

Séance thématique : « Mécanisme de la fibrose d'organe »

PRÉSENTATION

Pourquoi une séance sur la « la fibrose d'organes » ?

Raymond ARDAILLOU *

La fibrose est une lésion non spécifique d'un organe donné, caractérisée par le développement de la matrice extracellulaire associé à la multiplication des fibroblastes résidents et de ceux issus de la transition épithélio-mésenchymateuse, c'est-à-dire de l'acquisition par des cellules épithéliales de propriétés et de marqueurs des fibroblastes. Les composants de la matrice extracellulaire synthétisés par les fibroblastes sont essentiellement les collagènes de type I et III, mais aussi la fibronectine et la laminine. Les métalloprotéases matricielles (MMP) assurent la destruction des composants de la matrice. L'équilibre entre production et destruction de la matrice est le fait d'un grand nombre de facteurs pro- ou antifibrotiques .

La fibrose se développe le plus souvent suite à un processus inflammatoire marqué par l'afflux dans le tissu rénal de leucocytes et de macrophages. Ces cellules vont libérer des cytokines et des facteurs de croissance qui entament le processus de fibrose. La fibrose peut être aussi provoquée par l'augmentation locale de peptides vasoactifs comme l'angiotensine II et l'endothéline. Ces divers produits vont se lier à des récepteurs présents à la surface des fibroblastes, des cellules épithéliales tubulaires et des cellules mésangiales et épithéliales des glomérules, activant ainsi des voies de signalisation qui aboutissent à la synthèse des protéines de la matrice. Ce sont à la fois des récepteurs possédant un domaine tyrosine kinase comme l'EGF-R (« Epidermal growth factor-receptor »), le PDGF-R (« Platelet derived growth factor-receptor»), le DDR-1 (« Discoidin domain receptor-1 ») qui est un récepteur du collagène ou un domaine sérine thréonine kinase comme le TGF β -R (« Transforming growth factor β receptor ») et des récepteurs liés à des protéines G comme l'AT-R1 (récepteur de type 1 de l'angiotensine II) et l'ETA-R (récepteur de type A de l'endothéline). Aux activateurs de ces récepteurs, on doit ajouter le PAII

* Membre de l'Académie nationale de médecine

(« plasminogen activator inhibitor-1 »), inhibiteur de l'activité de l'urokinase et de l'activateur du plasminogène également impliqués dans le processus de la fibrose. Des interactions nombreuses existent entre ces facteurs profibrosants. L'angiotensine II y joue un rôle prédominant parce qu'elle stimule la synthèse et/ou les effets de l'endothéline 1, du TGF- β et du PAII. Interviennent aussi des stabilisateurs de la matrice extracellulaire comme les intégrines qui sont des récepteurs de la fibronectine et du collagène et assurent l'adhésion de la matrice extracellulaire aux cellules et la transglutaminase 2 qui est impliquée dans l'assemblage des fibres du collagène I et accroît la résistance à la protéolyse. Il faut enfin citer trois protéines profibrosantes, la périostine, l'ostéopontine et le TIMP (« Tissue inhibitor of matrix metalloproteases »). La périostine est active au cours du développement embryonnaire et réexprimée dans les tissus entamant un processus de fibrose. Elle y promeut la conversion des cellules épithéliales en fibroblastes. L'ostéopontine est une glycoprotéine impliquée dans l'inflammation et le remodelage tissulaire. Le TIMP inhibe l'activité enzymatique des MMP.

Le processus physiologique s'opposant à la fibrose repose sur les MMP. Il s'agit d'une superfamille de zinc protéinases incluant les collagénases, les gélatinases et les stromélysines, qui dégradent les diverses variétés de collagène et les autres protéines matricielles. Les leucocytes et les macrophages sont les principaux lieux de synthèse des proenzymes, secondairement activées. Il existe quelques inhibiteurs physiologiques de facteurs profibrosants comme le BMP-7 (« bone morphogenetic protein ») et le facteur de croissance hépatique (« hepatic growth factor » ; HGF), inhibiteurs du TGF- β . En fait, les meilleurs antifibrosants sont les médicaments inhibiteurs de l'angiotensine II, que ce soient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les inhibiteurs de ses récepteurs de type 1.

Les exposés qui vont suivre essaieront de répondre à de nombreuses questions incomplètement résolues : 1- Quels sont les mécanismes de la fibrose? 2- Existe-t-il de bons modèles expérimentaux? 3- Peut-on arrêter la progression de la fibrose ou même la faire régresser? 4- Les résultats obtenus chez les rongeurs s'appliquent-ils à l'homme? 5- Y a-t-il des marqueurs sériques et urinaires de la fibrose?