

## Fibroses pulmonaires

Initialement phénomène de réparation après une agression, la fibrose pulmonaire peut échapper à toute régulation et représenter un processus fibroprolifératif aux conséquences catastrophiques. La fibrose intra-alvéolaire, prise pour modèle de fibrose pulmonaire, comporte plusieurs étapes. Des lésions de l'épithélium alvéolaire entraînent l'irruption de facteurs de coagulation dans la lumière. Des fibroblastes interstitiels, migrant par les trous de la lame basale, se multiplient alors dans l'alvéole et prennent un phénotype de myofibroblastes ; un réseau matriciel intercellulaire se constitue ensuite, associé aux myofibroblastes ; il pourra, soit se résoudre, soit s'incorporer à l'interstitium, contribuant à la fibrose interstitielle. De nombreuses cytokines sécrétées en particulier par les macrophages, sont impliquées dans l'activation et la transformation des fibroblastes. On ne connaît pas le détail des mécanismes en cause menant à la guérison ou à l'extension de la fibrose et les possibilités thérapeutiques sont encore pauvres.

Jean-François Cordier

**L**es poumons permettent à l'homme de prendre l'oxygène de l'air nécessaire à la vie. Cette fonction se fonde sur deux conditions : un réseau de vaste surface mettant le sang au contact de l'air contenu dans les alvéoles pulmonaires, et une pompe amenant à l'inspiration de l'air riche en oxygène dans ces mêmes alvéoles. A l'expiration, la structure élastique pulmonaire, étirée lors de l'inspiration par l'action des muscles inspiratoires, revient à sa position initiale, expulsant ainsi l'air appauvri en oxygène et enrichi en gaz carbonique à la suite des échanges gazeux alvéolaires.

La structure spatiale optimale du réseau alvéolo-capillaire d'échanges et les capacités élastiques pulmonaires

sont subordonnées à la matrice extracellulaire pulmonaire. La fibrose, prolifération de cellules mésenchymateuses entraînant un dépôt massif de collagène dans les alvéoles et les bronchioles, compromet à la fois la capacité d'échanges gazeux et le fonctionnement de la pompe pulmonaire.

### Diversité des fibroses pulmonaires

La fibrose pulmonaire offre une grande diversité morphologique. Elle est avant tout un phénomène de réparation après une agression. Lorsqu'elle est adaptée et limitée, elle constitue un phénomène bénéfique, généralement réversible. En revanche, lorsqu'elle échappe à toute

#### ADRESSE

J.F. Cordier : professeur de pneumologie. Hôpital cardiovasculaire et pneumologique, université Claude-Bernard, 69394 Lyon Cedex, France.

## RÉFÉRENCES

1. Rhodes GC, Tapsall JW, Lykke AWJ. Alveolar epithelial responses in experimental streptococcal pneumonia. *J Pathol* 1989 ; 157 : 347-57.
2. Adamson IYR, Hedgecock C, Bowden DH. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am J Pathol* 1990 ; 137 : 385-92.
3. Cordier JF, Peyrol S, Loire R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a model of inflammatory lung disease. In : Epler GR, ed. *Diseases of the bronchioles*. New York : Raven Press Ltd, 1994 : 313-45.
4. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986 ; 122 : 443-61.
5. Kuhn C, Mc Donald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis : ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991 ; 138 : 1257-65.
6. Myers JL, Katzenstein AL. Ultrastructural evidence of alveolar epithelial injury in idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Am J Pathol* 1988 ; 132 : 102-9.
7. Peyrol S, Cordier JF, Grimaud JA. Intraalveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : cell-matrix patterns. *Am J Pathol* 1990 ; 137 : 155-70.
8. Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990 ; 63 : 21-9.
9. Vyalov SL, Gabbiani G, Kapanci Y. Rat alveolar myofibroblasts acquire alpha-smooth muscle actin expression during bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 1754-65.
10. Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells : expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulation. *Lab Invest* 1990 ; 63 : 144-61.
11. Murphy G, Docherty AJP. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992 ; 7 : 120-5.
12. Emonard H, Takiya C, Dreze S, Cordier JF, Grimaud JA. Interstitial collagenase (MMP-1), gelatinase (MMP-2) and stromelysin (MMP-3) released by human fibroblasts cultured on acellular sarcoid granulomas (sarcoid matrix complex, SMC). *Matrix* 1989 ; 9 : 382-8.
13. Pardo A, Selman M, Ramirez R, Ramos C, Montano M, Stricklin G, et al. Production of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases by fibroblasts derived from normal and fibrotic human lungs. *Chest* 1992 ; 102 : 1085-9.

régulation, elle représente un processus « fibroprolifératif » aux conséquences catastrophiques, processus qui offre certaines analogies avec l'athérosclérose ou les fibroses hépatiques.

Sa topographie diffère selon les types d'agression et les agents étiologiques en cause. La fibrose affecte préférentiellement l'interstitium alvéolaire, où elle peut prédominer dans la paroi alvéolaire (fibrose interstitielle proprement dite) ou dans la lumière de l'alvéole (fibrose intra-alvéolaire), ces deux atteintes s'associant et interférant souvent au cours des pneumopathies inflammatoires fibrosantes. La fibrose peut concerner aussi les bronchioles, les vaisseaux, et la plèvre. La fibrose pulmonaire peut être localisée ou diffuse. Les fibroses localisées amputent le capital alvéolaire pulmonaire, mais, en règle générale, les unités alvéolaires intactes pallient le déficit des zones atteintes. Au contraire, les fibroses interstitielles diffuses qui affectent l'ensemble des unités alvéolaires ont des conséquences beaucoup plus graves sur les échanges gazeux.

La fibrose pulmonaire apparaît comme un phénomène dynamique dépendant, du moins initialement, des processus cellulaires de l'inflammation. D'où la notion de fibrose « jeune » des processus inflammatoires aigus, réaction physiologique exagérée potentiellement réversible (spontanément ou sous traitement corticoïde), qui s'oppose aux fibroses évoluées irréversibles ; dans la composition relative de ses différents constituants matriciels et leur organisation, la fibrose témoigne de cette évolution. La cause du processus fibrosant imprime évidemment sa marque sur la fibrose pulmonaire. Stade cicatriciel d'un processus infectieux chronique comme la tuberculose, la fibrose n'évolue plus et apparaît alors comme un mode de guérison. Certaines fibroses résultent de la réponse alvéolaire à un agent environnemental inhalé, minéral ou organique. D'autres fibroses, enfin, progressent inéluctablement, processus fibroprolifératif chronique autonome de cause inconnue dont l'évolution est indifférente aux traitements mis en œuvre : c'est le cas de la fibrose interstitielle idiopathique (*figure 1*), ar-

chétype de maladie pulmonaire fibrosante.

Les cliniciens reconnaissent les différents types de fibrose au travers de syndromes radiocliniques : les symptômes et les données de l'examen clinique, l'imagerie (en particulier tomodensitométrique), l'analyse de la fonction respiratoire permettent dans la majorité des cas d'identifier un profil nosologique et évolutif distinct. A ce jour, aucune investigation biologique n'a pu remplacer cette analyse clinique.

Depuis longtemps les examens histopathologiques ont caractérisé la fibrose pulmonaire à ses différents stades. L'histophysiopathologie vise à reconnaître dans la morphologie le témoignage des mécanismes biopathologiques impliqués dans la fibrogenèse, à la fois par la succession des aspects morphologiques qui donnent une idée dynamique du processus, et par la mise en évidence des molécules associées aux fonctions cellulaires (cytokines et autres facteurs de l'inflammation), grâce aux techniques immunohistochimiques et d'hybridation *in situ*.

### **Fibrose intra-alvéolaire : l'exemple de la pneumopathie organisée cryptogénique**

Au cours des dix dernières années, l'analyse de la fibrogenèse intra-alvéolaire a profondément modifié la compréhension de l'ensemble des processus fibrosants pulmonaires. Tout d'abord, les cliniciens ont individualisé une maladie pulmonaire de cause(s) inconnue(s) se traduisant par des manifestations cliniques et biologiques inflammatoires, des opacités radiologiques pulmonaires, et une réponse spectaculaire au traitement corticoïde : la pneumopathie organisée cryptogénique (*cryptogenic organizing pneumonia*), également dénommée bronchiolite obliterante avec pneumopathie organisée (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*). Cette maladie est, en effet, caractérisée par une fibrose intra-alvéolaire (et intrabronchiolaire) très caractéristique. La fibrose intra-



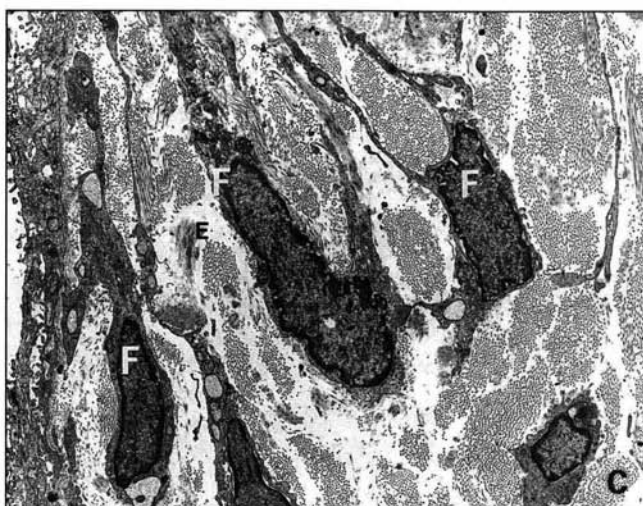
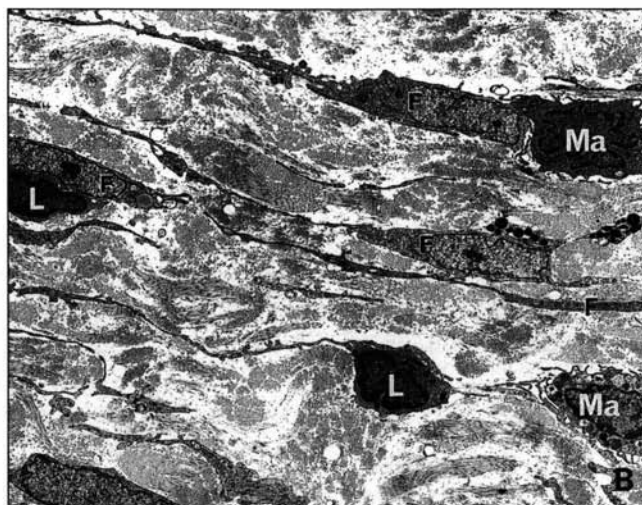
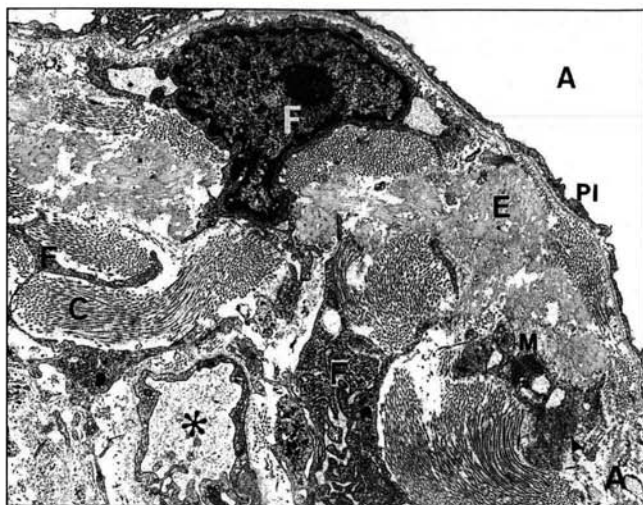


Figure 1. **Fibrose interstitielle diffuse.** **A.** Épaississement de l'interstitium septal par des dépôts de collagène fasciculés (C) et de volumineuses fibres élastiques (E). A = lumière alvéolaire ; PI = expansion cytoplasmique d'un pneumocyte de type I ; F = fibroblaste ; \* = capillaire ; M = prolongement fibroblastique dont la composante cytosquelettique (flèche) indique le phénotype myofibroblastique (x 8000). **B.** Dans les fibroses au stade inflammatoire, la coopération cellulaire est traduite par des contacts étroits entre fibroblastes (F) et cellules inflammatoires : lymphocytes (L), mastocytes (Ma). Les dépôts intercellulaires de collagène sont abondants (x 3000). **C.** Le grand nombre de fibroblastes (F) rend compte de l'intense prolifération fibroblastique (x 6100). Aux dépôts denses de collagène s'associe une trame élastique néoformée (E). (Clichés Simone Peyrol).

alvéolaire n'est aucunement spécifique de cette entité toutefois, car elle peut s'observer comme lésion accessoire au cours de pneumopathies inflammatoires de causes variées. Dans la pneumopathie organisée cryptogénique, cette fibrose intra-alvéolaire consécutive à une inflammation subaiguë est réversible dans la plupart des cas, ce qui fait tout son intérêt sur un plan théorique, car elle récapitule les caractéristiques d'un processus inflammatoire et fibrosant réversible, équivalent pulmonaire de la guérison des plaies cutanées.

La connaissance des fibroses intra-alvéolaires n'est pas nouvelle. Dès la

fin du siècle dernier, des études anatomo-pathologiques avaient montré que, dans certaines pneumonies bactériennes (à pneumocoque, notamment), la résolution des lésions intra-alvéolaires pouvait être défectueuse. Au cours de la pneumonie, en effet, on observe un dépôt de fibrine dans la lumière alvéolaire, contemporain de l'agression et de la multiplication microbiennes ; cette alvéolite fibrineuse régresse ultérieurement sous l'action des polynucléaires et des macrophages alvéolaires qui nettoient les cavités alvéolaires, entraînant la guérison sans séquelles. Dans certains cas, cependant, ce nettoyage de l'inflammation endo-alvéolaire fait

défaut : à l'alvéolite fibrineuse succède une organisation intraluminaire d'un tissu de granulation constitué principalement de fibroblastes et de protéines matricielles. Des modèles expérimentaux d'infection à pneumocoque chez le rat ont suggéré que la résolution ou non des lésions pneumoniques dépendait du degré d'atteinte de l'épithélium alvéolaire et de ses capacités de réparation [1]. L'épithélium alvéolaire est constitué de deux variétés cellulaires : les pneumocytes de type I, cellules de vaste surface et fragiles, et les pneumocytes de type II, résistants davantage aux agressions et capables de se transformer en pneumocytes I pour régéné-

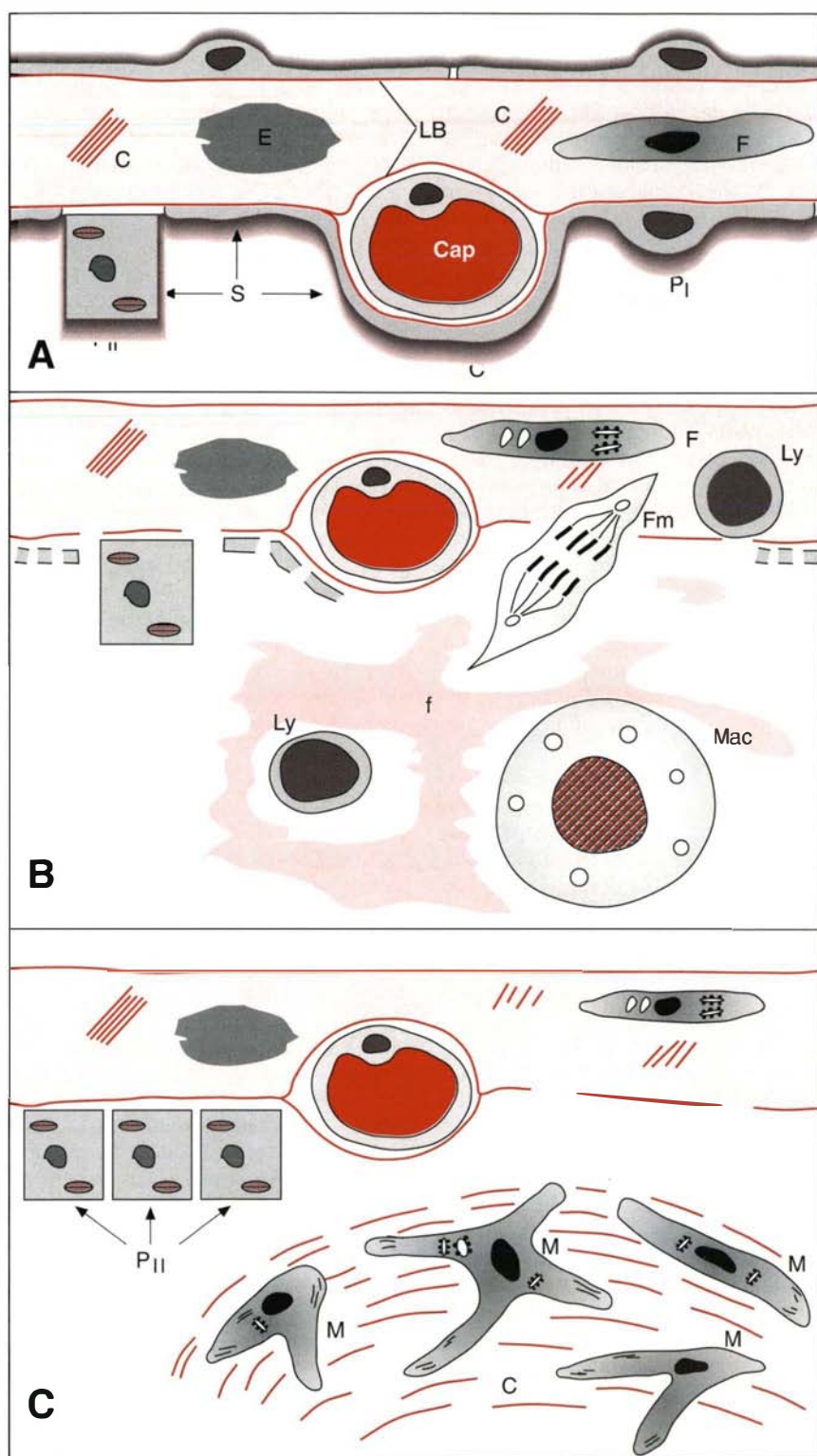


## RÉFÉRENCES

14. Chapman HA, Stahl M, Allen CL, Yee R, Fair DS. Regulation of the procoagulant activity within the bronchoalveolar compartment of normal human lung. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 1417-25.
15. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, *et al.* Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 890-7.
16. Idell S, James KK, Levin EG, *et al.* Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 695-705.
17. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987 ; 126 : 171-82.
18. Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 513-24.
19. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 765-88.
20. Rochester CL, Elias JA. Cytokines and cytokine networking in the pathogenesis of interstitial and fibrotic lung disorders. *Semin Resp Med* 1993 ; 14 : 389-416.
21. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 202-9.
22. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor- $\beta$  in disease : the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1-7.
23. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, *et al.* Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor- $\beta$  in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 ; 5 : 155-62.
24. Khalil N, Whitman C, Zuo L, Danielpour D, Greenberg A. Regulation of alveolar macrophage transforming growth factor- $\beta$  secretion by corticosteroids in bleomycin-induced pulmonary inflammation in the rat. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1812-8.
25. Kelley J, Shull S, Walsh JJ, Cutroneo KR, Absher M. Auto-induction of transforming growth factor- $\beta$  in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 ; 8 : 417-24.
26. Mitchell JJ, Woodcock-Mitchell JL, Pery L, Zhao J, Low RB, Baldor L, *et al.* *In vitro* expression of the alpha-smooth muscle actin isoform by rat lung mesenchymal cells: regulation by culture medium and transforming growth factor- $\beta$ . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 ; 9 : 10-8.
- rer un épithélium détruit par une agression inflammatoire. Les pneumocytes II sont la source du surfactant, film tensioactif qui tapisse toute la surface alvéolaire et empêche le collapsus alvéolaire. Dans les modèles expérimentaux de pneumonie pneumococcique, le développement de la fibrose intra-alvéolaire s'observe en cas d'agression sévère altérant même les pneumocytes II qui ne peuvent alors reconstituer un épithélium normal [1]. La réparation correcte des structures alvéolaires nécessite également le respect des lames basales alvéolaires, ainsi qu'une composition adéquate de la matrice extracellulaire qui module la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Les interactions entre cellules épithéliales et fibroblastes sous-jacents peuvent intervenir dans le contrôle de la prolifération fibroblastique [2].
- L'étude histophysiopathologique de la pneumopathie organisée cryptogénétique, véritable modèle de maladie pulmonaire inflammatoire [3] a permis de caractériser la séquence du développement des lésions endoluminales des espaces aériens distaux, et d'individualiser plusieurs étapes morphologiques de la fibrogenèse intra-alvéolaire [4-7] (figure 2). Le stade initial est celui d'une agression alvéolaire subaiguë modérément sévère [6, 7]. Les cellules épithéliales alvéolaires (surtout les pneumocytes I) se nécrosent et se détachent, dénudant la lame basale qui est épaissie et se troue par endroits. On observe une souffrance des cellules endothéliales capillaires, sans nécrose cellulaire toutefois. Dans l'interstitium alvéolaire œdémateux sont recrutées des cellules inflammatoires sanguines (lymphocytes, polynucléaires). Les fibroblastes interstitiels montrent des

**Figure 2. Fibrogenèse intra-alvéolaire de la pneumopathie organisée cryptogénétique.** **A.** Structure normale de la zone des échanges gazeux alvéolaires. L'épithélium alvéolaire est constitué de pneumocytes I (PI), cellules occupant la majeure partie de la surface alvéolaire, relativement fragiles, et de pneumocytes II (PII), cellules contenant des corps lamellaires représentant le surfactant que ces pneumocytes synthétisent. Le surfactant (S) tapisse en un film mince toute la surface alvéolaire ; ce film, constitué principalement de phospholipides, a des propriétés tensio-actives qui empêchent l'affaissement (collapsus) des alvéoles à l'expiration. L'épithélium repose sur une charpente de tissu conjonctif : collagène (C), élastine (E) donnant au poumon ses propriétés mécaniques fonctionnelles. Dans l'interstitium de la cloison alvéolaire, on observe quelques cellules interstitielles fibroblastiques (F) quiescentes. Les capillaires (Cap), alternant sur chaque face de la cloison alvéolaire, amènent les globules rouges au contact de l'oxygène ; la zone d'échanges gazeux se caractérise par une fusion des lames basales (LB) alvéolaires et capillaires (à ce niveau la distance et les structures séparant les globules rouges de l'oxygène sont minimales, permettant une diffusion facile de

l'oxygène et du gaz carbonique). **B.** Une agression inflammatoire a lésé l'épithélium alvéolaire. Les pneumocytes I plus fragiles sont nécrosés et détachés de la lame basale ; les pneumocytes II, relativement résistants seront le point de départ de la ré-épithélialisation (à condition que l'agression n'ait pas été majeure). Les fibroblastes interstitiels prennent un phénotype sécrétoire, comme en témoignent leurs organites cytoplasmiques développés (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique). Les lames basales sont perforées ; à travers les trous de ces lames, des fibroblastes migrent vers la lumière alvéolaire ; certains sont en mitose (Fm) ; l'intérieur de l'alvéole est occupé par un exsudat de fibrine (f), et des cellules inflammatoires : lymphocytes (Ly) également présents dans l'interstitium ; macrophages alvéolaires (Mac) qui jouent sans doute un rôle important dans les phénomènes inflammatoires initiaux en sécrétant des médiateurs de l'inflammation et de la coagulation, ainsi que des cytokines. **C.** Les bourgeons fibreux intra-alvéolaires sont constitués de myofibroblastes (M) organisés en couches concentriques et de collagène (C). Un épithélium se reconstitue sur la lame basale épithéliale non détruite, par prolifération des pneumocytes II (PII). Il n'y a pas de fibrose interstitielle notable.



signes d'activation (densification cytoplasmique, réticulum endoplasmique et appareil de Golgi développés). A ces altérations de la structure interstitielle alvéolaire s'associent des modifications cellulaires et matricielles endoluminales.

Des amas fibrinocellulaires inflammatoires intra-alvéolaires regroupent d'abord des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires, des mastocytes dans un réseau fibrineux (la participation des mastocytes à la fibrose pulmonaire est probablement plus importante qu'il n'a été reconnu jusqu'à maintenant). L'analyse immunohistochimique met en évidence des dépôts d'immunoglobulines, de fibronectine, de facteurs de coagulation (facteur VII, facteur X, fibrinogène) associés au dépôt de fibrine. Ces différents constituants proviennent à la fois de l'exsudation de protéines plasmatiques et d'une production locale par les cellules inflammatoires.

Dans les bourgeons fibro-inflammatoires qui succèdent à ces lésions, les cellules inflammatoires sont moins nombreuses et le réseau fibrineux se raréfie (les macrophages nombreux phagocytent et dégradent les débris fibrineux). Alors que l'épithélium alvéolaire commence à se réparer par prolifération de pneumocytes II, l'observation la plus marquante est l'attraction dans l'alvéole des fibroblastes interstitiels qui, échappant à leur ancrage, migrent par les trous de la lame basale alvéolaire (les facteurs chimiotactiques potentiels de cette migration sont nombreux, en commençant par la fibronectine, mais on ne sait pas lesquels ont un rôle prédominant). La multiplication locale des fibroblastes est attestée par l'observation de mitoses. Le phénotype des fibroblastes intra-alvéolaires apparaît modifié. Des faisceaux de filaments contractiles sont visibles sous leur membrane cytoplasmique ; les marquages immunohistochimiques indiquent la présence de desmine et d'actine  $\alpha$  : il s'agit de myofibroblastes. Dans les bourgeons, commence à apparaître un réseau matriciel intercellulaire associé aux myofibroblastes.

Les bourgeons fibreux mûrs observés ensuite sont pratiquement dépourvus de cellules inflammatoires. Les myofibroblastes s'organisent en couronnes



## RÉFÉRENCES

27. Clark JG. The molecular pathology of pulmonary fibrosis. In : Uitto J, Perekda AJ, eds. *Connective tissue disease : molecular pathology of the extracellular matrix*. New York : Marcel Dekker ; 1987 : 321-43.
28. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease : current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981 ; 70 : 542-68.
29. Chen B, Polunovsky V, White J, et al. Mesenchymal cells isolated after acute lung injury manifest an enhanced proliferative phenotype. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1778-85.
30. Torry DJ, Richards CD, Podor TJ, Gauldie J. Anchorage-independent colony growth of pulmonary fibroblasts derived from fibrotic human lung tissue. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1525-32.
31. Bishop JE, Mitchell JJ, Absher PM, Balador L, Geller HA, Woodcock-Mitchell J, et al. Cyclic mechanical deformation stimulates human fibroblast proliferation and autocrine growth factor activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 ; 9 : 126-33.
32. Polunovsky VA, Chen B, Henke C, Snover D, Wendt C, Ingbar DH, et al. Role of mesenchymal cell death in lung remodeling after injury. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 388-97.
33. Bitterman PB, Polunovsky VA, Ingbar DH. Repair after acute lung injury. *Chest* 1994 ; 105 : 118S-21S.
34. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994 ; 73 : 2013-26
35. Matsui R, Goldstein RH, Mihal K, Brody JS, Steele MP, Fine A. Type I collagen formation in rat type II alveolar cells immortalised by viral gene products. *Thorax* 1994 ; 49 : 201-6
36. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA Effect of antibody to transforming growth factor- $\beta$  on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993 ; 48 : 959-66.
37. Piguet PF, Vesin C. Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 515-8.
38. Pilewski JM, Albelda SM. Adhesion molecules in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : S31-S37.
39. Piguet PF, Rosen H, Vesin C, Grau DE. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with anti-CD-11 anti-CD-11 antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 435-41.

concentriques associées à des dépôts matriciels d'abondance croissante. Ces dépôts se font selon la séquence habituelle des dépôts fibreux : réseau de fibronectine d'abord, dépôt de collagènes III puis I ensuite (à tous les stades de la maturation des bourgeons fibreux, le collagène III reste cependant plus abondant que le collagène I). La fibronectine des bourgeons est d'origine mixte, plasmique et cellulaire. Cette fibrogenèse très particulière conduit à reconnaître un certain nombre de caractéristiques des fibroses pulmonaires remodelables et potentiellement réversibles. Tout d'abord, le fibroblaste interstitiel subit des modifications phénotypiques et fonctionnelles actives (figure 3A). Son phénotype sécrétoire se caractérise par un appareil de synthèse protéique développé (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) (figure 3B). Son phénotype contractile (myofibroblaste) est défini par un appareil intracytoplasmique contractile, comparable à celui des cellules musculaires lisses (figure 3C). On considère généralement que les myofibroblastes dérivent des fibroblastes, mais ils pourraient également dériver de cellules musculaires lisses. Il n'est pas exclu que les cellules musculaires lisses participent elles-mêmes, dans certains cas, à la fibrogenèse pulmonaire. Dans les modèles de cicatrization des plaies cutanées [8], les microfilaments intracytoplasmiques apparaissent du sixième au quinzième jour où ils sont présents dans 70 % des fibroblastes, alors qu'ils ne sont plus visibles dans les lésions cicatricielles tardives. Dans la fibrose pulmonaire expérimentale à la bléomycine chez le rat, les fibroblastes interstitiels acquièrent précocement un phénotype myofibroblastique au contact des cellules inflammatoires, puis prolifèrent [9]. La présence des protéines du cytosquelette des cellules interstitielles (vimentine, desmine, actine) permet de caractériser différents phénotypes fibroblastiques qui s'expriment aux différents stades des processus inflammatoires et fibrosants [10]. Un élément important de la réversibilité potentielle des fibroses semble être la composition et l'organisation des constituants matriciels fibreux. L'organisation matricielle « lâche »,

riche en fibronectine et collagène de type III, semble plus volontiers remodelable que la fibrose compacte de type dense dans laquelle le rapport collagène I/collagène III est élevé. Les mécanismes de collagénolyse permettant la dégradation du tissu fibreux sont relativement mal connus. La dégradation extracellulaire du collagène fait appel à des enzymes spécifiques de la famille des métalloprotéinases matricielles (MMP) [11]. Les plus spécifiques sont les collagénases (MMP1, MMP8) qui clivent la molécule en triple hélice déterminé ; les gélatinases peuvent ensuite poursuivre la dégradation. Les stromélysines dégradent de nombreux constituants matriciels, et d'autres protéases (comme l'élastase) participent également à ces processus de dégradation. Au niveau pulmonaire sont présents des inhibiteurs de ces différentes protéases ( $\alpha$ 2-macroglobuline,  $\alpha$ 1-antiprotéase, par exemple). Les sources cellulaires de protéases sont très variées : cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages), mais aussi cellules résidentes, au premier rang desquelles les fibroblastes eux-mêmes. Les fibroblastes apparaissent comme des cellules de fonction complexe, capables aussi bien de sécréter les constituants matriciels que d'en assurer la dégradation. La capacité variable des fibroblastes à sécréter la collagénase pourrait expliquer la réversibilité de certaines fibroses. De nombreux facteurs peuvent intervenir dans la régulation de cette sécrétion. Tout d'abord la composition de la matrice fibreuse elle-même. Ainsi, les fibroblastes cultivés sur une matrice fibreuse de granulome sarcoïdique (fibrose généralement réversible) sécrètent des quantités de collagénases supérieures à celles mesurées sur d'autres milieux [12]. D'autre part, les fibroblastes humains de poumon fibreux produisent moins de collagénase que ceux de poumons normaux [13]. Ces exemples suggèrent que le fibroblaste peut agir sur l'homéostasie matricielle de son microenvironnement de manière complexe.

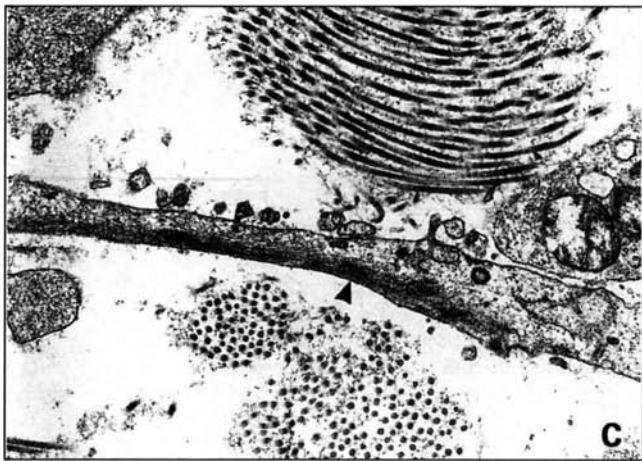
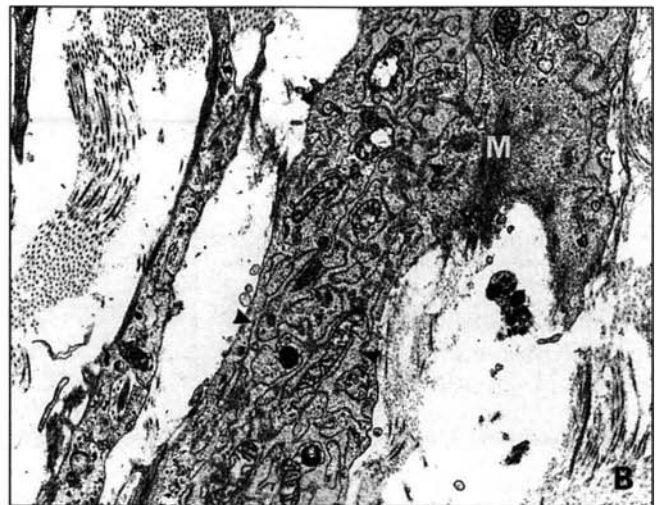
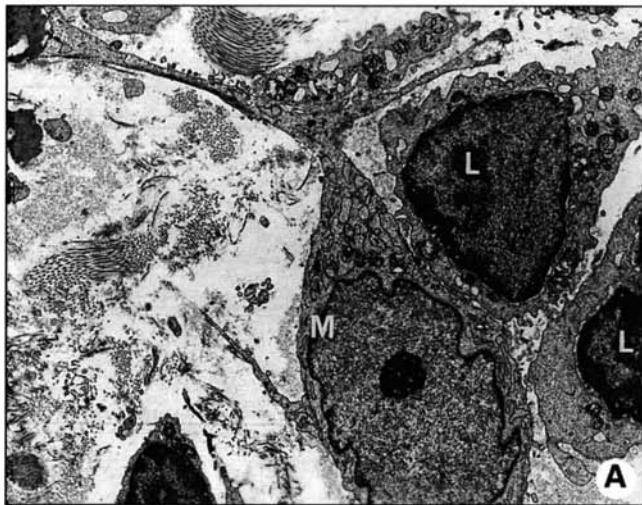


Figure 3. **Phénotype myofibroblastique.** A. Myofibroblaste (M) septal au contact de lymphocytes (L) au sein d'une matrice extracellulaire d'organisation lâche ( $\times 8000$ ). B. Le développement du réticulum endoplasmique rugueux (flèche) est la traduction ultrastructurale du potentiel de synthèse protéique des myofibroblastes (M) ( $\times 15000$ ). C. L'organisation myoïde du cytosquelette ancré sur la membrane plasmique confère au myofibroblaste sa contractilité ( $\times 30000$ ). (Clichés Simone Peyrol).

### Autres lésions fibrosantes endo-alvéolaires

Le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), secondaire à de multiples étiologies (agents infectieux, choc, par exemple), réalise un tableau pulmonaire souvent dramatique qui se caractérise initialement sur le plan histopathologique par un « dommage alvéolaire diffus ». Deux phases évolutives se succèdent dans le SDRA : une phase exsudative, puis une phase proliférative. La phase exsudative est caractérisée (outre les dégâts cellulaires épithéliaux et endothéliaux qui sont majeurs) par un œdème pulmonaire lésionnel avec

exsudation dans la lumière alvéolaire de liquide plasmatique par perte de la sélectivité de la perméabilité alvéolocapillaire (à l'état normal ne passent dans l'alvéole que de petites quantités de protéines de faible poids moléculaire). Dans le SDRA, les protéines plasmatiques de la coagulation passent en grande quantité dans l'alvéole. A l'état normal, l'espace alvéolaire comporte une capacité procoagulante (facteur VII et facteur tissulaire) et surtout fibrinolytique (activateur du plasminogène) [14]. Au cours du SDRA, l'activité procoagulante est augmentée et les capacités fibrinolytiques diminuées, essentiellement en raison d'une augmen-

tation des inhibiteurs de la fibrinolyse ; il en résulte une formation accrue de dépôts de fibrine qui ne peuvent être lysés [15, 16]. Ces dépôts de fibrine, associés aux débris cellulaires résultant des nécroses de l'épithélium alvéolaire, constituent les « membranes hyalines » caractéristiques du SDRA qui tapissent les parois alvéolaires. La fibrine entrave la fonction du surfactant, augmente encore la perméabilité alvéolocapillaire, et constitue avec la fibronectine une matrice physiologique sur laquelle les fibroblastes peuvent adhérer et proliférer. A la phase exsudative de l'agression alvéolaire aiguë succède effectivement une phase de proliféra-

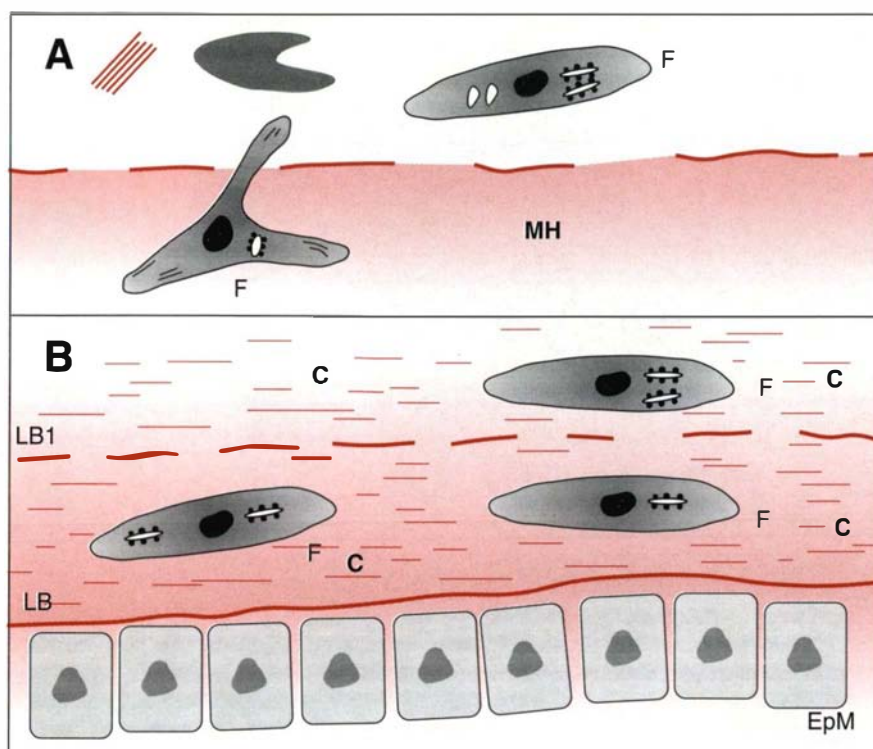


tion cellulaire fibroblastique intraluminaire [17] qui offre des analogies avec les lésions observées au cours de la pneumopathie cryptogénétique organisée. Certains patients succombent rapidement à ces lésions. Au contraire, ceux qui survivent guérissent pratiquement sans séquelles (ce qui témoigne alors d'une étonnante réversibilité du processus).

La contribution de l'exsudation endoluminaire inflammatoire aux divers types de fibrose interstitielle apparaît également importante, en particulier dans les fibroses de développement aigu. Une interprétation classique de la fibrogenèse interstitielle pulmonaire est que des mécanismes inflammatoires dans la paroi alvéolaire conduisent à l'activation et à la prolifération des fibroblastes interstitiels, responsables des dépôts de collagène. Ce processus purement interstitiel intervient sans doute, mais la contribution d'autres mécanismes a été reconnue récemment. Il s'agit tout d'abord du collapsus alvéolaire qui conduit à l'apposition permanente des parois alvéolaires [18]. Ce collapsus est dû à une insuffisance du surfactant, surtout liée à son altération fonctionnelle secondaire à l'exsudation de protéines plasmatiques et, d'autre part, à une diminution de sa synthèse en raison des altérations des pneumocytes II qui le produisent. Les membranes hyalines, en adhérant aux lames basales des alvéoles apposées, entraînent la formation de blocs dans lesquels se développe la fibrose. Un autre mécanisme participant à la fibrogenèse interstitielle est l'incorporation dans l'interstitium des exsudats endoluminaux (figure 4). Ces exsudats à type de membranes hyalines, adhérant à la lame basale épithéliale dénudée par la nécrose des cellules épithéliales, sont colonisés par des fibroblastes ; ils sont ensuite recouverts par un épithélium qui les incorpore dans l'interstitium [5].

Le degré de restauration de structures pulmonaires normales après une agression aiguë dépend pour l'essentiel de la préservation ou non d'une structure épithéliale alvéolaire minimale : lame basale et pneumocytes II encore présents et aptes à régénérer un épithélium de remplacement.

L'analyse morphologique nous indique donc les réalités structurales



**Figure 4. Contribution des exsudats endo-alvéolaires à la fibrogenèse interstitielle.** A. Une agression alvéolaire aiguë sévère a entraîné des altérations épithéliales et endothéliales majeures avec nécrose cellulaire au niveau d'une cloison alvéolaire. La lame basale alvéolaire est tapissée par une « membrane hyaline » (MH) constituée de débris cellulaires et d'un exsudat fibreux ; des fibroblastes (F) interstitiels colonisent cet exsudat. B. La membrane hyaline a été remplacée par une prolifération fibroblastique (F) et des dépôts de collagène (C). La lame basale (LB1) primitive fragmentée est maintenant incorporée dans l'interstitium fibreux ; un épithélium métablasique (EpM) recouvre l'ensemble, reposant sur une nouvelle lame basale (LB) propre. La cloison alvéolaire apparaît ainsi globalement épaissie par incorporation intramuraire de l'exsudat (fibrose interstitielle commune).

de la fibrogenèse et oriente l'analyse des mécanismes biopathologiques au niveau cellulaire et moléculaire. De nombreux médiateurs de l'inflammation et les molécules de communication intercellulaire interviennent en effet dans la fibrogenèse.

### Cytokines et fibrogenèse

L'analyse biopathologique des fibroses pulmonaires a grandement bénéficié de la technique du lavage

bronchoalvéolaire : l'injection de sérum physiologique dans un territoire pulmonaire au moyen du fibroscope bloqué dans une bronche permet, en le réaspirant, de ramener les cellules et les molécules protéiques présentes dans la lumière alvéolaire. Il est ainsi possible d'analyser la fonction de cellules impliquées dans l'inflammation pulmonaire (macrophages alvéolaires, lymphocytes, polynucléaires) et d'identifier les cytokines et autres facteurs de l'inflammation présents au niveau alvéolaire.



La fibrogenèse pulmonaire est souvent schématisée comme un phénomène articulé en deux séquences: (1) un phénomène inflammatoire chronique initiateur, l'alvéolite, au cours de laquelle l'activation des cellules effectrices conduit, d'une part, à la libération de médiateurs directs de l'inflammation, les médiateurs étant préformés ou synthétisés secondairement et, d'autre part, à la production de cytokines amplifiant le phénomène inflammatoire; (2) dans un second temps, les cytokines agissent sur la cellule cible, le fibroblaste qui produit et dépose la matrice conjonctive fibreuse (Tableau 1).

Les cytokines, polypeptides produits de manière intermittente par pratiquement toutes les cellules, interviennent dans la régulation cellulaire selon des modes d'action divers: endocrine (à distance, par voie sanguine), paracrine (d'une cellule à une cellule voisine), autocrine (d'une cellule sur elle-même). Les cytokines agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques. Certaines cytokines peuvent être associées aux parois cellulaires; d'autres, fixées à la matrice cellulaire, délivrent leur message fonctionnel local aux cellules migrant dans l'environnement matriciel.

Les différentes cytokines connues ont pratiquement toutes été impliquées dans les phénomènes inflammatoires et fibrosants pulmonaires [19]. Mais l'analyse du rôle de ces cytokines reste difficile. En effet, chaque cytokine prise individuellement est plurifonctionnelle. De plus, le rôle individuel d'une cytokine peut se trouver modifié lorsqu'il s'exerce dans le cadre du «réseau de cytokines» d'une cascade de phénomènes inflammatoires et fibrosants [20], ce qui, évidemment, est le cas au niveau pulmonaire.

Les cellules contribuant à l'inflammation pulmonaire sont nombreuses. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles interviennent à la phase précoce et aiguë, par la libération de radicaux libres du métabolisme oxydatif et des protéases contenues dans leurs granules intracytoplasmiques (collagénase par exemple). Les lymphocytes ont un rôle majeur dans certains types d'inflammation pulmonaire (par exemple dans la sarcoïdose); mais c'est au macrophage alvéolaire qu'est

généralement attribué le rôle essentiel dans l'inflammation et la stimulation de la fibrogenèse pulmonaire. Le macrophage est en effet capable de produire nombre de cytokines actives sur le fibroblaste: par exemple, au cours de la fibrose interstitielle diffuse idiopathique, il a été montré que les macrophages alvéolaires libèrent spontanément des quantités élevées d'un facteur de croissance des fibroblastes, le *platelet derived growth factor* (PDGF) [21].

Il serait fastidieux d'envisager ici chacune des cytokines qui peuvent intervenir dans l'inflammation et la fibrogenèse pulmonaire. Nous nous limiterons à quelques exemples concernant l'action du *transforming growth factor* (TGF $\beta$ ). Le TGF $\beta$ , dont il existe plusieurs isoformes, est une cytokine qui joue un rôle important dans l'embryogenèse bronchiolo-alvéolaire et la régulation des processus de réparation tissulaire [19, 20, 22]. Ses sources pulmonaires sont les macrophages, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Le TGF $\beta$  intervient dans la fibrose, à la fois en augmentant le dépôt de tissu fibreux, et en bloquant sa dégradation: il stimule la production de procollagène et de fibronectine par les fibroblastes pulmonaires et inhibe la sécrétion de collagénase par les fibroblastes. Le TGF $\beta$  est également mitogène pour les fibroblastes. L'analyse immunohistochimique a mis en évidence une production accrue de TGF $\beta$  par les cellules épithéliales et les macrophages dans les poumons humains atteints de fibrose; dans les fibroses évoluées, il est localisé de façon prédominante au niveau des cellules épithéliales bronchiolaires et alvéolaires, dans les régions sous-épithéliales ou la fibrose est intense; dans les fibroses intra-alvéolaires, le TGF $\beta$  est mis en évidence dans les macrophages alvéolaires et les pneumocytes, ainsi que dans le tissu de granulation intra-alvéolaire [23].

Dans la fibrose expérimentale induite chez l'animal par injection intratrachéale de bléomycine, il existe une production accrue de TGF $\beta$ : au septième jour, le taux total de TGF $\beta$  pulmonaire est multiplié par 30 par rapport aux témoins; le TGF $\beta$  produit est localisé pratiquement exclusivement dans les macrophages alvéo-

laires, et sécrété sous forme active à 80%; la bléomycine entraîne donc, à la fois, une production accrue de TGF $\beta$  et son activation post-translationnelle en composé actif; cette production accrue de TGF $\beta$  ne concerne que l'isoforme 1 du TGF $\beta$ , la production des isoformes 2 et 3 restant inchangée; le traitement des animaux par les corticoïdes n'altère pas la production de TGF $\beta$  [24]. Les fibroblastes pulmonaires produisent eux-mêmes du TGF $\beta$ ; en effet, loin de n'être que des cellules cibles recevant les signaux de cellules inflammatoires, les fibroblastes pulmonaires sont aussi des cellules effectrices. Les quantités de TGF $\beta$  produites en culture sont faibles à l'état basal mais, exposés à du TGF $\beta$ , les fibroblastes augmentent leur expression du gène du TGF $\beta$  et la sécrétion de la molécule; cet effet d'auto-induction pourrait favoriser l'action biologique locale du TGF, amplifiant ainsi l'activité profibrogène [25]. Le TGF $\beta$  pourrait également contribuer à la modulation phénotypique du fibroblaste, en induisant l'apparition d'actine  $\alpha$ , caractéristique du phénotype myofibroblastique [9, 26].

## Collagènes des fibroses pulmonaires

La plupart des types de collagène sont présents au niveau du poumon normal. Ils en constituent l'essentiel de la charpente sur laquelle se développent et s'organisent les structures cellulaires. Les collagènes I et III sont codistribués au niveau de l'interstitium; compte tenu de l'énorme surface des zones d'échanges (environ celle d'un court de tennis!) le collagène IV des lames basales est abondant. Les glycoprotéines de structure (fibronectine en particulier), les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes sont également représentés dans l'interstitium. Enfin, l'élastine, dont le rôle mécanique est capital dans le fonctionnement pulmonaire, se distribue en un réseau continu du hile pulmonaire à la plèvre. Toutes ces protéines matricielles sont synthétisées par les fibroblastes et, plus accessoirement, par les cellules épithéliales et endothéliales.

Dans les fibroses pulmonaires irrévér-

sibles (fibrose interstitielle diffuse idiopathique par exemple), il existe une augmentation globale du collagène pulmonaire dont le dépôt anarchique désorganise les structures d'échanges gazeux et la mécanique pulmonaire [27]. On observe alors une prédominance majeure du collagène I sur le collagène III : au cours de la fibrogenèse, les dépôts de collagène sont d'abord constitués de collagène III, puis s'équilibrent avec ceux du collagène I ; au stade terminal des fibroses pulmonaires, il y a trois à quatre fois plus de collagène I que de collagène III.

### Fibroblaste et fibrogenèse

Comme nous l'avons souligné plus haut à diverses reprises, le fibroblaste est la cellule clé des fibroses tissulaires : le modèle bien connu de cicatrisation des plaies l'a d'ailleurs montré depuis longtemps. La fibrose intra-alvéolaire de la pneumopathie organisée cryptogénétique constitue un modèle comparable où la migration et la prolifération des fibroblastes-myofibroblastes dans la lumière alvéolaire s'accompagne de dépôts fibreux.

Il est probable que le fibroblaste acquiert un comportement relativement « autonome » au cours des fibroses devenant irréversibles et, en particulier, dans les syndromes fibroprolifératifs de la fibrose pulmonaire interstitielle idiopathique ou de la fibrose pulmonaire associée à la sclérodémie systémique. Deux concepts différents peuvent rendre compte de la fibroprolifération qui caractérise ces maladies : une inflammation chronique (alvéolite) qui aboutit à la production d'une cascade de cytokines amplifiant l'inflammation et entraînant la prolifération des fibroblastes-cellules cibles et leur stimulation pour produire des quantités accrues de collagène [28] ; mais le processus fibrosant peut également résulter d'une activation directe du fibroblaste, d'origine virale par exemple, déclenchant de manière non contrôlée des programmes géniques « fibrosants » du fibroblaste. Ainsi, une étude a montré que les cellules mésenchymateuses pulmonaires de patients décédés de SDRA proliféraient en l'absence de facteurs

Tableau I  
ACTION DE QUELQUES CYTOKINES SUR LE FIBROBLASTE [19, 20]

	Chimiotactisme	Prolifération	Production de collagène
<i>Platelet derived growth factor</i> (PDGF)	+	+	+
<i>Tumor necrosis factor</i> (TNF)	+	+	+/-
<i>Transforming growth factor β</i> (TGF β)	+/-	+	+
<i>Insulin growth factor-I</i> (IGF-I)		+	+
Interleukine (IL)-1+TNF		-	-
Interféron (IFN)γ+TNF		-	-

Toutes ces cytokines sont produites par les macrophages, mais également par les fibroblastes eux-mêmes (+ : stimulation ; - : inhibition). Les cytokines sont plurifonctionnelles. L'effet d'une cytokine peut dépendre du stade de maturation ou d'activation de la cellule cible, de sa concentration et de ses interactions avec d'autres cytokines du microenvironnement. Par exemple, le TNF en présence d'IL-1 ou d'IFN-γ inhibe la prolifération des fibroblastes et la production de collagène, alors qu'isolément, il stimule ces deux fonctions. L'auto-induction de TGFβ par les fibroblastes exposés au TGFβ amplifie la cascade des cytokines pro-fibrosantes.

de croissance, contrairement à celles des sujets normaux [29]. Il a été montré également que les fibroblastes de patients atteints de fibrose pulmonaire comportent des populations hétérogènes, qui diffèrent notamment dans leur capacité de proliférer selon les conditions de culture, leur expression de protéines matricielles ou de médiateurs (collagénase par exemple) [30].

Parmi les actions possibles du fibroblaste au cours des fibroses, il ne faut pas méconnaître un rôle mécanique rétractile dû aux filaments contractiles des myofibroblastes, ce qui peut aggraver le collapsus alvéolaire et la rétraction pulmonaire. Au niveau cutané, ce rôle mécanique est bien connu et favorable : il rapproche les berges de la plaie, permettant lors de la disparition du tissu fibrocellulaire de granulation la restitution *ad integrum* de la peau. De plus, la mise en tension des fibroblastes déclenche leur prolifération, par la libération de facteurs de croissance autocrines [31].

Si l'on connaît finalement beaucoup de choses sur la vie du fibroblaste, on peut s'étonner du petit nombre de travaux concernant sa mort ! Pour-

tant, il est logique de penser que dans les fibroses « réversibles » où le tissu de granulation disparaît en quelques jours, il faut bien que collagène et fibroblastes disparaissent. Il a été montré récemment que le liquide de lavage broncho-alvéolaire des patients en phase de réparation d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte contient des peptides entraînant en culture l'apoptose de cellules endothéliales, et la mort de fibroblastes selon un processus apparemment distinct de la nécrose et de l'apoptose typique [32]. Les proto-oncogènes *c-myc* et *bcl-2* pourraient intervenir dans la régulation de l'apoptose au cours des processus de réparation pulmonaire [32-34]. L'expression de *c-myc* peut entraîner la mitose ou l'apoptose cellulaire, selon la présence ou non d'autres stimuli ; *bcl-2*, quant à lui, peut supprimer la mort cellulaire. A coup sûr, la meilleure connaissance des signaux de mort cellulaire du fibroblaste devrait permettre de progresser dans celle des syndromes fibroprolifératifs et, peut-être, de leur thérapeutique. Si le fibroblaste apparaît clairement comme la cellule principale impliquée dans la production de la matri-



ce fibreuse, il est possible que d'autres types cellulaires interviennent dans certaines circonstances. Une étude récente a ainsi attiré l'attention sur le pneumocyte II [35], en montrant qu'une lignée cellulaire de pneumocytes II de rat immortalisée par un oncogène viral pouvait produire de grandes quantités de collagène de type I avec une prédominance de trimères  $\alpha$  (I), alors que, normalement, les pneumocytes II n'en produisent pas ou guère. Les pneumocytes ainsi immortalisés gardent certains caractères des cellules épithéliales (jonctions cellulaires et cytokératine) mais, de plus, expriment la vimentine caractéristique des cellules mésenchymateuses. Cette étude suggère que l'activation virale des gènes du collagène I dans les cellules épithéliales pourrait contribuer à la fibrose pulmonaire. Elle fournit également un argument indirect pour une étiologie virale de certaines fibroses « idiopathiques ».

### **Perspectives thérapeutiques nouvelles**

L'explosion récente des connaissances biopathologiques suscite évidemment l'espoir qu'elles débouchent sur des applications thérapeutiques dans les fibroses pulmonaires humaines. La seule thérapeutique actuellement efficace est représentée par les corticoïdes, actifs sur les phénomènes inflammatoires et la fibrose « jeune » le tissu de granulation intra-alvéolaire ; mais ils sont inefficaces sur les fibroses chroniques évoluées, et aucune thérapeutique active n'est disponible pour l'instant. C'est pourquoi certaines pistes expérimentales suscitent beaucoup d'intérêt. Par exemple, l'injection intraveineuse d'anticorps anti-TGF $\beta$  diminue de manière nette l'accumulation de collagène pulmonaire induite par la bléomycine intratrachéale de la souris [36]. Des résultats comparables sont observés avec des anticorps anti-*tumor necrosis factor* (TNF) et antirécepteurs du TNF, ces derniers s'avérant actifs même sur les fibroses établies [37]. Ces exemples, qui confirment le rôle de ces cytokines dans la fibrogenèse pulmonaire expérimentale, représentent évidemment des voies de recherche thérapeutique séduisantes en pathologie

humaine. Une approche analogue fait s'intéresser aux molécules qui permettent l'adhérence des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire. Les différentes familles de molécules d'adhérence sont représentées au niveau pulmonaire, et leur rôle dans les phénomènes inflammatoires pulmonaires semble important [38]. Des anticorps dirigés contre des intégrines présentes sur les leucocytes et les plaquettes (anticorps anti-CD 11a et anticorps anti-CD 11b) s'opposent efficacement à la fibrose induite par la bléomycine chez la souris, ouvrant également une perspective thérapeutique [39]. Évidemment, toutes les voies de la thérapie génique et des oligonucléotides antisens peuvent trouver des applications identiques de modulation du programme de la fibrogenèse, pour autant qu'il soit suffisamment décrypté. Les cibles théoriques d'intervention thérapeutique sont donc multiples. Néanmoins, la complexité et la multiplicité des phénomènes en cause laissent peu d'espoir proche que le contrôle d'une seule molécule, cytokine ou autre, puisse empêcher la survenue de la fibrose ou entraîner sa résorption. En outre, la fibrose étant avant tout un aspect des processus de réparation tissulaire, l'interruption chronique de ces processus représente un risque iatrogénique certain. Les problèmes thérapeutiques des fibroses pulmonaires sont loin d'être réglés, mais les pistes pour les résoudre sont maintenant réellement sérieuses ■

### **Summary**

#### **Aspects of the pathobiology of pulmonary fibrosis**

Pulmonary fibrosis is characterized by alveolar and/or bronchiolar inflammation, mesenchymal cell proliferation, and increased production of collagen resulting in fibrous deposits impairing the gas exchange function of the lung. Intra-alveolar fibrosis is a model of pulmonary fibrogenesis recently revisited in which alveolar epithelial damage is followed by leakage of coagulation factors into the alveolar lumen. Intra-alveolar clotting and further inflammatory cell infiltration attract interstitial fibroblasts that migrate through gaps in the epithelial basal lamina, proliferate, acquire a modified myofibroblastic phenotype, and deposit collagen. Intra-alveolar buds, consisting of myofibroblasts and collagen bundles, may either resolve or incorporate within the alveolar interstitium, thus contributing to interstitial fibrosis. The precise mechanisms leading to collagen proteolysis, fibroblast proliferation arrest and cell death are not precisely known. Fibroblast activation and proliferation may be triggered by the numerous cytokines implicated in the inflammatory network; they are produced by many pulmonary cells, and especially by macrophages. Transforming growth factor- $\beta$  seems to play a key role in the fibrosing process. However, a direct activation of fibroblasts may occur in fibroproliferative pulmonary disorders. Pulmonary fibrosis may reverse in its early stage, but no therapy is presently available for dense, end stage fibrosis. Therapeutic perspectives resulting from a better knowledge of cytokine pathogenetic role and molecular gene biology could improve the care of patients suffering from pulmonary fibrosing disorders.

### **TIRÉS À PART**

J.F. Cordier.