrait donc limiter la réticulation du dépôt matriciel (collagène et élastine), principal facteur d'irréversibilité des fibroses [10] et de leur caractère mutilant dans les fibroses d'organes. Faisons le pari que la dissection des phénomènes impliqués dans le développement des fibroses permettra ainsi d'identifier de nouvelles cibles potentielles pour une intervention thérapeutique. Au cours des maladies hépatiques acquises d'origine inflammatoire (par exemple, l'hépatite C chronique à évolution cirrhogène), les traitements actuels s'efforcent de freiner l'expression des gènes codant pour les collagènes I et III. C'est ainsi que l'interféron α est utile en pathologie humaine, car il diminue le dépôt fibreux accumulé dans l'espace de Disse des malades porteurs du virus C et développant une hépatite chronique [11, 12]. La barrière fibreuse dissienne diminue les échanges entre l'hépatocyte et le courant sanguin, réduisant ainsi les capacités fonctionnelles du foie qui devient incapable d'assurer les fonctions de détoxification, et dont la régénération hépatocytaire normale est compromise : la réparation fibreuse post-nécrotique, utile dans la phase aiguë de la maladie, est pérennisée par une activation des cellules conjonctives (fibroblastes, myofibroblastes) comme le montrent J. Rosenbaum *et al.*, dans ce numéro de *médecine/sciences* (1245). Leur article décrit, dans les fibroses hépatiques, le jeu des interactions cellules-matrice à partir de l'activation des cellules péri-sinusoidales ; ces fibroses sont des maladies des cellules

de Ito – « Itopathies » – pour les auteurs qui rappellent le rôle des cytokines, en particulier du TGF β . L'article de J.F. Cordier (1223), quant à lui, souligne la diversité des fibroses pulmonaires chez l'homme : les cliniciens connaissent depuis longtemps les tableaux de fibrose d'évolution totalement réversible et le cadre de la fibrose intra-alvéolaire dans la pneumopathie organisée cryptogénétique est tout à fait étonnant [13] ; J.F. Cordier compare le mécanisme physiopathologique inflammatoire et fibrosant, réversible, de cette maladie chez l'homme à l'équivalent pulmonaire de la guérison des plaies cutanées. Les différentes étapes de la fibrogenèse intra-alvéolaire ont été très précisément décrites et le phénotype myofibroblastique correspondant à l'activation des fibroblastes est une composante de cette maladie. Il n'existe pas de lésion strictement spécifique de la pneumopathie organisée cryptogénétique, en dehors du profil d'organisation des macromolécules formant le dépôt fibreux, dont le caractère « lâche », riche en fibronectine et collagène de type III, rappelle celui des fibroses « jeunes » faiblement réticulées (liaisons covalentes inter- et intramoléculaires des collagènes ou de l'élastine peu abondantes). L'importance et/ou l'intérêt thérapeutique potentiel des cytokines doit également être souligné : le TGF β , actif sur les synthèses matricielles et sur la modulation du phénotype myofibroblastique, paraît jouer un rôle essentiel. Sans être spécifique des fibroses pulmonaires, ces données ouvrent des voies sérieuses d'application thérapeutique. Ainsi, on sait déjà que les injections intraveineuses d'anticorps anti-TGF β diminuent le dépôt de collagène pulmonaire induit par la bléomycine dans un modèle murin. Les données anatomo-cliniques peuvent aujourd'hui être confrontées aux données fondamentales : on connaît l'étonnante diversité de molécules formant le dépôt fibreux et les mécanismes de régulation de leur synthèse. Ainsi le clinicien dispose-t-il, à défaut de traitement encore régulièrement efficace, d'outils nouveaux

pour comprendre et suivre l'évolution de ces fibroses.

Il est classique de souligner la grande diversité des protéines constitutives des matrices extracellulaires. C. Giry-Lozinger *et al.* (p. 1234) montrent néanmoins qu'il existe des motifs similaires, probablement homologues, communs à plusieurs de ces protéines ; c'est ce que les auteurs appellent les modules. Ces assemblages supramoléculaires ne sont pas le résultat d'appariements fortuits et témoignent probablement de fonctions particulières : les modules sont impliqués dans la structure des protéines matricielles et dans les interactions qu'elles ménagent, entre elles ou avec des récepteurs cellulaires qui leur sont propres, et rendent compte, au niveau moléculaire, de la remarquable cohérence des matrices extracellulaires. Ainsi, un module EGF (*epidermal growth factor*), présent de manière répétée dans diverses protéines de la matrice, a probablement une structure tridimensionnelle voisine de celle de l'EGF soluble. On peut, dans certains cas, faire un parallèle entre la structure modulaire d'une protéine et la structure en exons du gène correspondant. A partir de deux exemples d'assemblages supramoléculaires, le cartilage hyalin et la jonction dermo-épidermique, les auteurs identifient des groupes de modules homologues retrouvés dans des protéines différentes : les modules, arrangés par groupes et jouant un rôle structural, les modules impliqués dans des interactions protéine-protéine, et enfin les modules jouant un rôle dans l'assemblage moléculaire (collagènes fibrillaires et formation des fibres dans l'espace extracellulaire). Existe-t-il des fibroses acquises répondant à un défaut ciblé sur tel ou tel module ? Les remodelages post-nécrotiques ou la réparation tissulaire entraînant un dépôt fibreux mutilant ne montrent pas, dans la très grande majorité des cas, d'anomalies constitutives des protéines matricielles : existe-t-il alors une pathologie de l'organisation supramoléculaire ? L'analyse structurale des matrices néoformées dans les fibroses acquises ou dans le stroma tumoral « remodelé dans le cancer »

(voir l'éditorial de J.P. Thiéry, *m/s* n° 5, vol. 10, p. 505) ne mérite-t-elle pas une révision ou un reclassement par « module dominant » ?

L'article de P. Galéra *et al.* (p. 1253) présente les données récentes sur la régulation de l'expression des gènes codant pour les chaînes du collagène de type I dans la sclérodermie. Des facteurs de transcription spécifiques des fibroblastes ont été caractérisés qui pourraient être impliqués dès les stades très précoces de la réaction fibrotique, au moment de l'activation fibroblastique. De nombreux travaux ont permis d'identifier des éléments d'ADN actifs en *cis*, présents de part et d'autre du site de début de la transcription du gène *COL1A1*. A l'aide d'expériences de transfactions transitoires de fibroblastes de souris, un élément liant un nouveau facteur de transcription préférentiellement exprimé dans les fibroblastes de la peau a ainsi été découvert. P. Galéra rappelle la spécificité de l'expression tissulaire des gènes du collagène de type I dans deux types cellulaires : les ostéoblastes et les fibroblastes. Un nouveau membre de la famille Krox de facteurs de transcription à doigts de zinc (appelé par l'auteur c-Krox pour collagène-Krox) se fixe aux promoteurs des gènes *COL1A1* et *COL1A2*. L'expression de c-Krox est contrôlée par les facteurs de croissance présents dans le sérum ; abondante dans les fibroblastes dermiques, elle est faible dans l'ostéoblaste. Les mécanismes réglant l'expression des gènes du collagène de type I dans l'os et dans la peau sont, de fait, probablement différents. Cette régulation dépend de nombreuses cytokines, notamment, là encore, du TGF β . L'activation des récepteurs membranaires spécifiques des cytokines pourrait suivre diverses voies de transmission des signaux, activant ou inhibant l'expression des gènes du collagène. Dans la sclérodermie, une stimulation chronique, par un jeu de cytokines particulières, serait capable d'activer de façon anormale une voie de transmission intracellulaire qui pourrait rendre compte de tout ou partie des modifications pathologiques de la peau ■

RÉFÉRENCES

1. Godeau P, Chapelon C, Piette JC. Traitement des fibroses systémiques idiopathiques. *Rev Med Interne* 1991 ; 3 : 25.
2. Van der Rest M. Les collagènes, une famille de protéines très diversifiées. *Regard Biochim* 1993 ; 4 : 33-44.
3. Aumailley M, Verrando P. Structure et pathologie des membranes basales. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 926-33.
4. Lortat-Jacob H, Kleinman H, Grimaud JA. High affinity binding of IFN- γ to a basement membrane complex (Matrigel). *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 878-83.
5. Grimaud JA, Lortat-Jacob H. Les récepteurs matriciels aux cytokines : du concept au contrôle de la dynamique des fibroses tissulaires. *Ann Inst Pasteur/Actualités* 1991 ; 3 : 179-86.
6. Spotila LD, Constantinou CD, Sereida L, Ganguly A, Riggs BL, Prockop DJ. Mutation in the gene for type I procollagen (*COL1A2*) in a woman with postmenopausal osteoporosis : evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5423-7.
7. Prockop DJ. Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 540-6.
8. Kontusaari S, Tromp G, Kuivaniemi H, Romanic AM, Prockop DJ. A mutation in the gene for type III procollagen (*COL3A1*) in a family with aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1465-73.
9. Sommer P, Gleyzal C, Raccurt M, Delbourg M, Serrar M, Joazeiro P, Peyrol S, Kagan H, Trackman PC, Grimaud JA. Transient expression of lysyl oxidase by liver myofibroblasts in murine schistosomiasis. *Lab Invest* 1993 ; 69 : 460-70.
10. Ricard-Blum S, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Ville G, Grimaud JA. Hydroxyypyridinium collagen cross-links in human liver fibrosis : study of alveolar echinococcosis. *Hepatology* 1992 ; 15 : 599-602.
11. Degos F, Benhamou J. Le traitement des hépatites chroniques. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 117-24.
12. Manabe N, Chevallier M, Chossegros P, Causse X, Guerret S, Trepo C, Grimaud JA. Interferon alpha-2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis : a quantitative histological evaluation. *Hepatology* 1993 ; 18 : 1344-9.
13. Peyrol S, Cordier JF, Grimaud JA. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP). *Am J Pathol* 1990 ; 137 : 155-70.