

## La fibrose pulmonaire idiopathique : données physiopathologiques

Khadija Ayed<sup>1</sup>, Raja Serairi Bejj<sup>2</sup>, Saloua Jameleddine<sup>1</sup>

1-Hôpital Abderrahmane Mami, Service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire et de Physiothérapie. / Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

2-Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis. / Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis. Université Tunis El Manar

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques.

Le rôle de l'inflammation dans la fibrose pulmonaire idiopathique est controversé. Si l'inflammation était impliquée dans le processus de la maladie, elle démontrerait un afflux de cellules inflammatoires et répondrait à l'immunosuppression.

La pathologie classique n'affiche pas une inflammation importante ainsi la modulation du système immunitaire semble inefficace comme traitement. Des données récentes suggèrent que la physiopathologie de la maladie est plutôt le résultat d'un dysfonctionnement des fibroblastes qu'un dérèglement inflammatoire. Le concept de transition épithélio-mésenchymateuse dans la pathogénie de la maladie semble jouer un plus grand rôle que l'inflammation.

Il a été démontré que l'inflammation est en effet un facteur critique dans la FPI et il a été proposé cinq mécanismes non traditionnels potentiels du rôle de l'inflammation dans la pathogenèse de la FPI : l'hypothèse directe inflammatoire, l'hypothèse de la matrice, l'hypothèse des récepteurs du facteur de croissance, l'hypothèse de la plasticité, et l'hypothèse vasculaire.

### Mots-clés

Fibrose pulmonaire idiopathique; physiopathologie; réparation alvéolaire.

### SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis is the most common of the idiopathic interstitial pneumonias.

The role of inflammation in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is controversial. If inflammation were critical to the disease process, lung pathology would demonstrate an influx of inflammatory cells, and that the disease would respond to immunosuppression.

The classic pathology does not display substantial inflammation, and no modulation of the immune system is effective as treatment. Recent data suggest that the pathophysiology of the disease is more a product of fibroblast dysfunction than of dysregulated inflammation. The concept of epithelial-mesenchymal cell transition has recently received much attention; this transition appears to play a greater role in the pathogenesis than inflammation.

It's suggested that inflammation is indeed a critical factor in IPF and proposed five potential nontraditional mechanisms for the role of inflammation in the pathogenesis of IPF: the direct inflammatory hypothesis, the matrix hypothesis, the growth factor-receptor hypothesis, the plasticity hypothesis, and the vascular hypothesis.

### Key-words

Idiopathic pulmonary fibrosis; pathophysiology; alveolar repair

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie caractérisée par la formation de foyers fibroblastiques et de lésions en rayons de miel au niveau du parenchyme pulmonaire. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine du processus fibrosant et de la désorganisation architecturale sont à nos jours imparfaitement connus [1]. L'installation des lésions est irréversible et aucun traitement ne s'est révélé efficace, à nos jours, 30% des patients meurent dans les 3 ans suivant l'apparition de la maladie [2].

Le concept longtemps prévalent, qui était celui d'une inflammation chronique conduisant à la fibrose est remis en question en faveur de l'implication d'une triade : lésions épithéliales alvéolaires, inflammation et angiogénèse.

### I Lésions épithéliales

Actuellement, les travaux de la littérature supportent l'hypothèse selon laquelle les interactions entre l'épithélium alvéolaire et les fibroblastes jouent un rôle plus important que l'inflammation alvéolaire [3,4,5] dans l'installation des lésions fibrosantes. L'agression de l'épithélium alvéolaire est favorisée par des facteurs génétiques [6] et environnementaux [7]. Ces lésions épithéliales seraient responsables d'une exsudation plasmatique et d'activation de la coagulation. La libération de facteurs de croissance par les pneumocytes favorise le recrutement et la prolifération des fibroblastes, ainsi que leur différenciation en myofibroblastes.

Suite à cette lésion, les capacités de réépithélialisation alvéolaire par les pneumocytes sont altérées par les facteurs apoptotiques libérés par les myofibroblastes qui expriment le ligand du récepteur de mort cellulaire Fas [8,9,10]. Parmi ces facteurs, l'angiotensine II, hormone dérivée de l'angiotensinogène sous l'effet de l'enzyme de conversion, induirait l'apoptose par le biais de son récepteur de type 1 (AT1).

Les fibroblastes différenciés en myofibroblastes joueraient un rôle clé dans la pathogénie de la fibrose [11]. Leur prolifération polyclonale réalise des foyers fibroblastiques à proximité de l'épithélium alvéolaire, tandis que les myofibroblastes intra-alvéolaires et interstitiels synthétisent du collagène en excès dans la matrice extracellulaire. Les foyers fibroblastiques sont interconnectés, et organisés en un réseau dont la base est sous-pleurale [12,13]. Il est à noter que plus le nombre de foyers fibroblastiques est élevé plus le pronostic est fâcheux [14]. L'injection chez la souris immunodéficente, de fibroblastes pulmonaires humains issus de patients atteints de FPI peut entraîner une fibrose interstitielle diffuse comparable à la maladie humaine [15]. L'accumulation des fibroblastes et de myofibroblastes est favorisée par leur prolifération excessive et une diminution de leur apoptose [5]. Elle serait également favorisée par l'afflux de cellules d'origine ostéomédullaire et de fibrocytes circulants [16-17], et potentiellement par la différenciation des cellules épithéliales alvéolaires en

fibroblastes selon le processus de «transition épithéliale-mésenchymateuse», bien établi au cours de la fibrose rénale mais non démontré dans le poumon [18, 19, 20,21].

Les cellules épithéliales ont une polarisation apico-basale, des jonctions intercellulaires complexes et sont bien ancrées à la membrane basale. A l'opposé, les cellules mésenchymateuses ne sont pas polarisées et n'ont pas de jonctions intercellulaires et sont mobiles dans la matrice extracellulaire. Ceci explique la résistance des cellules mésenchymateuses à l'apoptose, et la production de constituants matriciels formés essentiellement de collagène de type I et III. La transition épithélio-mésenchymateuse est bidirectionnelle et il est possible de passer de l'un à l'autre des phénotypes cellulaires.

Le processus de remodelage tissulaire se développe le plus souvent dans un but de réparation après une agression traumatique ou inflammatoire faisant appel aux fibroblastes pour reconstruire les tissus lésés. Cependant, ce processus peut se poursuivre au-delà de son but, conduisant finalement à la destruction de l'organe et à l'installation d'une fibrose pulmonaire invalidante [22].

En conclusion, l'interaction entre les cellules épithéliales et les fibroblastes serait le pivot pathogénique de la FPI [23].

### 1. Maladies du vieillissement avec télomères courts

Dans la FPI, les cellules épithéliales et les myofibroblastes comme indiqué précédemment, présentent des anomalies morphologiques et phénotypiques caractéristiques qui traduisent à la fois leur importante activation, leur transdifférenciation et leur caractère apoptotique [5, 24, 25].

Le rôle potentiel de plusieurs gènes a été récemment mis en évidence. Parmi les gènes impliqués, on cite le gène codant pour la protéine C du surfactant, *ELMOD2* dont la fonction est encore inconnue et *hTERT* codant pour la sous-unité fonctionnelle de la transcriptase inverse de la télomérase [26].

Le rôle des fibrocytes circulants d'origine médullaire dans l'accumulation des fibroblastes et des myofibroblastes a été montré récemment [27, 28]. En effet, les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (MO) sont des cellules multipotentes d'origine non hématopoïétique, qui peuvent se différencier en plusieurs lignées cellulaires du tissu mésenchymateux [29-32]. Il a été également démontré que ces cellules participent à l'homéostasie et à la réparation tissulaire sous l'influence des signaux appropriés comme la chémokine CXCL12, connue aussi sous le nom de facteur dérivé du stroma cellulaire (SDF-1) [33]. Une étude récente, réalisée par Antoniou KM et al [34], a montré l'augmentation de l'expression de CXCR4 (récepteur du CXCL12), chez les patients ayant une FPI. Ces résultats suggèrent que la MO jouerait un rôle dans la genèse de la FPI en

mobilisant les cellules souches mésenchymateuses (Figures 1 et 2).

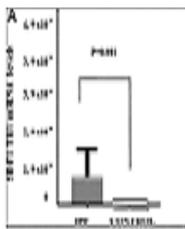


Figure 1 : Expression du SOX-1 chez des sujets ayant une FPI (N=10) et des sujets contrôles (N=10). Le taux du SOX-1 chez les sujets atteints de FPI est significativement plus élevé dans la FPI ( $P < 0.001$ ). (D'après X.M. Azzone et al) [34]

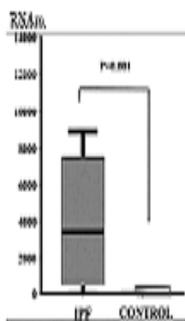


Figure 2 : Expression du mRNA de CXCR4 chez des sujets ayant une FPI (N=10) et des sujets contrôles (N=10). Le taux du mRNA de CXCR4 chez les sujets atteints de FPI est significativement plus élevé dans la FPI ( $P < 0.001$ ). (D'après X.M. Azzone et al) [34]

## 2. Rôle de l'endothéline 1 et du Transforming Growth Factor $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1)

### 2-1- Rôle de l'endothéline

L'endothéline 1 est un neuropeptide de 21 acides aminés, identifié en 1985, et sécrété par l'endothélium vasculaire. Outre son effet vasoconstricteur important et durable, l'endothéline-1 stimule la prolifération cellulaire et favorise les processus inflammatoires et fibrosants. Ceci se manifeste par la stimulation de la prolifération des fibroblastes qui acquièrent un phénotype contractile et se différencient en myofibroblastes produisant la matrice extracellulaire [35- 37]. Ces effets se produisent via le récepteur  $ET_A$  pour l'endothéline-1 à travers des voies de signalisation intracellulaire : rac-PI3K-Akt [36] et MEK-ERK [38].

Au niveau du parenchyme pulmonaire, l'endothéline-1 est produite par les cellules épithéliales pulmonaires activées au cours de la FPI, par les cellules endothéliales vasculaires et par les macrophages [39, 40]. Les cellules épithéliales pulmonaires notamment les pneumocytes de type II issues de prélèvements de parenchyme lésé chez l'Homme ou sur des modèles murins de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine expriment une quantité accrue d'endothéline-1 par rapport aux contrôles [41-43].

L'endothéline-1 diminue la production de collagénase interstitielle [44, 45] et induit l'expression des gènes de la

matrice extracellulaire dans les fibroblastes [38]. Il augmente la production de TGF- $\beta$ 1, principale cytokine pro inflammatoire, impliquée dans la prolifération et la différenciation des fibroblastes. Ce médiateur favorise aussi, *in vitro*, le processus de transformation épithéliale-mésenchymateuse des pneumocytes [39].

Dans le modèle murin de fibrose pulmonaire expérimentale induite par la bléomycine, l'hyper-expression d'endothéline-1 conduit au recrutement péri vasculaire progressif de lymphocytes CD4 [46]. L'administration de bosentan, inhibiteur du récepteur pour l'endothéline-1, atténue la fibrose [47].

### 2-2- Rôle du TGF- $\beta$

Le TGF- $\beta$  est une cytokine qui contrôle la prolifération, la différenciation cellulaire, et d'autres fonctions dans la plupart des cellules. Il joue un rôle dans l'immunité, le cancer et la fibrose.

Dans les cellules normales le TGF- $\beta$ , agissant par l'intermédiaire de sa voie de signalisation, arrête le cycle cellulaire en phase G1 et stoppe la prolifération, la différenciation et induit l'apoptose. Cependant, Dans la FPI, les fibroblastes semblent échapper aux mécanismes normaux de leur régulation en présence d'une pléiade de médiateurs : cytokines pro inflammatoires et d'autres facteurs de croissance [48-50].

## 3. Rôle de la balance Métalloprotéases & Inhibiteurs des métalloprotéases

Les métalloprotéases matricielles (MMP) appartiennent à une large famille de peptidases caractérisées par leur domaine catalytique dépendant du zinc. A nos jours, plus de 20 MMP ont été identifiées. Leurs activités sont très variées, mais elles sont essentiellement impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC). L'activité de ces enzymes est sous le contrôle de 4 inhibiteurs naturels, les inhibiteurs des métalloprotéases (TIMP) [51].

Pardo A et al [52], a démontré l'existence d'un déséquilibre de la balance MMP et TIMP à l'origine d'une accumulation des composantes de la MEC, d'une désorganisation architecturale associée à une modification profonde du microenvironnement pulmonaire.

D'autres travaux ont mis en évidence un phénomène de régulation à la hausse de la collagénase-1 (MMP-1), des deux gélatinases A et B (MMP-2 et MMP-9) et des quatre TIMP. L'augmentation de l'expression des quatre TIMP serait relativement beaucoup plus importante que celle des collagénases (MMP1, MMP8 et MMP13) [53].

Il a été démontré également que comparativement aux fibroblastes issus de poumons normaux, les fibroblastes du poumon fibrosé ont une expression génique plus importante pour tous les TIMP, alors que l'expression de la collagénase-1 était identique [54-56].

A la lumière de ces travaux, l'existence d'un déséquilibre de la balance MMP1/TIMP dans la FPI serait évidente et

explique la diminution de la dégradation du collagène dans le parenchyme fibrosé.

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont montré que l'expression génique globale du poumon fibrosé est marquée par une augmentation de l'expression des gènes codants pour les protéines associées à la formation et la dégradation de la MEC. Plus singulièrement, c'est le gène de la métalloprotéase matricielle (MMP-9), (appelée aussi matrilysine) qui serait up-régulé.

Ainsi, l'augmentation de l'expression de la matrilysine a été confirmée par les techniques d'immunohistochimie et les souris dépourvus de ce gène ne développent pas, après un traitement par bléomycine, de fibrose pulmonaire [56].

Selon une étude réalisée par Cosgrove et al, la matrilysine pourrait augmenter l'activité du TGF-β1 [57].

## II INFLAMMATION

Le rôle de l'inflammation dans la FPI est actuellement controversé [58, 59]. Les données récentes suggèrent que la physiopathologie de cette maladie est un produit de disfonctionnement des fibroblastes plutôt qu'un déséquilibre inflammatoire. Cinq hypothèses sont avancées pour expliquer l'implication pathogénique du processus inflammatoire :

**Hypothèse de l'inflammation directe :** Elle suggère que les cellules inflammatoires endommagent directement les tissus via des substances comme l'élastase. La libération de cytokines et de facteurs de

croissance ou growth factors viennent amplifier ce processus (Figure 3).

Les données physiopathologiques récentes estiment que l'inflammation ne fait pas partie des mécanismes directs de la pathogénie de la FPI, mais peut jouer un rôle important dans les exacerbations aiguës de la maladie. Ceci est argumenté par l'inefficacité des immunosuppresseurs prescrits dans le traitement de la FPI. Cependant, leur association avec les corticostéroïdes peut être efficace pour traiter les épisodes d'exacerbations de la maladie, particulièrement au cours d'une infection virale.

Pour évaluer le degré de l'inflammation pulmonaire, le Ga<sup>67</sup> qui se fixe sur les macrophages peut être utilisé comme marqueur. Il a été démontré que le taux de Ga<sup>67</sup> des patients porteurs de FPI a diminué dans les poumons après traitement par les corticostéroïdes. Cette diminution n'est pas corrélée avec le taux de survie ou l'amélioration clinique [61,62].

### 1.1 Rôle des cytokines pro-inflammatoires

La nature des cytokines libérées dans le poumon fournit des indices sur le type cellulaire prédominant au cours des étapes critiques de la maladie. Les cytokines produites par les lymphocytes T de type Th2 telles que l'IL4, l'IL5 et l'IL13 sont significativement plus importantes dans les cultures cellulaires des patients ayant une FPI par rapport à la population normale [64]. Il existe cependant des différences entre les cytokines et leurs récepteurs dans les tissus pathologiques. Ainsi, le taux

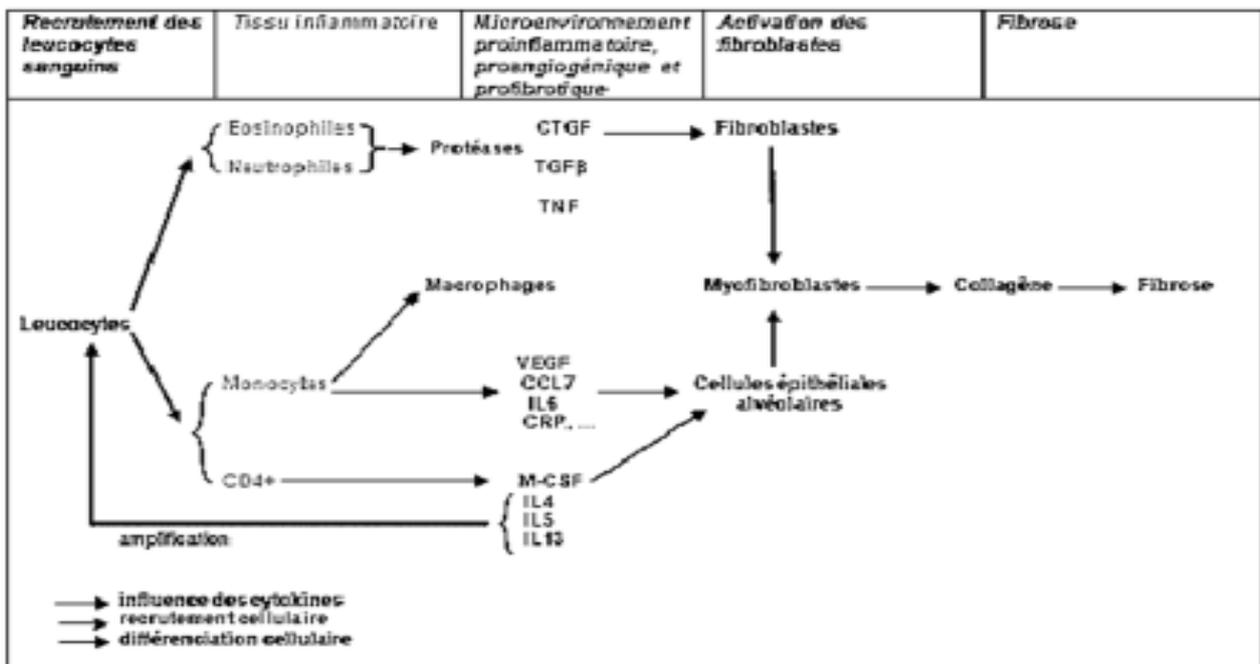


Figure 3 : hypothèse de l'inflammation directe (d'après Bringardner et al) [60]

de récepteurs de l'IL13 est élevé dans les biopsies pulmonaires des patients ayant une UIP comparativement à celles des patients ayant une pneumopathie interstitielle non spécifique [65]. Le taux de cytokines impliquées dans le chimiotactisme et la prolifération des neutrophiles, monocytes et lymphocytes est élevé dans les tissus et les fluides des poumons fibrosés [66 – 69].

Pechkovsky et al [70] ont montré que les cytokines libérées par les lymphocytes Th2 jouent un rôle pro inflammatoire important. Ainsi, l'IL4 et à moindre degré l'IL10 seraient responsables du changement phénotypique des macrophages alvéolaires humains en M2 (phénotype de macrophage impliqué dans la réparation tissulaire) dont l'activation est fortement associée au processus fibrosant.

Les études de Bargagli E et al ont également montré que le facteur inhibiteur de la migration macrophagique (MIF), cytokine pléiotropique particulièrement abondante dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) des malades, est principalement exprimée dans les régions de fibrose active [71].

### 1.2 Aspects cellulaires dans la FPI

En clinique humaine, les poumons fibrosés contiennent une population de cellules immunitaires variable incluant macrophages, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Ces cellules sont également impliquées, à des degrés variables, dans la pathogénie de la fibrose pulmonaire expérimentale.

Les éosinophiles pourraient également jouer un rôle

important dans la FPI. En effet, un nombre élevé d'éosinophiles dans les biopsies pulmonaires ou dans le liquide de LBA est corrélé avec la sévérité de la maladie [72-75]. Ces cellules peuvent provoquer des lésions pulmonaires via la protéine cationique éosinophilique (ECP) qui est augmentée dans la FPI suggérant que l'activation des éosinophiles est impliquée dans la genèse du processus fibrosant [76].

Les lymphocytes et les neutrophiles semblent également jouer un rôle dans la pathogénie de la FPI [77-79]. En effet, le taux d'infiltration des tissus fibrosés par ces cellules est corrélé avec la survie des malades [80-82].

En conclusion, les interactions complexes entre de nombreuses cytokines et cellules associée au déséquilibre de la balance médiateurs pro et anti-inflammatoires conduisent à la fibrose parenchymateuse.

**Hypothèse de la matrice extracellulaire :** Cette hypothèse suggère que les médiateurs de l'inflammation produits lors d'une lésion sont piégés au niveau du site inflammatoire ce qui conduit à une prolongation et une amplification des mécanismes de réparation favorisant la fibrose (Figure 4).

Au cours de la FPI, on constate l'alternance des processus réparation/remodelage parenchymateux. La production excessive et l'accumulation anarchique du collagène aboutissent à une désorganisation architecturale caractéristique. Le dépôt de Growth factors, de cytokines et d'autres protéines fibrotiques et inflammatoires dans la matrice pulmonaire des patients porteurs de FPI conduit à la maladie [83- 88].

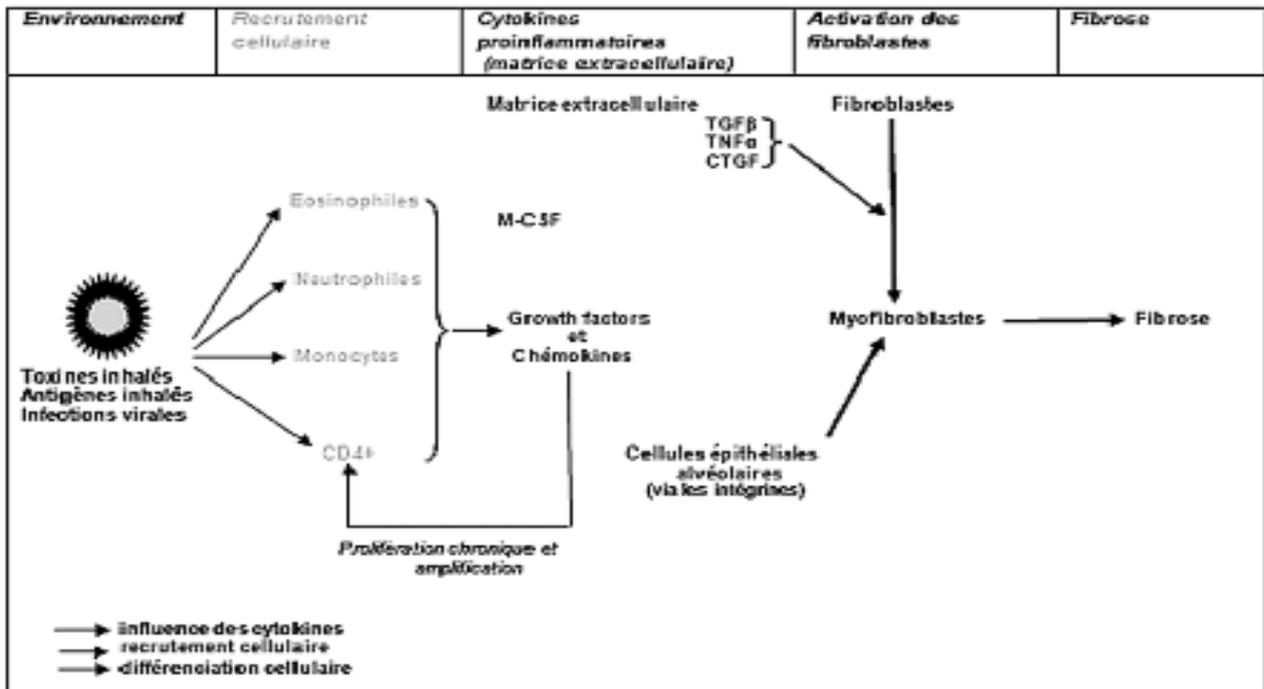


Figure 4 : hypothèse de la matrice (d'après Bringardner et al) [60]

**Hypothèse des récepteurs des facteurs de croissance :** Elle suggère que les cellules qui affichent des récepteurs aux Facteurs de croissance prolifèrent de façon non contrôlée. Ceci entraîne une activation et une amplification de la cascade inflammatoire. Ces récepteurs sont peu sensibles aux stéroïdes (Figure 5).

Comme il a été déjà mentionné, l'inefficacité du traitement anti-inflammatoire met en doute l'implication de l'inflammation dans la FPI. Il est important de noter que le facteur stimulateur du macrophage (M-CSF) active directement la production de cytokines monocytaires de type CCL2 et CCL12. Ces médiateurs joueraient un rôle important dans la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine chez la souris. En effet, le CCL2 induit le chimiotactisme des phagocytes mononucléaires alors que CCL12 favorise le recrutement des fibroblastes et contribue au processus de réparation et de remodelage parenchymateux.

Il a été démontré que la sensibilité au M-CSF est en grande partie gouvernée par l'expression du récepteur du M-CSF qui est un membre de la famille des récepteurs des Growth Factors ou facteurs de croissance. L'activation et l'expression des récepteurs du M-CSF, de l'Insuline-like Growth Factor (IGF) et du Platelet Derived Growth Factor (PDGF) augmentent de façon importante en présence de dexaméthasone ce qui pourrait expliquer l'absence d'effets des glucocorticoïdes sur les cellules activées par ces facteurs de croissance [89-91].

**Hypothèse de la plasticité :** Elle suggère qu'il y a des types cellulaires qui peuvent se différencier vers d'autres types cellulaires (les cellules épithéliales vers les cellules mésenchymateuses, les neutrophiles et les monocytes vers les macrophages). Cette prolifération et activation cellulaire résulte de nombreuses interactions entre les médiateurs de l'inflammation, et conduit aussi à la fibrose (Figure 5).

Plusieurs études ont estimé que l'expression du récepteur du M-CSF n'est pas bloquée par les stéroïdes, mais les antioxydants (comme le N-acétyl cystéine (NAC)) réduisent l'activation cellulaire médié par le M-CSF [91, 92]. Bien que l'expression des récepteurs du M-CSF soit habituellement limitée aux phagocytes mononucléaires, dans certaines situations, d'autres cellules expriment ce récepteur. Ainsi, les cellules musculaires lisses en état de prolifération [93] et les neutrophiles [94] peuvent exprimer le récepteur M-CSF. Cette observation suggère une nouvelle dimension de l'inflammation typique : la plasticité ou bien la trans différenciation des phagocytes mononucléaires vers les cellules engagées dans la réparation remodelage des tissus (Figure 5). Ceci peut s'étendre à d'autres cellules mésenchymateuses tissulaires qui ont exprimé les marqueurs du macrophage comme le CD14, le MCSF-R, ou le CCR2.

**Hypothèse vasculaire :** Elle suggère que la lésion initiale de l'endothélium active la cascade inflammatoire avec apparition de dépôts d'anticorps qui entraînent la

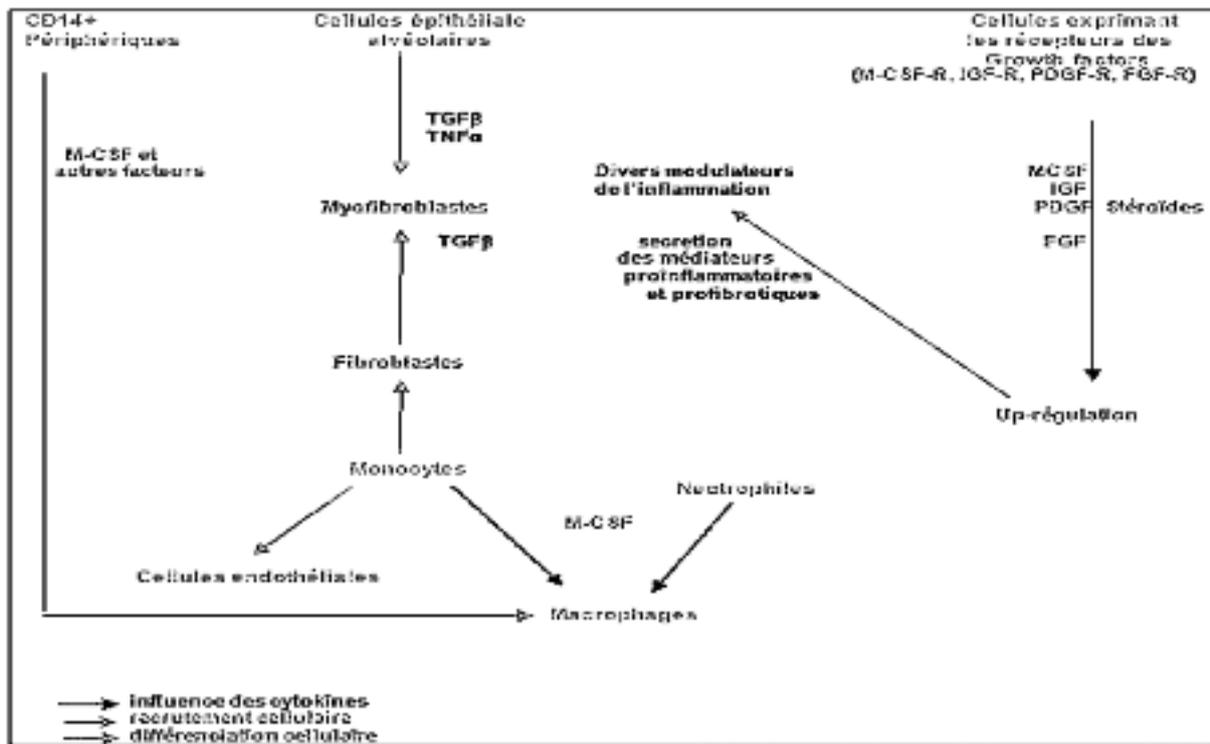


Figure 5 : hypothèse des récepteurs du growth factor et de la plasticité (d'après Briegleb et al) [60]

### *fibrose*

L'étude de certaines maladies auto-immunes comme la sclérodermie a permis de comprendre en partie la pathogénie de la FPI car les lésions pulmonaires constatées dans ce type de pathologie sont presque similaires à celles de la FPI. Ainsi, des dépôts d'anticorps auto-immuns au niveau de l'endothélium ont été observés sur des biopsies de parenchyme fibrosé [95].

En effet, des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti-endothéliaux et des dépôts d'anticorps ont été retrouvés chez des patients ayant une FPI [98]. Des anticorps similaires ont été mis en évidence suite à des infections virales qui peuvent conduire à la fibrose pulmonaire [97,98,99]. En plus, les dépôts d'IgG conduisent les monocytes humains à la production de M-CSF, IL8 et de CCL2 [100- 106].

Une étude récente démontre l'expression locale du facteur X de la coagulation dans les tissus pulmonaires fibreux humain et murin. Le facteur Xa (activé) est un inducteur puissant de la différenciation myofibroblastique induite par le TGFβ1 et médiée par le récepteur 1 de la protéinase activée. L'administration d'un inhibiteur direct du facteur Xa atténue la fibrose pulmonaire induite par l'injection intra trachéale de bléomycine chez la souris [107].

Toutes ces études confirment que les cellules inflammatoires ciblent l'endothélium vasculaire au cours de la phase évolutive de la FPI.

### **III ALTERATION DE L'ANGIOGENESE**

L'implication de l'angiogenèse pulmonaire dans la physiopathogénie de FPI est récente. Les travaux de Renzoni [108] et Cosgrove et al [109] ont prouvé l'existence d'anomalies vasculaires histologiques dans la FPI. Ces travaux ont montré que la densité des vaisseaux pulmonaires, mesurée semi quantitativement en immunohistochimie par un marquage au CD-31, était franchement diminuée, voire absente dans les foyers fibroblastiques. De même, l'expression du Vascular Endothelium Growth Factor, puissant médiateur angiogénique, était diminué. A l'opposé, l'expression du Pigment Epithelium-Derived Factor, médiateur angiostatique, est augmentée dans les foyers fibroblastiques. Ces résultats confirment l'existence d'anomalies vasculaires régionales avec suppression de l'angiogenèse dans les foyers fibroblastiques, liée probablement à un déséquilibre local de la balance entre médiateurs angiogéniques et angiostatiques. Ce mécanisme pourrait limiter les possibilités de réparation tissulaire et favoriser la fibroprolifération dans la PIU/FPI.

### **IV TRAITEMENT**

Idéalement, le traitement de la FPI vise à améliorer l'espérance de vie, la fonction respiratoire, la qualité de vie, et à prévenir le risque d'exacerbation aiguë de la

maladie. Longtemps, la transplantation pulmonaire a été le seul traitement d'efficacité démontrée de la FPI. La corticothérapie et les immunosuppresseurs (azathioprine, et cyclophosphamide notamment) n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice, ni d'ailleurs l'interféron-γ, les inhibiteurs de l'endothéline-1, les anti-TNF-α, l'imatinib, l'acétylcystéine, etc. Les traitements symptomatiques (oxygénothérapie, réhabilitation), la vaccination (anti-grippale et anti-pneumococcique) étaient les seules options proposées aux patients [110]. Le taux de survie à 3 ans, de l'ordre de 50 %, est plus faible que celui de nombre de cancers. Deux médicaments ont récemment démontré un bénéfice objectif, quoique modeste, dans le traitement de la FPI. Le premier est la pirféridone. Il s'agit d'un anti-fibrosant, dont les mécanismes d'action restent mal définis (au moins en partie liés à une inhibition de l'expression du TGF β1. Ce médicament a été commercialisé en France (Esbriet) sur les résultats d'études de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contre placebo) en 2012. Une nouvelle étude a confirmé les précédentes, montrant de plus une diminution du déclin de la capacité vitale forcée et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une diminution de la mortalité [111]. Le deuxième médicament est le nintedanib (anciennement BIBF 1120). C'est un inhibiteur de multiples tyrosines kinases activées par des facteurs tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) ou le FGF (*Fibroblast Growth Factor*). Ces différentes voies de signalisation ont été impliquées dans la pathogénèse de la FPI et une première étude de phase 2 avait montré un bénéfice potentiel sur le déclin fonctionnel dans la FPI [112]. Les résultats, récemment publiés, de deux essais multicentriques internationaux (INPULSIS-1 et -2) et portant sur plus de 1000 patients, ayant reçu le nintedanib ou un placebo, montrent qu'à 52 semaines, un effet significatif du nintedanib sur le déclin de la capacité vitale forcée a été observé (115 versus 240 ml, soit une réduction de 52%, p < 0,001). Cependant, les deux études rapportent des résultats contradictoires sur la fréquence des exacerbations aiguës de la FPI, point qui restera à élucider dans de futures études. Par ailleurs, le traitement a entraîné des effets digestifs fréquents (plus de 60% des patients ont présenté des diarrhées, qui ne menaient cependant que rarement à l'interruption du traitement) [113,114]. D'autres molécules sont en cours d'évaluation, telles que le simtuzumab (inhibiteur de l'enzyme LOXL2), qui a fait récemment l'objet d'un essai randomisé international portant sur 543 patients âgés de 45 à 85 ans et recrutés dans 183 institutions hospitalières de 14 pays. Les résultats publiés montrent que le simtuzumab n'améliore pas la survie des patients. Même si les résultats de ces traitements restent encore modestes, ils représentent, enfin, un espoir pour des patients démunis jusqu'alors de traitement [115].

## CONCLUSION

La FPI est une maladie chronique, progressive et constamment létale. On ne connaît aucun traitement permettant de guérir cette maladie d'étiologie inconnue. Les modifications structurelles observées dans la FPI débutent classiquement dans les régions sous pleurales du poumon. Cette atteinte sous pleurale fibrosante est considérée comme caractéristique de la FPI et persiste même lorsque la maladie progresse au sein du parenchyme pulmonaire. L'étiopathogénie était basée initialement sur le rôle primordial de l'inflammation. Les données récentes, ainsi que l'échec des anti-inflammatoires suggèrent que la physiopathologie de cette maladie est un produit de dysfonctionnement des fibroblastes plutôt qu'un déséquilibre inflammatoire. Ainsi,

il y a des interactions entre l'épithélium alvéolaire pulmonaire et les foyers fibroblastiques selon un processus apparenté à une réparation anormale à l'origine d'une accumulation dynamique de matrice extracellulaire.

Les fibroblastes/myofibroblastes sont les cellules clés de cette accumulation et les interactions entre cellules alvéolaires et fibroblastes sont alors essentielles. Celles-ci se font notamment par le biais des facteurs de croissance comme les Fibroblast Growth Factors. La transition épithélio-mésenchymateuse est une des hypothèses récentes pour expliquer la formation des myofibroblastes dans les processus fibrosants.

D'autres mécanismes dans la pathogénie de la FPI ainsi que plusieurs voies physiopathologiques, de hiérarchie encore mal définie, interviennent probablement.

## Références

- Nalysunk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser Drik. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis : review of literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 355-61.
- Blackwell TS, Tager AM, Borok Z, Moore BB, Schwartz DA, David A et al. Future directions in idiopathic pulmonary fibrosis research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;189: 2, 214-22.
- Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
- Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002; 3: 3-10.
- Horowitz JC, Thannickal VJ. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Sem Respir Clin Care Med* 2006; 27: 600-12.
- Falfan-Valencia R, Camarena A, Juarez A, Becerril C, Montano M, Cisneros J, et al. Major histocompatibility complex and alveolar epithelial apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2005; 118: 235-44.
- Grutters JC, Du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25: 915-27.
- Fang KC. Mesenchymal regulation of alveolar repair in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 142-5.
- Golan-Gerstl R, Wallach-Dayana SB, Amir G, Breuer R. Epithelial cell apoptosis by fas ligand-positive myofibroblasts in lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 270-5.
- Nunes H: pathogénie de la fibrose pulmonaire idiopathique: nouveaux concepts. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 6S100-6S102.
- Antoniou KM, Pataka A, Bouros D, et al. Pathogenetic pathways and novel pharmacotherapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(5): 453-61.
- Cool CD, Groshong SD, Rai PR, Henson PM, Stewart JS, Brown KK. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 654-8.
- Myers IL, Katzenstein AL. Fibroblasts in focus. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 623-4.
- King TE, Jr, Schwatz MI, Brown K, Tooz JA, Colby TV, Waldron JA, Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025-32.
- Pierce EM, Carpenter K, Jakubczak C, Kunkel SL, Flaherty KR, Martinez FJ, et al. Therapeutic targeting of CC ligand 21 or CC chemokine receptor 7 abrogates pulmonary fibrosis induced by the adoptive transfer of human pulmonary fibroblasts to immunodeficient mice. *Am J Pathol* 2007; 170: 1152-64.
- Phillips RI, Burdick MD, Hong K, Lutz MA, Murray LA, Xue YY, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL 12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 438-46.
- Lama VN, Phan SH. The extrapulmonary origin of fibroblasts: stem/progenitor cells and beyond. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 373-6.
- Willis BC, Du Bois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 377-82.
- Wang XM, Zhang Y, Kim HP, Zhou Z, Feghali-Bostwick CA, Liu F, et al. Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2006; 203: 2895-906.
- Hardie WD, Glasser SW, Hagood JS. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis. *Am J Pathol* 2009; 175: 3-16.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-8.
- Cordier JF. Fibrose pulmonaire idiopathique. *Presse Med* 2010 ; 39: 85-92.
- Phan SH. The myofibroblast in pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122 : 286S-9.
- Selman M, Pardo A. Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: from innocent targets to serial killers. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 364-72.
- Nunes H: pathogénie de la fibrose pulmonaire idiopathique: nouveaux concepts. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 6S100-2.
- Petrovski S, Todd JL, Durham MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 5: 325-31.
- Guzy RD, Li L, Smith C, Dorry SJ, Koo HY, Chen L, et al. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling. *J Biol Chem* 2017; 292: 10364-78.
- Lu YY, Zhao XK, Yu L, Qi F, Zhai B, Gao CQ, Ding Q. Interaction of Src and alpha-V integrin regulates fibroblast migration and modulates lung fibrosis in a preclinical model of lung fibrosis. *Sci Rep.* 2017;7: 46357-68.

29. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multiline age potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
30. Gerson SL. Mesenchymal stem cells: no longer second class marrow citizens. *Nat Med* 1999; 5: 262-4.
31. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4857-61.
32. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276: 71-4.
33. Lama VN, Phan SH. The extrapulmonary origin of fibroblasts: stem/progenitor cells and beyond. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 373-6.
34. Antoniou KM, Papadaki HA, Soufla G, Kastrinaki MC, Damianaki A, Koutala H, et al. Investigation of bone marrow mesenchymal stem cells (BM MSCs) involvement in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1535-42.
35. Shahar I, Fireman E, Topilsky M, Grief J, Schwarz Y, Kivity S, et al. Effect of endothelin-1 on alpha-smooth muscle action expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 759-75.
36. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2707-19.
37. Goto T, Yanaga F, Ohtsuki I. Studies on the endothelin-1-induced contraction of rat granulation tissue pouch mediated by myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1405: 55-66.
38. Shi-Wen X, Howat SL, Renzoni EA, Holmes A, Pearson JD, Dashwood MR, et al. Endothelin-1 induces expression of matrix-associated genes in lung fibroblasts through MEK/ERK. *J Biol Chem* 2004; 279: 23098-103.
39. Jain R, Shaul PW, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta I. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 38-47.
40. Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH, Rieckmann P, Hoffman GS, Travis WD, et al. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med* 1990; 172: 1741-8.
41. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Comn B, Hamid Q. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341: 1550-4.
42. Saleh D, Furukawa K, Tsao MS, Maghazachi A, Comn B, Yanagisawa M, et al. Elevated expression of endothelin-I and endothelin converting enzyme-I in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of pro-inflammatory cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 187-93.
43. Mutsaers SE, Foster ML, Chambers RC, Laurent GJ, McNulty IL. Increased endothelin-1 and its localization during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 611-9.
44. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 417-25.
45. Duronio V, Clark-Lewis I, Federspiel B, Wieler JS, Schrader JW. Tyrosine phosphorylation of receptor beta-subunits and common substrates in response to interleukin-3 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Biol Chem* 1992; 267: 21856-63.
46. Hocher B, Schwarz A, Fagan KA, Thone-Reineke C, El-Hag K, Kusserow H, et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 19-26.
47. Park SH, Saleh D, Giaid A, and Michel RP. Increased endothelin-I in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 600-8.
48. Hardie WD, Glasser SW, Hagood JS. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis. *Am J Pathol* 2009; 175: 3-16.
49. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-8.
50. Agostini C, Gurrieri C. chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 357-63.
51. Parks WC, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases in lung biology. *Respir Res* 2001; 2: 10-9.
52. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
53. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramirez R, Barrios R, Pardo A. TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing non-degradative lung micro-environment. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L562-74.
54. Ramos C, Montano M, Garcia Alvarez J, Ruiz V, Uhal BD, Selman M, et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 591-8.
55. Suga M, Lyonaga K, Okamoto T, Gushima Y, Miyakawa H, Akaike T, et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1949-56.
56. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, et al. Genes expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 6292-7.
57. Cosgrove GP, Brown KK, Henson PM, Schwarz MI, Worthen GS. Enhanced TGF-beta1 activity by matrix metalloproteinase. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A841.
58. Gauldie J. Pro: Inflammatory mechanisms are a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1205-6.
59. Strieter RM. Con: Inflammatory mechanisms are not a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1206-1207.
60. Bringardner D, Baran P, Eubank D, Marsh B. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(2): 287-301.
61. Gelrud LG, Arseneau JC, Milder MS, Kramer RJ, Swann SJ, Canellos GP, et al. The kinetics of 67gallium incorporation into inflammatory lesions: experimental and clinical studies. *J Lab Clin Med* 1974; 83: 489-95.
62. Grijm K, Verberne HJ, Krouwels FH, Weller FR, Jansen HM, Bresser P. Semi quantitative 67Ga scintigraphy as an indicator of response to and prognosis after corticosteroid treatment in idiopathic interstitial pneumonia. *J Nucl Med* 2005; 46: 1421-6.
63. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *Plos One* 2007; 2: e482.
64. Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 787-94.
65. Jakubzick C, Choi ES, Kunkel SL, Evanoff H, Martinez FJ, Puri RK, et al. Augmented pulmonary IL-4 and IL-13 receptor subunit expression in idiopathic interstitial pneumonia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 477-86.
66. Standiford TJ, Rolfe MR, Kunkel SL, Lynch JP 3rd, Becker FS, Orringer MB, et al. Altered production and regulation of monocyte chemoattractant protein-1 from pulmonary fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103: 121S.
67. Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, Lynch JP 3rd, Burdick MD, Gilbert AR, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha expression in interstitial lung disease. *J Immunol* 1993; 151: 2852-63.
68. Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdroni-Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients

- with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655-9.
69. Ogushi F, Tani K, Maniwa K, Ichikawa W, Tada H, Kawano T, et al. Interleukin-8 in broncho-alveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis or idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Invest* 1997; 44: 53-8.
  70. Pechkovsky DV, Prasse A, Kollert F, Engel K, Dentler J, Luttmann W, et al. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediator production and intracellular signal transduction. *Clin Immunol* 2010; 137: 89-101.
  71. Bargagli E, Oliveri C, Nikiforakis N, Cintorino M, Magi B, Prari MG, et al. Analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 261-67.
  72. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977; 59: 165-75.
  73. Yasuoka S, Nakayama T, Kawano T, Ogushi F, Doi H, Hayashi H, et al. Comparison of cell profiles of bronchial and broncho-alveolar lavage fluids between normal subjects and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1985; 146: 33-45.
  74. Hiwatari N, Shimura S, Sasaki T, Aikawa T, Ando Y, Ishihara H, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 182-5.
  75. Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophilic in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92: 51-6.
  76. Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, Venge P. The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis: signs of eosinophil activation in the lung are related to impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 373-7.
  77. Shindoh Y, Shimura S, Tomioka M, Aikawa T, Sasaki H, Takishima T. Cellular analysis in broncho-alveolar lavage fluids in infiltrative and fibrotic stages of idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1986; 149: 47-60.
  78. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pre-treatment broncho-alveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 696-704.
  79. Obayashi Y, Yamadori I, Fujita J, Yoshinouchi T, Ueda N, Takahara J. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 112: 1338-43.
  80. Papiris SA, Kollintza A, Kitsanta P, Kapotsis G, Karatza M, Milic-Emili J, et al. Relationship of BAL and lung tissue CD4+ and CD8+ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2971-7.
  81. Parra ER, Kairalla RA, Ribeiro de Carvalho CR, Eher E, Capelozzi VL. Inflammatory cell phenotyping of the pulmonary interstitium in idiopathic interstitial pneumonia. *Respiration* 2007; 74: 159-69.
  82. Tabuena RP, Nagai S, Tsutsumi T, Handa T, Minoru T, Mikuniya T, et al. Cell profiles of bronchoalveolar lavage fluid as prognosticators of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia among Japanese patients. *Respiration* 2005; 72: 490-8.
  83. Kolb M, Margetts PJ, Sime PJ, Gaudie J. Proteoglycans decorin and biglycan differentially modulate TGF-beta-mediated fibrotic responses in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L1327-34.
  84. Kasai H, Allen JT, Mason RM, Kamimura T, Zhang Z. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res* 2005; 6: 56.
  85. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13180-5.
  86. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96: 319-28.
  87. Vedham V, Phee H, Coggeshall KM. Vav activation and function as a rac guanine nucleotide exchange factor in macrophage colony-stimulating factor-induced macrophage chemotaxis. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 4211-20.
  88. Baran CP, Opalek JM, McMaken S, Newland CA, O'Brien JM Jr, Hunter MG, et al. Important roles for MCSF, CCL2 and mononuclear phagocytes in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 78-89.
  89. Giorgino F, Smith RJ. Dexamethasone enhances insulin-like growth factor-I effects on skeletal muscle cell proliferation: role of specific intracellular signaling pathways. *J Clin Invest* 1995; 96: 1473-83.
  90. Z89Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, Brody AR. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol* 1998; 153: 1839-47.
  91. Chambers SK, Gilmore-Hebert M, Wang Y, Rodov S, Benz EJ Jr, Kacinski BM. Posttranscriptional regulation of colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and CSF-1 receptor gene expression during inhibition of phorbol-ester-induced monocytic differentiation by dexamethasone and cyclosporin A: potential involvement of a destabilizing protein. *Exp Hematol* 1993; 21: 1328-34.
  92. Wang Y, Zeigler MM, Lam GK, Hunter MG, Eubank TD, Khramtsov VV, et al. The role of the NADPH oxidase complex, p38 MAPK, and Akt in regulating human monocyte/macrophage survival. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 68-77.
  93. Inaba T, Yamada N, Gotoda T, Shimano H, Shimada M, Momomura K, et al. Expression of MCSF receptor encoded by c-fms on smooth muscle cells derived from arteriosclerotic lesion. *J Biol Chem* 1992; 267: 5693-9.
  94. Sasmono RT, Ehrnsperger A, Cronau SL, Ravasi T, Kandane R, Hickey MJ, et al. Mouse neutrophilic granulocytes express mRNA encoding the macrophage colony-stimulating factor receptor (CSF-1R) as well as many other macrophage specific transcripts and can transdifferentiate into macrophages in vitro in response to CSF-1. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 111-23.
  95. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
  96. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977; 59: 165-75.
  97. Hunninghake GW, Gadek JE, Lawley TJ, Crystal RG. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1981; 68: 259-69.
  98. Magro CM, Waldman WJ, Knight DA, Allen JN, Nadasdy T, Frambach GE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis related to endothelial injury and antiendothelial cell antibodies. *Hum Immunol* 2006; 67: 284-97.
  99. Magro CM, Wusirika R, Frambach GE, Nuovo GJ, Ferri C, Ross P Jr. Autoimmune-like pulmonary disease in association with parvovirus B19: a clinical, morphologic, and molecular study of 12 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 208-16.
  100. Beon M, Harley RA, Wessels A, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Myofibroblast induction and microvascular alteration in scleroderma lung fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 733-42.
  101. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Igarashi A, Yazawa N, Kubo M et al. Characterization of autoantibodies to endothelial cells in systemic sclerosis (SSc): association with pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 203-9.
  102. Magro CM, Morrison C, Pope-Harman A, Rothrauff SK, Ross P Jr. Direct and indirect immunofluorescence as a diagnostic adjunct in the interpretation of non neoplastic medical lung disease. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 279-89.

103. Wusirika R, Ferri C, Marin M, Knight DA, Waldman WJ, Ross P Jr, Magro CM. The assessment of anti-endothelial cell antibodies in scleroderma-associated pulmonary fibrosis: a study of indirect immunofluorescent and Western blot analysis in 49 patients with scleroderma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 596-606.
104. Marsh CB, Gadek JE, Kindt GC, Moore SA, Wewers MD. Monocyte Fc gamma receptor cross-linking induces IL-8 production. *J Immunol* 1995; 155: 3161-7.
105. Marsh CB, Pomerantz RP, Parker JM, Winnard AV, Mazzaferri EI Jr, Moldovan N, et al. Regulation of monocyte survival in vitro by deposited IgG: role of macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 1999; 162: 6217-25.
106. Marsh CB, Wewers MD, Tan LC, Rovin BH. Fc (gamma) receptor cross-linking induces peripheral blood mononuclear cell monocyte chemoattractant protein-1 expression: role of lymphocyte Fc (gamma) RIII. *J Immunol* 1997; 18: 1078-84.
107. Scotton CJ, Krupiczoc MA, Konigshoff M, Mercer PF, Lee YC, Kaminski N, et al. increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest* 2009; 119: 2550-63.
108. Renzoni EA, Walsh DA, Salmen M, Wells AU, Sestini P, Nicholson AG, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 438-43.
109. Cosgrove GP, Brown KK, Cool CD, Geraci MW, Shwartz MI, Worthen GS. Aberrant angiogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A300.
110. Valeyre D, Dion G. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Bull Acad Natl Med* 2010; 194(2):367-81.
111. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
112. Cottin V, Cordier JF. Fibrose pulmonaire idiopathique. *Presse Med* 2008; 37: 1581-90.
113. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Engl J Med* 2011; 365(12):1079-87.
114. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370 (22):2071-82.
115. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(1):22-32.