HAL
open science

[How to model the events in cutaneous fibrosis?]

Marie-Catherine Vozenin-Brotons, Alain Mauviel

To cite this version:

Marie-Catherine Vozenin-Brotons, Alain Mauviel. [How to model the events in cutaneous fibrosis?]. Médecine/Sciences, 2006, 22 (2), pp.172-7. inserm-00147402

HAL Id: inserm-00147402

https://inserm.hal.science/inserm-00147402v1

Submitted on 21 May 2007

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.

Comment modéliser les évènements de la fibrose cutanée?

Models for Skin fibrosis study.

How to mimic skin fibrosis?

Marie-Catherine Vozenin-Brotons et Alain Mauviel

UPRES EA 27-10, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire/Institut Gustave Roussy, , Villejuif, France France; LRPAT/SRBE, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay aux Roses, France et INSERM U697, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Correspondance :

Alain Mauviel

INSERM U697, Pavillon Bazin, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.

Tel : 33+ (0)1 53 72 20 69 ; Fax : 33+ (0)1 53 72 20 51.

Email : alain.mauviel@stlouis.inserm.fr

Chapô :

Classiquement, les fibroses cutanées sont considérées comme l'étape ultime d'un processus inflammatoire chronique et persistant, qui pérennise l'hyperplasie et la differenciation fibroblastique ainsi que l'accumulation de matrice extracellulaire. Le retentissement clinique de ces fibroses s'exprime tant au niveau esthétique que fonctionnel et s'avère d'autant plus problématique qu'il n'existe à ce jour ni regression spontanée ni thérapeutique anti-fibrosante efficace et sûre. Le développement et le maintien de la fibrose cutanée impliquent les différents composants cellulaires de la peau et plusieurs médiateurs paracrines qui activent différentes voies de signalisation intracellulaires, ce réseau d'interaction est complexe et difficile à modéliser. Nous présenterons ici les modèles cellulaires et expérimentaux qui permettent de modéliser la fibrose cutanée et exposerons leurs apports dans la comprenhention des mécanismes physiopathologiques de fibrogenèse cutanée. Ces modèles constituent des outils performants pour tester de nouvelles hypothèses mécanistiques et thérapeutiques.

Abstract :

Skin fibrosis is classically seen as the consequence of chronic inflammation and altered healing response that is characterized by the differentiation of fibroblasts into secretory myofibroblasts and accumulation of connective tissue. Although fibrosis severely affects organ function and causes esthetic defects, no effective therapy is currently available to attenuate the fibrogenic process probably because the fibrogenic process is more complex than previously thought. Indeed, it might involve several interacting and mutually dependent cell types (fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells, inflammatory cells), numerous paracrine factors, bio-active molecules and micro-environmental stimuli (growth factors, vasoactive peptides, balance between pro and anti-inflammatory cytokines, coagulation system, reactive oxygen species, extracellular matrix…). In this perspective, the traditional approach that model individual cell response in simple cell culture system is probably inadequate and too simplistic. This article reviews the new models used to study skin fibrosis *in vitro*, in organotypic culture systems and *in vivo* and examines how these different models might be used to identify new molecular pathways involved in fibrogenesis. **The monolayer cultures allow the study of fibrogenic signals induced by a single factor on a single cell type. Isolation of cells from fibrotic tissue allows to define the fibrogenic differentiation acquired *in vivo.* The organotypic models allow cell to cell and cell to matrix interaction and the experimental models in pigs and mice allowed studies in integrated physiological systems.** These various and complementary models would also provide new tools to develop and test new drugs and treatments.

La peau exerce une fonction de barrière essentielle au maintien de l'intégrité de l'organisme. Elle se trouve en première ligne de la réponse aux agressions environnementales d'ordre mécaniques, thermiques, chimiques ou radiatives. Cette réponse cicatricielle initiale consiste en la formation d'un tissu de granulation destiné à compenser rapidement la perte de substance et à restaurer sa fonction de barrière. Cependant, lorsque l'inflammation perdure une réponse cicatricielle pathologique se met en place conduisant au développement d'un tissu fibreux. Ainsi, la fibrose intervient comme un processus ultime de l'inflammation chronique, caractérisée par une hyperplasie du tissu conjonctif comportant une prolifération et une différenciation des fibroblastes du derme en myofibroblastes, conduisant alors à une élaboration accrue de matrice extracellulaire. Cette hyperplasie conjonctive peut dans certains cas être associée à une acanthose [1-2] ou à une atrophie de l'épiderme [3]. Si les étapes d'initiation de la fibrose peuvent être assimilées à un processus cicatriciel normal, les étapes chroniques se caractérisent par une non-résolution des signaux d'activation cellulaire qui pérennisent la prolifération et la différenciation myofibroblastique et l'accumulation de matrice extracellulaire. Le caractère chronique de la fibrose peut alors être perçu comme la conséquence d'une rupture de deux équilibres : celui qui régule l'état quiescent ou activé (état prolifératif et pro-sécrétoire) des fibroblastes du derme et celui qui régule la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire. En outre, l'évolution spontanée des tissus fibreux se fait par une aggravation progressive de la pathologie selon des mécanismes d'activation chronique encore mal connus.

La majorité des fibroses cutanées est consécutive à une agression tissulaire. C'est le cas des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes qui se développent après un traumatisme cutané (acte chirurgical, vaccin, acné, piercing…), ainsi que des fibroses chimio- ou radio-induites qui sont des séquelles tardives des traitements anti-tumoraux par chimio- ou radiothérapie ou des expositions accidentelles. Le développement de fibrose cutanée est également observé chez les patients atteints de sclérodermie, une maladie rare impliquant le système immunitaire qui présente une forme localisée à la peau et une forme systémique. L'étiologie de cette pathologie est encore mal connue, mais des causes génétiques, virales ou chimiques, ont été identifiées chez certains patients. Dans tous les cas, la perte d'élasticité cutanée causée par le développement de la fibrose engendre des troubles esthétiques (cicatrices) et fonctionnels (durcissement de la peau) particulièrement invalidant pour les patients et contre lesquels il n'existe pas actuellement de traitement satisfaisant. Ainsi, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, cellulaires et moléculaires contrôlant les processus d'initiation et de maintien des fibroses cutanées a nécessité le développement de plusieurs stratégies

expérimentales *in vitro* et *in vivo* permettant de modéliser le processus complexe de fibrogenèse et de maintien de la fibrose au cours du temps.

1- **Les modèles cellulaires**

Les fibroblastes dermiques assurent le contrôle de l'homéostasie matricielle et sont donc considérés comme les acteurs cellulaires prépondérant des processus cicatriciels et des fibroses. Suite à une agression tissulaire, les fibroblastes du derme se différencient en myofibroblastes. Ces derniers possèdent des caractéristiques ultrastructurales et biochimiques intermédiaires entre celles des fibroblastes et des cellules musculaires lisses [4]. Un complexe d'adhésion focal transmet les signaux mécaniques et les forces contractiles de la cellule vers le micro-environnement et *vice et versa*. La composition des fibres de stress (réseaux d'actine, myosine, tropomyosine, α-actinine et filamine) détermine la génération des forces de traction nécessaires aux processus de contraction cicatricielle [5]. Les myofibroblastes possèdent également des capacités sécrétoires accrues : ils synthétisent des protéines de matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine…) en excès ainsi que des facteurs de croissance qui participent de façon autocrine au maintien de la différenciation myofibroblastique.

Plusieurs stratégies de culture cellulaire ont été développées pour étudier les mécanismes de différenciation myofibroblastique dans un contexte de fibrose mais il convient de distinguer les modèles adaptés à l'étude des mécanismes d'initiation de la différenciation myofibroblastique des modèles pertinents pour l'étude du maintien de cette différenciation au cours du temps.

a- Induction de la différenciation myofibroblastique.

Cette stratégie consiste à induire la différenciation myofibroblastique *in vitro* en soumettant les fibroblastes du derme à des agents pro-fibrosants exogènes (rayonnements ionisants, bléomycine) ou endogènes, tels que les facteurs de croissance (TGF−β1, CTGF/CCN2, PDGF); les facteurs vasoactifs (Angiotensine II, ET1); les facteurs pro-coagulants (thrombine); les médiateurs inflammatoires (Espèces Oxygénées Réactives, Histamine, cytokines pro-inflammatoires). Ces différents stimuli permettent de mimer partiellement l'induction du phénotype fibrogénique qui est alors acquis indépendamment du micro-environnement et sous l'action d'un nombre limité de facteurs paracrines.

L'exposition des fibroblastes du derme à des agents pro-fibrosants exogènes, tels que rayonnements ionisants et la bléomycine, augmente la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire, *via* induction précoce du facteur pro-fibrosant TGF−β1 [6]. En effet, l'apport

exogène de TGF–β1 stimule la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [7] par activation directe de la transcription des gènes de l'actine des muscle lisse de type α (α-sm actine) et des collagènes, et répression des gènes codant pour les enzymes assurant la dégradation de la matrice extracellulaire [8]. L'activation transcriptionelle des gènes des collagènes induite par le TGF-β1 dépend de l'activation du complexe Smad3/4, mais peut nécessiter l'intervention de facteurs de transcription tels que Sp-1 ou celle du cofacteur p300 [9] . D'autres cascades de signalisation peuvent également contribuer à la transactivation des gènes impliqués dans les processus de fibrogenèse, dont les voies associées aux protéines G, aux Mitogen-Activated Kinases : Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK), p38/MAPK et Stress-Associated Protein Kinase/c-jun amino terminal Kinase (SAPK/JNK) [10] .

Ces modèles miment de façon simplifiée l'étape d'acquisition du phénotype, mais ne reflètent que partiellement le profil de différenciation acquis au sein du tissu. En effet, *in situ*, le programme de différenciation myofibroblastique dépend de multiples facteurs environnementaux que sont les facteurs de croissance, les interactions cellules-cellules et cellules-matrice, ou encore les forces de tension mécanique. Aussi, afin d'étudier les signaux moléculaires responsables du maintien de la différenciation myofibroblastique, des modèles de culture de fibroblastes primaires isolés à partir de tissu pathologique ont été développés. Ils permettant ainsi d'étudier un phénotype fibrogénique établi et acquis au sein d'un tissu.

b- Maintien de la différenciation myofibroblastique

Les myofibroblastes isolés de fibrose cutanée radio-induite conservent un phénotype sécrétoire et contractile analogue au phénotype pathologique *in situ*. Ils présentent une forte expression constitutive du TGF-β1, mais celle-ci n'engendre pas d'inhibition de croissance, peut-être à cause d'un défaut de translocation nucléaire de Smad3 [11] . Les fibroblastes isolés de peau de patients atteints de sclérodermie, quant à eux, présentent un défaut de régulation de la voie TGF-β1, corrélé à l'induction du récepteur de type I et/ou à une altération de l'activité de Smad3 [12]. Ces fibroblastes surexpriment constitutivement le CTGF, un amplificateur des signaux fibrogéniques induit par le TGF-β1 qui semble nécessaire au maintien de la fibrose au cours du temps [13]. La comparaison des phénotypes des fibroblastes normaux soumis au TGF-β1 et des fibroblastes isolés de sclérodermie montre l'activation de voies de régulation différentes pour le contrôle de l'expression du CTGF. En effet, dans les fibroblastes sains, l'activation transcriptionnelle du CTGF par le TGF-β dépendrait de Smad3 et du site TEF, alors que dans les fibroblastes isolés de sclérodermie, la

surexpression constitutive de CTGF ne dépendrait pas des élément de réponse au TGF-β (boite Smad et TGF-β RE), mais plutôt de l'élément Sp1 présent dans le promoteur du CTGF [14].

Ces modèles de culture de cellules sont très pratiques pour la mise en évidence de dysfonctionnements cellulaires fins et persistant dans le temps qui illustrent le caractère chronique des fibroses *in situ*. En outre, ils permettent la mise en évidence de voies moléculaires et de mode de régulation spécifique dans les cellules issues de fibroses tissulaires, permettant ainsi de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

c- Les modèles de culture organotypique

Les modèles de culture cellulaire classique placent les cellules sur des supports en plastique qui modifient de façon substantielle la physiologie cellulaire. En revanche, les modèles de peaux reconstruites, qui replacent les cellules dans un environnement tri-dimensionnel en contact avec le stroma, permettent l'étude des processus de contraction et des communications intercellulaires.

Les systèmes de culture organotypiquereconstituent un environnement dans lequel les processus d'adhésion cellulaire se produisent dans les trois dimensions de l'espace [15]. Dans ces modèles, la contraction matricielle se produit en réponse aux forces de traction exercées par les cellules. En retour, ce changement de conformation de la matrice induit une véritable régulation phénotypique. Ainsi, des fibroblastes ensemencés dans une matrice de collagène flottante deviennent quiescents en 24h, par inhibition de la voie ERK. En revanche, des fibroblastes ensemmencés dans une matrice de collagène soumise à des tensions mécaniques se différencient en myofibroblastes, néosynthétisent l'α-sm actine, et contractent la matrice extracellulaire environnante, *via* l'activation des petites protéines G de la famille Rho et de leurs effecteurs ROCK [16]. Ces modèles de culture organotypique ont permis de mettre en évidence la capacité contractile accrue des fibroblastes cicatriciels [17] et la contribution directe des kératinocytes cicatriciels aux processus de fibrogenèse [18] . En effet, ces derniers stimulent la production de matrice extracellulaire des fibroblastes normaux et des myofibroblastes isolés de cicatrices hypertrophiques, grâce à des médiateurs qui restent à identifier. Enfin, ces modèles complexes permettent l'étude des mécanismes d'action de molécules thérapeutiques anti-fibrosantes *in vitro*, comme par exemple ceux des antioxydants [19].

2- Les modèles animaux

Combien même les modèles expérimentaux basés sur la culture cellulaire, tels que ceux décrits ci-dessus, permettent-ils des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes moléculaires d'activation et de régulation des fonctions fibroblastiques, les processus fibrogéniques n'en restent pas moins beaucoup trop complexes pour n'être étudiés qu'*in vitro*. En effet, les fibroses résultent de la conjonction des phénomènes complexes de ré-épithélialisation, d'activation vasculaire et inflammatoires, de dépôt de matrice extracellulaire et de contraction, qui nécessitent des systèmes physiologiques intégrés afin d'être appréhendés dans leur ensemble. C'est pourquoi des modèles expérimentaux animaux sont indispensables. Ceux-ci présentent de plus l'avantage de permettre la validation de nouvelles approches thérapeutiques qui seront ensuite extrapolables à l'homme.

La peau du porc domestique présente des caractéristiques structurales et fonctionnelles (pilosité, structure collagénique, vitesse de renouvellement des kératinocytes, caractéristiques enzymatiques) semblables à celle de l'homme. D'autre part, l'adhérence de la peau au tissu sous-cutané et la structure du réseau lymphatique impliquent des processus cicatriciels similaires chez le porc et l'homme. Le tégument cutané porcin constitue donc un modèle pertinent d'étude des fibroses cutanées, très utilisé pour l'étude des fibroses cutanées radio-induites [20] .

Les modèles murins sont également très utilisés malgré les différences importantes que la peau de souris présente avec la peau humaine : épaisseur totale de la peau (400 µm chez les rongeurs contre 1400 µm chez l'homme), épaisseur de l'épiderme (10 µm chez les rongeurs contre 60-90 µm chez l'homme), densité des follicules pileux (1000/mm2 chez les rongeurs contre 25/mm2 chez l'homme), structure vasculaire superficielle et absence d'adhésion aux tissus sous-cutanés, par exemple. De plus, les mécanismes cicatriciels des rongeurs génèrent peu de tissu de granulation, et en conséquence, la fibrogenèse est rare. Ces modèles ne reproduisent que partiellement les processus complexe de la fibrogenèse humaine, ils conviennent néanmoins à l'étude de certains paramètres précis de la fibrose.

a- Les modèles d'induction exogène de la fibrose.

Les agents pro-fibrosants exogènes tels que la bléomycine (injection sous-cutanée quotidienne) et les rayonnements ionisants (irradiation localisée à forte dose) produisent une réponse inflammatoire et vasculaire aigüe qui évolue vers une ulcération épidermique majeure et une fibrose très cellularisée et riche en matrice extracellulaireen 4 à 5 semaines. Ces stratégies emploient des agressions tissulaires très sévères et produisent des fibroses à évolution rapide, conséquence des lésions initiales aigües. Elles sont difficilement

assimilables aux fibroses induites par les traitements anti-tumoraux de chimio ou radiothérapie, qui sont des séquelles plus tardives ne se développant pas nécessairement après des lésions aigües sévères, mais permettent, en revanche, l'étude des voies moléculaires impliquées dans la fibrogenèse. Ainsi, le développement des fibroses cutanées chimio- et radio-induites est partiellement inhibé chez les souris déficientes en Smad3 [21-22] . Ces études confirment l'implication de la voie TGF-β dans le contrôle de la fibrogenèse et mettent en évidence des particuliarités liées à l'agent inducteur. En effet, dans le modèle radio-induit, les souris Smad3-/- montrent une diminution de l'atteinte épithéliale (moins d'acanthose, d'ulcération et d'hyperkératose), de l'inflammation intradermique, de l'expression du TGF–β et du nombre de myofibroblastes. A l'inverse, dans le modèle chimio-induit (bléomycine), la cible principale semble être le fibroblaste car la déficience en Smad3 n'induit pas de modification de la réponse inflammatoire précoce.

Le modèle murin Scl GVHD représente également un modèle de fibrose cutanée fulgurante qui miment une forme sévère de sclérodermie humaine à évolution rapide. Cette fibrose est obtenue par greffe de cellules de moelle osseuse et de rate chez des souris irradiées à dose léthale. Dans ce modèle, les atteintes épithéliales et vasculaires sont mineures alors que les monocytes/macrophages et des lymphocytes T initient la réponse fibrogénique. En effet, elles produisent d'une part, des chemokines de la famille C-C (MCP-1, MIP1α et RANTES) qui exercent une action chémotactique sur les cellules immunocompetentes et entretiennent ainsi la réponse inflammatoire aigue, et d'autre part, le TGF-β1 qui stimule la différenciation des fibroblastes et la synthèse de matrice extracellulaire. Dans ce modèle, la neutralisation du TGF-β par un anticorps, ou par le LAP (Latency associated protein), prévient le développement de la fibrose [23].

b- Les modèles de prédisposition génétique et génétiquement modifiés

L'existence de facteurs de prédisposition génétique a été mis en évidence par l'observation d'une réponse fibrogénique différente dans deux lignées murines. En effet, les C57BL6 présentent un phénotype pro-fibrosant alors que les C3H sont relativement résistantes au développement des fibroses radio-induites cutanées, pulmonaires et intestinales. Plus récemment, des loci chromosomiques de prédisposition au développement des fibroses pulmonaires ont été décrit sur les chromosomes 1, 6, 17 et 18 murins. En particulier, la région *radpf-1* du chromosome 17 située dans le complexe majeur d'histocompatibilité semble être un locus « universel » de prédisposition à la fibrose puisqu'il est génétiquement lié au développement des fibroses qu'elles soient radio-induites, chimio-induites ou particulaires. La

région *radpf-1* contient des gènes potentiellement impliqués dans le développement des fibroses, notamment ceux codant pour le TNF, la MnSOD, le plasminogène, ou p21 [24].

Le modèle murin TSK (tight skin) présente un phénotype analogue à celui des sclérodermies systémiques (accumulation de matrice extracellulaire dans la peau et les vicères). Cette mutation spontanée léthale à l'état homozygote, touche le gène de la fibrilline-1 et cause une altération structurale des micro-fibrilles, et la production d'auto-anticorps dirigés contre la protéine mutante chez les hétérozygotes. Chez les animaux TSK +/-, le dépôt collagénique intradermique dépend des lymphocytes B CD19, via la production combinée d'auto-anticorps et de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 [25].

Conclusion

Les modèles d'étude de la fibrose cutanée ont permis d'appréhender la complexité des mécanismes physiopathologiques de la fibrogenèse et du maintien de la fibrose. Ces travaux montrent que les fibroses sont des phénomènes dynamiques et permettent d'envisager des interventions thérapeutiques ciblées non seulement préventives mais aussi curatives.

Références

1. Sivan V, Vozenin-Brotons MC, Tricaud Y, et al. Altered proliferation and differentiation of human epidermis in cases of skin fibrosis after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(2):385-93.
2. Miliani de Marval PL, Gimenez-Conti IB, LaCava M, Martinez LA, Conti CJ, Rodriguez-Puebla ML. Transgenic expression of cyclin-dependent kinase 4 results in epidermal hyperplasia, hypertrophy, and severe dermal fibrosis. Am J Pathol 2001;159(1):369-79.
3. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1171-85.
4. 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(5):349-63.
5. Hinz B, Gabbiani G. Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. Curr Opin Biotechnol 2003;14(5):538-46.
6. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2):277-90.
7. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. J Cell Biol 1998;142(3):873-81.
8. Verrecchia F, Mauviel A. Control of connective tissue gene expression by TGF beta: role of Smad proteins in fibrosis. Curr Rheumatol Rep 2002;4(2):143-9.
9. Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. J Invest Dermatol 2002;118(2):211-5.
10. Grotendorst GR, Rahmanie H, Duncan MR. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. Faseb J 2004;18(3):469-79.
11. Reisdorf P, Lawrence DA, Sivan V, Klising E, Martin MT. Alteration of transforming growth factor-beta1 response involves down-regulation of Smad3 signaling in myofibroblasts from skin fibrosis. Am J Pathol 2001;159(1):263-72.
12. Gore-Hyer E, Pannu J, Smith EA, Grotendorst G, Trojanowska M. Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of costimulatory insulin signaling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts. Arthritis Rheum 2003;48(3):798-806.
13. Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology. Biochem Cell Biol 2003;81(6):355-63.
14. Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, et al. Constitutive CTGF expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. J Biol Chem 2003;29:29.

15. Grinnell F. Fibroblast-collagen-matrix contraction: growth-factor signalling and mechanical loading. Trends Cell Biol 2000;10(9):362-5.
16. Lee DJ, Ho CH, Grinnell F. LPA-stimulated fibroblast contraction of floating collagen matrices does not require Rho kinase activity or retraction of fibroblast extensions. Exp Cell Res 2003;289(1):86-94.
17. Finesmith TH, Broadley KN, Davidson JM. Fibroblasts from wounds of different stages of repair vary in their ability to contract a collagen gel in response to growth factors. J Cell Physiol 1990;144(1):99-107.
18. Bellemare J, Roberge CJ, Bergeron D, Lopez-Valle CA, Roy M, Moulin VJ. Epidermis promotes dermal fibrosis: role in the pathogenesis of hypertrophic scars. J Pathol 2005;206(1):1-8.
19. Vozenin-Brotons MC, Sivan V, Gault N, et al. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-beta1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. Free Radic Biol Med 2001;30(1):30-42.
20. Lefaix JL, Daburon F. Diagnosis of acute localized irradiation lesions: review of the French experimental experience. Health Phys 1998;75(4):375-84.
21. Flanders KC, Sullivan CD, Fujii M, et al. Mice lacking Smad3 are protected against cutaneous injury induced by ionizing radiation. Am J Pathol 2002;160(3):1057-68.
22. Lakos G, Takagawa S, Chen SJ, et al. Targeted disruption of TGF-beta/Smad3 signaling modulates skin fibrosis in a mouse model of scleroderma. Am J Pathol 2004;165(1):203-17.
23. Xu J, Benyon RC, Leir SH, Zhang S, Holgate ST, Lackie PM. Matrix metalloproteinase-2 from bronchial epithelial cells induces the proliferation of subepithelial fibroblasts. Clin Exp Allergy 2002;32(6):881-8.
24. Haston CK, Zhou X, Gumbiner-Russo L, et al. Universal and radiation-specific loci influence murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis. Cancer Res 2002;62(13):3782-8.
25. Nakao A, Fujii M, Matsumura R, et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. J Clin Invest 1999;104(1):5-11.

Figure 1 : La différenciation myofibroblastique au cœur de la fibrose cutanée

Figure 2 : Modèles d'études de la fibrose cutanée. A- Modèle d'initiation et de maintien de la différenciation myofibroblastique *in vitro.* B- Le tégument cutané porcin comme modèle expérimental de fibrose cutanée