De la fibrogenèse à la fibrose : mécanismes physiopathologiques et présentations cliniques

A.T.J. Maria, C. Bourgier, C. Martinaud, R. Borie, P. Rozier, S. Rivière, B. Crestani, P. Guilpain

▶ **To cite this version:**

A.T.J. Maria, C. Bourgier, C. Martinaud, R. Borie, P. Rozier, et al.. De la fibrogenèse à la fibrose : mécanismes physiopathologiques et présentations cliniques. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.325 - 329. 10.1016/j.revmed.2020.01.002 . hal-03490432

HAL Id: hal-03490432
https://hal.science/hal-03490432

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320300370
Manuscript_c75eb9137ca0375e15af9a51e3d4ac32

De la fibrogénèse à la fibrose : mécanismes physiopathologiques et présentations cliniques

From fibrogenesis towards fibrosis: pathophysiological mechanisms and clinical presentations

A. Maria [1, 2, 3], C. Bourgier [4, 5], C. Martinaud [6], R. Borie [7, 8, 9], P. Rozier [1, 2, 3], S. Rivière [1], B. Crestani [7, 8, 9], P. Guilpain [1, 2, 3]

1- Service de médecine interne, maladies multi-organiques de l'adulte, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

2- Faculté de médecine, Université de Montpellier, 2, rue de l'École-de-Médecine, 34060 Montpellier cedex 2, France

3- INSERM U1183, IRMB, Univ Montpellier, INSERM, CHU Montpellier, Montpellier, France

4- Département de Radiothérapie, ICM-Val d'Aurelle, Montpellier, France

5- INSERM U1194, IRCM, Montpellier, France

6- Unité de Médicaments de Thérapie Innovante, Centre de Transfusion Sanguine des Armées, 1 rue du lieutenant Batany, 92140 Clamart

7- APHP, Hôpital Bichat, Service de Pneumologie A, Centre de référence des maladies pulmonaires rares, DHU Fire, Paris, France;

8- INSERM U1152, Paris, France;

9- Université Paris Diderot

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

***Correspondance :** Pr Philippe Guilpain, Service de médecine interne, maladies multi-organiques de l'adulte, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

Tel : 04.67.33.73.32

e-mail : p-guilpain@chu-montpellier.fr

Résumé

La fibrose est un processus universel et ubiquitaire associé à la cicatrisation tissulaire. La perte de l'homéostasie tissulaire résultant de dérégulations d'acteurs cellulaires multiples, sous l'effet d'environnements cytokiniques et pro-oxydants particuliers peut conduire à une fibrose tissulaire extensive, à l'origine de dysfonctions d'organes et d'une importante morbi-mortalité. Cette situation est fréquente en médecine interne, la fibrose étant associée à la plupart des insuffisances d'organes (cardiaque, rénale, hépatique,…), mais aussi au cancer, avec lequel elle semble partager des bases physiopathologiques. Enfin, elle est retrouvée dans de multiples maladies systémiques auto-immunes telles que les connectivites (sclérodermie en tête), les vascularites, les granulomatoses, les histiocytoses, la maladie associée aux IgG4. Bien que le processus conduisant à la fibrose tissulaire soit réputé en partie irréversible, des nouvelles approches pharmacologiques ou de thérapies cellulaires amènent des espoirs dans le domaine des pathologies fibrosantes.

Mots clés : fibrose, fibrogénèse, sclérodermie, stress oxydant, radiothérapie

Abstract

Fibrogenesis is a universal and ubiquitous process associated with tissue healing. The impairment of tissue homeostasis resulting from the deregulation of numerous cellular actors, under the effect of specific cytokine and pro-oxidative environments can lead to extensive tissue fibrosis, organ dysfunction and significant morbidity and mortality. This situation is frequent in internal medicine, since fibrosis is associated with most organ insufficiencies (i.e. cardiac, renal, or hepatic chronic failures), but also with cancer, a condition with common pathophysiological mechanisms. Finally, fibrosis is a hallmark of numerous systemic autoimmune diseases such as connective tissue disorders (in particular systemic sclerosis),

vasculitides, granulomatoses, histiocytoses, and IgG4-associated disease. Although the process leading to tissue fibrosis may be in part irreversible, new pharmacological approaches or cell therapies bring hope in the field of fibrotic conditions.

Keywords: fibrosis, fibrogenesis, scleroderma, oxidative stress, radiotherapy

1. Introduction

La fibrose est un processus cicatriciel que l'on retrouve dans l'évolution de la plupart des maladies systémiques, qu'elles soient inflammatoires ou non. La fibrose revêt un caractère « universel » dans les maladies, car elle est en mesure de toucher chaque organe de chaque appareil ou système. La fibrogénèse emprunte des mécanismes cellulaires et moléculaires, eux-mêmes « universels », et conduit au dysfonctionnement de l'organe en question, conduisant à une morbi-mortalité très importante, mais difficilement quantifiable. La fibrose a la réputation d'être irréversible et incurable. Toutefois, un certain nombre d'éléments de la littérature montre que, sous certaines conditions, la fibrose peut s'améliorer. Nous présenterons ici quelques-unes des situations cliniques de médecine interne où la fibrose peut être rencontrée, puis nous aborderons les liens entre fibrose et cancer, le processus dynamique de la fibrogénèse et enfin les nouvelles thérapeutiques de la fibrose.

2. La fibrose dans le champ de la Médecine Interne

Dans le champ de la médecine interne, l'évocation du terme « fibrose » nous renvoie de manière réflexe à un certain nombre de maladies dysimmunitaires. Les progrès ont été considérables dans la caractérisation clinique, nosologique et physiopathologique de ces maladies dans les deux dernières décennies. Bien sûr, la sclérodermie systémique est emblématique pour la composante fibrotique de sa physiopathologie, celle-ci faisant aussi intervenir des mécanismes microcirculatoires et dysimmunitaires. Parmi les avancées les plus spectaculaires dans cette maladie, citons la démonstration scientifique de ses liens avec le cancer (notamment chez les patients présentant des anticorps anti-RNApolymérase III ou anti-RNPC3 circulants) [1,2]. L'interniste est également confronté à des maladies fibrosantes pulmonaires, en particulier dans le contexte de maladies de système (connectivites, sarcoïdose, histiocytoses, maladie à IgG4). Les pneumopathies interstitielles ont fait l'objet de progrès nosologiques majeurs, avec

l'identification – entre autres – des formes de fibrose pulmonaire idiopathique, et de pneumopathie interstitielle non spécifique (non specific interstitial pneumonia : NSIP), progrès rendus possibles par la confrontation anatomo-clinique et radiologique. L'actualité des fibroses pulmonaires est désormais marquée par le développement de nouveaux traitements pharmacologiques (pirfenidone, nindetanib,…), qui constituent des avancées indéniables, mais hélas encore insuffisantes [3].

L'interniste se doit aussi d'être performant dans des situations diagnostiques difficiles comme les fibroses rétropéritonéales et doit être en mesure de distinguer les formes dites idiopathiques des formes associées à des maladies de système, comme la maladie d'Erdheim-Chester, ou les maladies associées aux IgG4. Dans ce domaine, de nouvelles entités ont émergé et de nouveaux concepts sont apparus : identification des mutations de BRAF et traitements ciblés dans la maladie d'Erdheim-Chester [4], démembrement récent du spectre des maladies associées aux IgG4 en quatre sous-ensembles cliniques : formes bilio-pancréatiques, rétropéritonéales avec aortite, cervicocéphaliques localisées et syndrome de Mikulicz classique avec atteinte systémique [5]. Au cours de la maladie associée aux IgG4, la fibrose – volontiers inflammatoire – est une caractéristique classique et essentielle de la maladie, et très évocatrice lorsqu'elle est de présentation « storiforme ». Elle constitue aussi un des critères diagnostiques japonais [6], critères certes discutables mais encore utile en attendant d'avoir à disposition les critères américano-européens de l'ACR/EULAR.

Ainsi, un grand nombre de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires peuvent s'accompagner de lésions de fibrose. Citons, enfin, le cas particulier des vascularites associées aux ANCA au cours desquelles les lésions de fibrose sont principalement associées aux anticorps anti-myéloperoxydase (MPO), possiblement liées au stress oxydant généré par la MPO (acide hypochloreux : HOCl) et associées à des caractéristiques cliniques spécifiques :

pneumopathies interstitielles [7], lésions rénales plus chroniques et fibreuses que celles observées avec les anticorps anti-protéinase 3 (PR3) [8].

Cette liste est loin d'être exhaustive. Dans son exercice polyvalent, l'interniste rencontre également – et avec une fréquence insoupçonnée – des problématiques cliniques liées à la fibrose. Il ne s'agit alors plus de maladies rares – auto-immunes et/ou inflammatoires–, mais bien de situations ou de maladies « fréquentes », parfois systémiques, au cours desquelles la lésion fibreuse contribue à des complications, souvent mortelles. La liste est longue [9] : (i) la fibrose cardiaque contribue à l'insuffisance cardiaque, à la dysfonction diastolique, aux phénomènes arythmiques ; (ii) la résultante de la fibrogénèse hépatique est bien sûr la cirrhose et ses complications principales (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) ; (iii) la fibrose rénale conduit aussi à des complications spécifiques, dépendantes notamment de la structure anatomique impliquée (glomérule, tubule, interstitium, secteur vasculaire) : hypertension artérielle, troubles hydro-électrolytiques, anémie) ; (iv) la fibrose pancréatique est capable d'entrainer un diabète, une insuffisance pancréatique exocrine, voire de faire le lit d'un cancer ; (v) l'association possible entre fibrose, inflammation chronique et cancer est largement décrite dans la littérature et doit être gardée à l'esprit (cf ci-dessous); (vi) certains traitements pharmacologiques (bléomycine) ou non-pharmacologiques (comme la radiothérapie), voire certaines substances utilisées dans le soin (comme le gadolinium, potentiellement inducteur de fibrose néphrogénique systémique) peuvent également être responsables de fibrose. Gardons aussi à l'esprit que de nombreux facteurs environnementaux (en particulier la silice mais aussi les solvants organiques, les émanations de soudure, les pesticides) sont aussi impliqués ou suspectés dans le développement de la fibrose.

3. Liens entre cancer et fibrose

Les rapports entre cancer et fibrose peuvent ainsi être très étroits, comme l'illustre par exemple le sur-risque de développer un cancer du poumon en cas de fibrose pulmonaire sous-jacente. Selon une conception déjà ancienne, l'inflammation chronique favoriserait en fait le développement du cancer. Au cours de la sclérodermie systémique, le risque relatif de cancer (en particulier mammaire ou gynécologique) observé chez les patients porteurs d'anticorps anti-RNApolymérase III ou anti-RNPC3 circulants est quant à lui d'environ 4,5 [2]. L'auto-immunité dans la sclérodermie pourrait en fait être déclenchée par la mutation de l'antigène dans les cellules tumorales (mutations somatiques avec perte d'hétérozygotie dans le gène de la RNApolymérase III) et s'accompagnerait d'une cascade pro-fibrosante [1].

De manière surprenante, fibrogénèse et oncogénèse présentent des mécanismes en communs, comme le suggèrent de nombreuses données de la littérature obtenues au cours des pneumopathies interstitielles fibrosantes et de la sclérodermie systémique [10] : raccourcissement des télomères (avec activité télomérase déficiente), altérations épigénétiques à type d'anomalies de la méthylation (notamment, hypométhylation de l'ADN), modifications des histones (via les histones acétyltransférases et les sirtuines), implications de nombreux microARN (miR-21, miR-29), voies communes de transduction de signaux avec implication de protéines oncogènes (telles que Ras, janus kinase (jak), c-myc, bcl-2, myd88, PARP), de voies de signalisation (telles que PI3K / Akt, voie Wnt / béta-caténine), et enfin rôle de la cavéoline-1. Cette liste impressionnante illustre aussi une partie des progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes et cascades moléculaires et cellulaires qui conduisent à la fibrose à partir d'une agression tissulaire.

4. La fibrogénèse, un processus dynamique potentiellement réversible

La fibrogénèse est classiquement caractérisée par quatre phases principales [11]. La première est une lésion tissulaire primaire, qui entraine l'activation des cellules effectrices (deuxième

phase), puis une production de matrice extracellulaire (troisième phase). Au cours de la quatrième phase, le dépôt dynamique de la matrice extracellulaire et sa résorption insuffisante concourent à la progression de la fibrose et finalement à la défaillance finale d'un organe (par une contraction tissulaire pathologique entraînant une déformation physique des organes, et de leurs structures fonctionnelles). Dans ce processus dynamique, les deuxièmes, troisièmes et quatrièmes phases se chevauchent et font intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires. Les populations cellulaires impliquées sont nombreuses : cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes T), cellules épithéliales, cellules endothéliales et cellules effectrices. Parmi ces dernières, des fibroblastes, des myofibroblastes, mais aussi des cellules stromales mésenchymateuses, des péricytes, des fibrocytes et des cellules dérivées des épithéliums (correspondant à un phénomène appelé « transition épithélio-mésenchymateuse ») jouent des rôles essentiels. Au niveau moléculaire, de nombreux médiateurs interviennent : bien évidemment le transforming growth factor (TGF-béta), mais aussi le connective-tissue growth factor (CTGF), le platelet-derived growth factor (PDGF), et des peptides vasoactifs comme l'angiotensine II et l'endotheline-1. Les différents rôles de ces acteurs physiopathologiques sont illustrés dans le modèle de la fibrose radio-induite, qui est détaillé ci-dessous.

Ainsi, la fibrogénèse est un processus dynamique où l'importance de la fibrose va dépendre à la fois de la résorption de la matrice extracellulaire (sous l'action notamment des métalloprotéinases à activité collagénase) et de l'activité et de la survie des cellules effectrices [11]. Le degré de plasticité de chaque organe est variable et influence les conséquences fonctionnelles de la fibrose. En outre, des facteurs génétiques récemment identifiés interviennent aussi : par exemple, des gènes de téloméropathies, comme le gène *TERT* codant pour la *telomerase reverse transcriptase*, dont des mutations pathogènes peuvent être impliqués dans la fibrose pulmonaire [12]; ou le gène *MUC5B*, codant une mucine, dont un polymorphisme est associé à une augmentation du risque de pneumopathies interstitielles [13],

y compris celles associées à la polyarthrite rhumatoïde [14]. Plus largement, ce sont les nombreuses voies de signalisation cellulaire, facteurs génétiques et modifications épigénétiques mentionnées plus haut (celles qu'ont en commun fibrogénèse et oncogénèse) qui participent activement à la fibrogénèse [10].

Contrairement à l'idée reçue selon laquelle le tissu cicatriciel serait permanent, la fibrose organique constituée n'est pas irréversible : elle fait preuve d'un certain degré de plasticité et peut même dans certains cas régresser, par élimination de cellules effectrices, par modification de l'équilibre entre synthèse et dégradation de la matrice et par disparition de l'agression tissulaire. Les exemples les plus classiques sont les cicatrices hypertrophiques, l'amélioration des lésions de fibrose liées aux hépatites virales après traitement de celles-ci [15], et l'amélioration des lésions de néphropathie diabétique après transplantation pancréatique [16].

Ainsi, l'existence de facteurs d'agression tissulaire est essentielle dans la fibrogénèse, et leur disparition est fondamentale pour la régression de la fibrose. Le modèle de sclérodermie systémique induite par l'HOCl (HOCL-SSc) est né de l'idée qu'une agression locale par stress oxydant pourrait conduire à une maladie systémique, avec la production d'auto-anticorps par modification d'antigènes sous l'effet de l'oxydation [17]. Cette hypothèse a été testée en exposant des souris à des solutions contenant des molécules capables d'induire un stress oxydant. Différentes substances ont été injectées pendant 6 semaines par voie intra-dermique à des souris. Chez les souris traitées avec des péroxynitrites, une fibrose cutanée a été observée ainsi que la présence d'anticorps anti-centromères mimant ainsi une sclérodermie cutanée limitée. Chez les animaux traités par de l'acide hypochloreux (HOCl) ou des radicaux hydroxyl, une fibrose cutanée, pulmonaire et une atteinte vasculaire rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-topoisomérase 1 ont été observés, ce qui correspondait à un tableau de sclérodermie cutanée diffuse. Dans le modèle HOCL-SSc [18] , nous avons récemment montré que les injections d'HOCl induisent la fibrose en deux étapes : a) une « phase inflammatoire

précoce », caractérisée à J21 par des infiltrats hautement prolifératifs de myofibroblastes, de lymphocytes T et de macrophages ; b) une phase de « fibrose matricielle établie », caractérisée à J42 par une inflammation moindre, mais par un dépôt massif de collagène. Après l'arrêt de l'exposition à l'HOCl, survient une troisième phase de « remodelage tissulaire spontané », caractérisée par un recul partiel de la fibrose, dû à un meilleur équilibre entre métalloprotéases et leurs inhibiteurs (balance MMP1 / TIMP1). Ces résultats montrent que l'arrêt de l'agression tissulaire est fondamental pour permettre un remodelage suffisamment efficace et une amélioration de la fibrose.

5. Modèle de la fibrose radio-induite

La fibrose radio-induite est une autre situation illustrant parfaitement les étapes de la fibrogénèse, en termes de physiopathologie, de mode d'installation et de conséquences cliniques. En préambule, rappelons que les effets indésirables de la radiothérapie externe sont bien connus et peuvent être de deux types : les toxicités aiguës (qui surviennent en cours de radiothérapie et dans les 3 mois qui suivent la dernière séance de radiothérapie), et les toxicités tardives (au-delà de 6 mois). En phase aiguë, le processus cicatriciel peut être partiellement assimilé au processus de cicatrisation post-traumatique. Cependant, il existe quelques spécificités intrinsèques dues à la nature des lésions induites par les rayonnements ionisants : en particulier, la production de radicaux libres radio-induits qui, à leur tour, vont générer des lésions de l'ADN (tumoral et des tissus sains) ; l'activation des médiateurs de la coagulation et modification des cellules endothéliales ; l'inflammation s'accompagnant d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une vasodilatation ; des lésions des cellules épithéliales et une perte de la fonction de barrière des cellules de la membrane basale. L'ensemble de ces processus conduit à une inflammation majorée associée à un retard de la ré-épithélialisation. La sévérité

des complications aiguës est dépendante de la dose délivrée selon une courbe sigmoïde dose-effet.

A ce jour, aucun lien n'a été établi à ce jour entre la toxicité aiguë et la toxicité tardive. Les complications tardives radio-induites sont principalement caractérisées par la présence d'une fibrose. Depuis de nombreuses décennies, différentes hypothèses ont été émises afin d'expliquer l'origine et le maintien de la fibrose radio-induite : origine strictement vasculaire [19] dans les années 1960, origine stromale dans les années 1980 et origine épithéliale dans les années 2000 [20]. Depuis, la caractérisation des mécanismes tissulaires cellulaires et moléculaires impliqués dans la genèse et le maintien de la toxicité radio-induite montrent clairement que cette compartimentation est dépassée et que la genèse des complications est un processus cicatriciel complexe impliquant l'ensemble des compartiments cellulaires de manière coordonnée. Le modèle de la fibrose radio-induite illustre les différents acteurs cellulaires et leur implication dans la fibrogénèse. Des données très intéressantes concernent notamment les cellules mésenchymateuses, le compartiment vasculaire, et les cellules épithéliales.

5.1.Cellules mésenchymateuses

Le compartiment mésenchymateux tient un rôle essentiel dans le maintien de la fibrose par une activation chronique des myofibroblastes, acteurs cellulaires principaux de la fibrose radio-induite, et une synthèse accrue de matrice extracellulaire [21]. En radiobiologie, la fibrose cutanée est le modèle physiopathologique le plus étudié. Brièvement, les fibroblastes du tissu de granulation, de phénotype non contractile et non sécrétoire, vont en présence de tensions mécaniques acquérir le phénotype de proto-fibroblastes (constitués de fibres de stress exprimant de l'actine cytoplasmique), puis se transdifférencier en myofibroblastes différenciés notamment par la persistance des tensions mécaniques, ou par accumulation de TGF-béta1 [22]. Ces myofibroblastes vont alors jouer un rôle clé dans la genèse et le maintien de la fibrose radio-

induite, de par leur phénotype à la fois contractile et sécrétoire (synthèse de collagène de type I et III, de fibronectine).

5.2.Compartiment vasculaire

Les lésions vasculaires sont un des plus anciens postulats expliquant les lésions radio-induites et jouent un rôle prépondérant dans les complications tardives de la radiothérapie par augmentation de la perméabilité vasculaire des protéines, telles que l'albumine et le fibrinogène, responsable d'un dépôt de fibrine extracellulaire, conduisant à la fibrogénèse. Par ailleurs, l'interaction des espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) avec le compartiment endothélial peut être impliquée dans la constitution de toxicité radio-induite en entraînant (i) une modification phénotypique des cellules endothéliales (apparition de molécules d'adhésion et inactivation de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales), (ii) une activation des médiateurs pro-inflammatoires, (iii) une production accrue de thrombine. Ce déséquilibre thrombine/thrombomoduline favorise la production de TGF-béta1 et une prolifération accrue de cellules musculaires lisses. Ces modifications aboutissent à l'activation accrue du système de la coagulation (environnement pro-coagulant) et d'un endothélium discontinu, responsable de la formation de microthrombi, puis d'occlusion vasculaire et d'extravasation des leucocytes et des cellules inflammatoires au sein du stroma.

5.3.Cellules épithéliales

La réponse du compartiment épithélial aux rayonnements ionisants est décrite selon la « théorie de la cellule cible » inhérente aux caractéristiques radiobiologiques des cellules lésées « cellules cibles » : c'est à dire, radiosensibilité intrinsèque, capacité de réparation de l'ADN, et taux de prolifération. Selon cette théorie, les complications tardives seraient dues à des effets précoces radio-induits sévères, « consequential late effect » [20] soit la conséquence des effets des

rayonnements ionisants sur les tissus à fort taux de renouvellement cellulaire (épithélium, moelle osseuse, microvascularisation). Ainsi, les effets aigus sont la conséquence de la mort radio-induite des cellules différenciées, non remplacées par les cellules provenant du compartiment progéniteur détruit ou altéré par l'irradiation. Quant aux effets tardifs, ils résulteraient de l'interaction des rayonnements ionisants avec les tissus à faible taux de renouvellement cellulaire (tissu conjonctif, cellules du mésenchyme majoritairement quiescentes), où l'expression des dommages apparaîtrait lorsque les cellules entreront de nouveau en mitose.

Au-delà des acteurs cellulaires, de nombreuses voies de signalisation sont impliquées dans la genèse et le maintien de la fibrose radio-induite. La voie canonique reste la voie TGF-béta1/Smad. Toutefois, d'autres voies de signalisation sont également impliquées telles que la voie Rho/CTGF/matrice extracellulaire, la voie PDGF/PDGFR, ainsi que les voies de signalisation IGF/IGF1R, EGF/EGFR, TNF-alpha et FGF-2. Ces différentes données physiopathologiques démontrent la complexité de la fibrogénèse et font de la fibrose radio-induite un modèle de recherche pertinent, que l'interniste ne doit pas méconnaître.

6. Des déceptions et de nouveaux espoirs thérapeutiques

De nombreux traitements pharmacologiques ont été essayées dans des situations de fibrose. Dans le domaine de la sclérodermie systémique, aucun des traitements historiquement testés n'a permis de contrôler authentiquement la maladie. Dans les fibroses pulmonaires, la N-acétylcystéine (NAC), agent anti-oxydant, a suscité d'immenses attentes et l'association de cette molécule avec la prednisone et l'azathioprine a été considérée comme le traitement de référence de la fibrose pulmonaire idiopathique jusqu'en 2011. Cependant, une surmortalité a été observée chez les patients traités par cette trithérapie [23], réduisant à néant les promesses de la NAC, même s'il n'est pas exclu qu'un sous-groupe de patients (qui reste à définir) puisse

en bénéficier. De nouveaux espoirs thérapeutiques ont été suscités par l'arrivée de la pirfenidone et du nintedanib [3]. Toutefois, aucun traitement anti-fibrotique ne permet actuellement une régression de la fibrose, et seul un ralentissement de la progression de la maladie peut être espéré.

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la fibrose suscite l'espoir de pouvoir traiter un jour la fibrose, que celle-ci soit impliquée dans des maladies systémiques ou qu'elle soit la conséquence de traitements, notamment la radiothérapie. Dans ce dernier cas de figure, des stratégies anti-fibrosantes seraient très utiles pour permettre d'augmenter l'index thérapeutique de la radiothérapie [24,25]. Ainsi, dans le domaine de la fibrose radio-induite comme dans celui des autres fibroses, différentes stratégies peuvent être élaborées : i) inhibition de la déplétion et mort cellulaire radio-induite en phase aiguë (ex : stratégie anti-apoptotique, etc…) ; ii) modification de l'équilibre redox (ex : chélateurs des espèces radicalaires de l'oxygène, etc…) [26]; iii) inhibition des voies de signalisation impliquées dans l'inflammation et/ ou dans les processus fibrogéniques radio-induits (ex : stratégie anti-TGF béta1 ; anti-TNF, statines,…) [27].

7. Conclusion

La fibrose est ainsi une situation fréquemment rencontrée par l'interniste, soit au cours de maladies inflammatoires et/ou dysimmunitaires, soit au cours de maladies très fréquentes. Sa potentielle réversibilité va à l'encontre de l'idée générale selon laquelle il s'agit d'une lésion définitive, permanente et elle doit inspirer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'arrêt de l'agression tissulaire à l'origine de la fibrose semble être un élément essentiel à cette réversibilité. De nouveaux traitements sont apparus dans la dernière décennie : les traitements pharmacologiques ont montré une efficacité réelle, mais toutefois limitée, conduisant à la recherche de nouvelles cibles ; les thérapies cellulaires suscitent d'importants espoirs pour les

patients, mais leur efficacité reste à démontrer dans les essais cliniques. Malgré les progrès réalisés, nous devons encore attendre et espérer l'arrivée de traitements pleinement efficaces et scientifiquement validés.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

1. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. Science 2014;343:152–7.

2. Shah AA, Xu G, Rosen A, Hummers LK, Wigley FM, Elledge SJ, et al. Brief report: Anti-RNPC-3 antibodies as a marker of cancer-associated scleroderma. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2017;69:1306–12.

3. Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. Eur Respir Rev 2018;27: 180074.

4. Haroche J, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Hervier B, Charlotte F, Drier A, et al. Maladie d'Erdheim-Chester. Rev Med Interne 2014;35:715–22.

5. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 2019;78:406–12.

6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22:21–30.

7. Guilpain P, Chéreau C, Goulvestre C, Servettaz A, Montani D, Tamas N, et al. The

oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. Eur Respir J 2011;37:1503–13.

8. Hilhorst M, Maria AT, Kavian N, Batteux F, Borderie D, Le Quellec A, et al. Impact of MPO-ANCA-mediated oxidative imbalance on renal vasculitis. Am J Physiol Renal Physiol 2018;315:F1769–76.

9. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. N Engl J Med 2015;372:1138–49.

10. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourgier C, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: role of the immune system and other contributors. Front Immunol 2018;9:3112.

11. Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. Am J Physiol, Cell Physiol 2013;304:C216-225.

12. Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. Curr Opin Pulm Med 2018;24:269–80.

13. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2013;368:2192–200.

14. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2018;379:2209–19.

15. Hui CK, Leung N, Shek TWH, Yao H, Lee WK, Lai JY, et al. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. Hepatology 2007;46:690–8.

16. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998;339:69–75.

17. Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, Nicco C, Guilpain P, Chéreau C, et al. Selective oxidation of DNA topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse. J Immunol 2009;182:5855–64.

18. Maria ATJ, Toupet K, Maumus M, Rozier P, Vozenin MC, Le Quellec A, et al. Fibrosis Development in HOCl-Induced Systemic Sclerosis: a multistage process hampered by mesenchymal stem cells. Front Immunol 2018;9:2571.

19. Rubin P, Casarett G, Grise JW. The vascular pathophysiology of an irradiated graft. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1960;83:1097–104.

20. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol 2001;61:223–31.

21. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141:1985–94.

22. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol 2002;3:349–63.

23. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968–77.

24. Montay-Gruel P, Meziani L, Yakkala C, Vozenin MC. Expanding the therapeutic index of radiation therapy by normal tissue protection. Br J Radiol 2018;20180008.

25. Bourgier C, Levy A, Vozenin MC, Deutsch E. Pharmacological strategies to spare normal tissues from radiation damage: useless or overlooked therapeutics? Cancer Metastasis Rev 2012;31:699–712.

26. Yahyapour R, Motevaseli E, Rezaeyan A, Abdollahi H, Farhood B, Cheki M, et al. Reduction-oxidation (redox) system in radiation-induced normal tissue injury: molecular mechanisms and implications in radiation therapeutics. Clin Transl Oncol 2018;20:975–88.

27. Ding NH, Li JJ, Sun LQ. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. Curr Drug Targets 2013;14:1347–56.