

Au-delà du souffle : L'énigme de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Nos poumons sont-ils en danger ? La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie grave et mortelle résultant d'un excès de tissu cicatriciel au niveau des alvéoles pulmonaires suite à des lésions répétées, altérant ainsi l'apport en oxygène de l'organisme (1). La FPI touche majoritairement les hommes âgés mais elle peut affecter tout le monde (1). Il y a également certains facteurs de risques tels que le tabagisme, l'hérédité, l'environnement et des médicaments qui favorisent le développement de la FPI (1). La recherche sur cette maladie est importante pour une meilleure compréhension des fonctionnements cellulaires et ainsi l'espoir que les futures avancées scientifiques sauveront des vies (1).

Dans un monde où nous ne pouvons plus ignorer le lien entre la qualité de l'air et l'augmentation des maladies respiratoires graves, une maladie dont la prévalence a doublé au cours des 10 dernières années émerge de l'ombre : la FPI. C'est une maladie silencieuse des poumons qui étouffe ses victimes de manière irréversible. En effet, les statistiques ne mentent pas : l'espérance de vie sans traitement est de 2,5 à 3,5 ans et la seule cure est la transplantation des poumons. La FPI prive les patients de leur capacité à respirer, mais aussi de leur avenir, en l'absence d'une prise en charge adéquate (1).

Le système respiratoire :

Le système respiratoire est similaire pour tous les mammifères : il est constitué du nez, de la bouche, du pharynx et du larynx, de la trachée, des poumons, des bronches, des bronchioles et se termine par les sacs alvéolaires (2). Au niveau de ces sacs, l'air inhalé circule et les échanges gazeux oxygène-dioxyde de carbone se produisent au sein des petits vaisseaux sanguins (capillaires) (2) (Figure 1). En tant qu'unité fonctionnelle du poumon, le compartiment alvéolaire et sa niche associée sont indispensables à la vie terrestre (2). La niche alvéolaire est composée d'alvéoles, qui sont composées, entre autres, de pneumocytes de type I et II, de macrophages alvéolaires et de cellules endothéliales capillaires pulmonaires (CECP) qui jouent un rôle important dans la régénération des cellules après une blessure (Figure 2) (2). Les pneumocytes de type I couvrent la surface d'échanges gazeux et restent en contact étroit avec le plexus capillaire (2), Tandis que les pneumocytes de type II produisent le surfactant, qui réduit la tension superficielle dans les alvéoles, empêchant ainsi leur effondrement à chaque expiration (2). Les pneumocytes de type II ont la capacité de s'auto-renouveler et de se différencier en pneumocytes de type I (2). Les macrophages alvéolaires surveillent constamment le microenvironnement alvéolaire pour détecter les pathogènes ou des particules nocives afin de les éliminer (2). En effet, après une lésion pulmonaire, cette interface entre les CECP et les pneumocytes de type I doit être rétablie pour une fonction respiratoire adéquate (2). Cependant, dans quelques cas des lésions, la réponse inflammatoire est profonde, impliquant plusieurs types de cellules immunitaires (2). Les cellules immunitaires, sont des cellules jouant un rôle protecteur, défendant notre organisme contre des corps étrangers et pathogènes (2). Le système immunitaire est nécessaire pour restaurer l'équilibre du corps et pour l'élimination des sous-produits cellulaires et microbiens (2). Le remodelage pulmonaire irréversible provoqué par des lésions chroniques et une

inflammation incontrôlée est considéré comme l'un des facteurs principaux du développement de la fibrose pulmonaire (1).

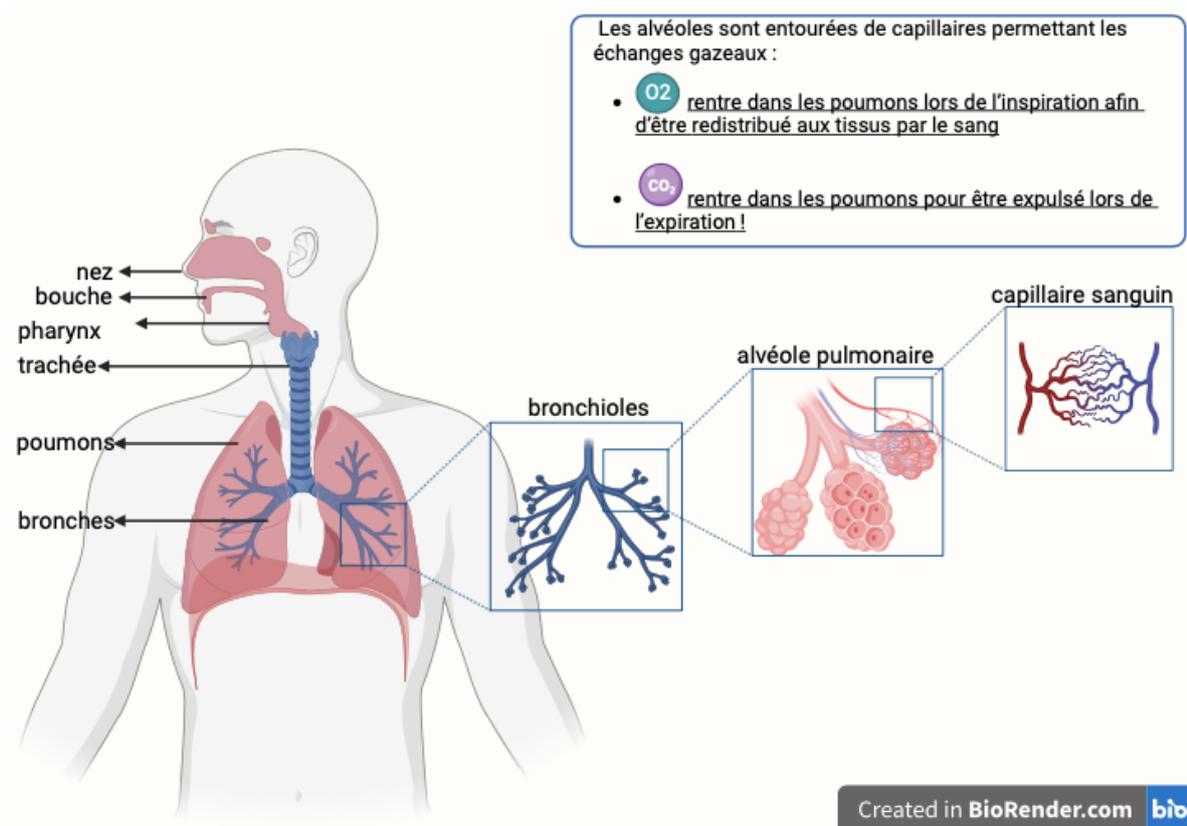


Figure 1 : *Le système respiratoire* : Le système respiratoire se compose du nez, de la bouche, du larynx, du pharynx, de la trachée, des poumons, des bronches, des bronchioles se finissant par les alvéoles pulmonaires. Il est étroitement lié au système circulatoire afin d'effectuer les échanges gazeux, grâce aux capillaires sanguins qui sont de tout petits vaisseaux entourant les alvéoles pulmonaires (2).

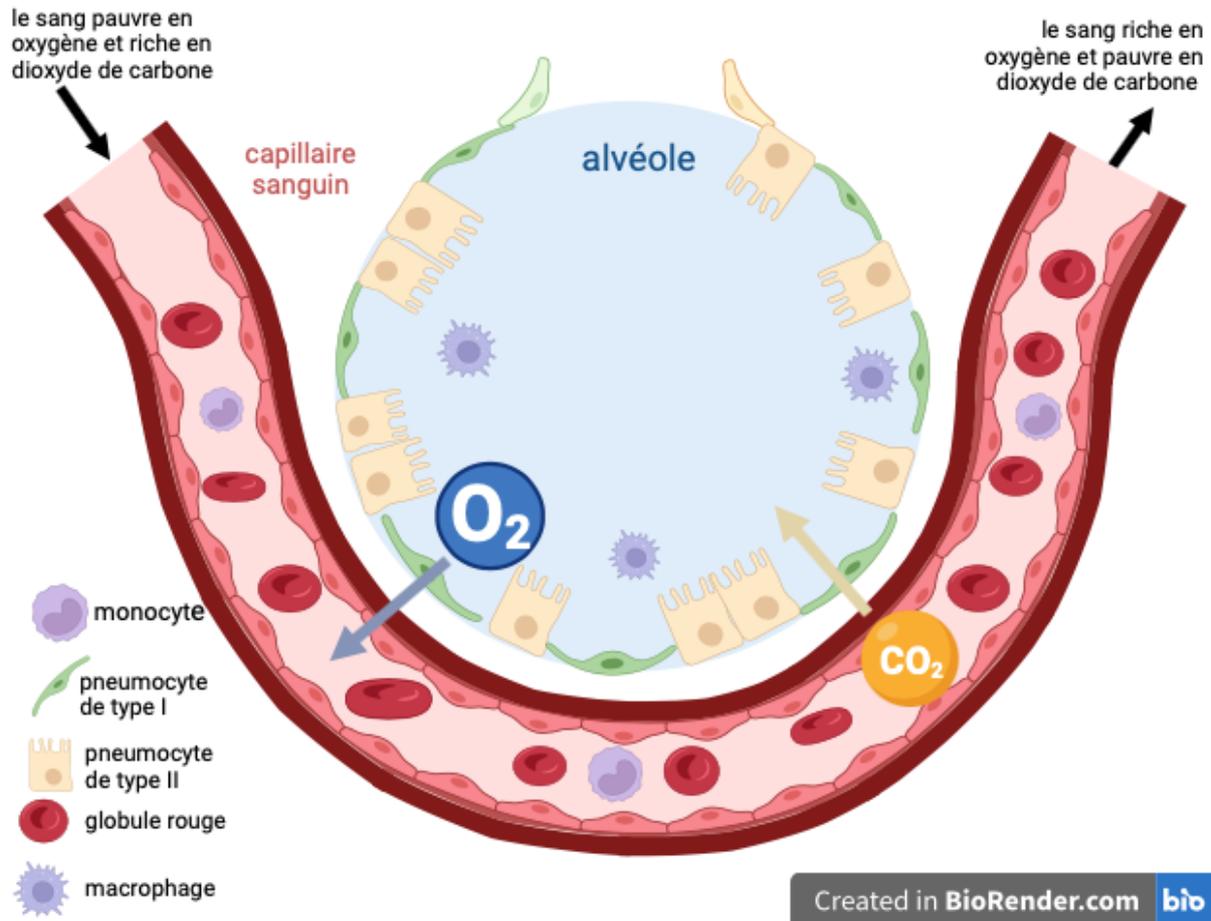


Figure 2: *La respiration et la niche alvéolaire* : Lors de l'inspiration, l'oxygène passe des poumons au niveau des alvéoles pulmonaires vers la circulation sanguine pour être distribué aux différents tissus. L'oxygène est indispensable pour les tissus, c'est une source d'énergie. Lors de l'expiration, le dioxyde de carbone du sang passe dans les poumons afin d'être éliminé. L'épithélium alvéolaire est composé de pneumocytes de type I et de type II. Les monocytes quittent la circulation sanguine, se différencient en macrophages et arrivent au siège de l'inflammation pour jouer leur rôle dans l'immunité. Les globules rouges distribuent l'oxygène (2).

C'est quoi la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ?

La FPI est une maladie chronique, c'est-à-dire qu'elle persiste au cours du temps, ainsi que progressive et irréversible (3). Son incidence est en augmentation et est estimée entre 4,6 et 16,3 pour 100 000 personnes et sa prévalence est de 13 à 20 cas pour 100 000 personnes (1). La prévalence prend en compte les cas existants de cette maladie tandis que l'incidence prend en compte les nouveaux cas. L'incidence est plus élevée en Amérique de Nord et en Europe qu'en Amérique du Sud et Asie de l'est (1). La maladie présente des symptômes non-spécifiques et communs à d'autres pathologies pulmonaires ce qui a pour conséquence d'induire un retard du diagnostic de plusieurs années (4).

Les facteurs contribuant au développement de la FPI :

Les causes de la FPI ne sont pas encore connues, bien que certains facteurs participant au développement de cette maladie aient été identifiés (1). Il y a notamment des facteurs environnementaux tels que la pollution, l'exposition à la poussière de métal et de bois

et la cigarette (1) (Figure 3). En effet, les voies respiratoires sont en contact étroit avec le milieu extérieur et l'environnement (3). Les poumons sont alors exposés à des particules, dont certaines peuvent endommager les cellules pulmonaires (3). D'autres facteurs contribuant aussi au développement de la FPI sont l'âge, le sexe, la génétique, l'exposition à certains médicaments, drogues et virus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et les antécédents médicaux (3) (Figure 3). L'âge et le sexe sont deux paramètres importants car la FPI a une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes et la fréquence augmente avec l'âge (1). En effet, les adultes de plus de 65 ans sont plus sujets à être atteints par cette maladie (5). Les variations génétiques restent des facteurs de risque, mais ne sont pas suffisantes pour en déterminer la cause (3). Selon une étude, la génétique est responsable de seulement 12,4% des FPI. Ce pourcentage augmente pour les personnes de plus de 65 ans à 17,7 %. Deux mutations courantes de l'ADN, qui est notre carte d'identité génétique, ont été identifiées (3). Une mutation du gène MUC5B altère la production de la mucine, une protéine constituant le mucus, engendrant son excès (3). Ce mucus est présent dans les fosses nasales ainsi que les bronches, et permet de piéger des particules étrangères inhalées (3). L'autre mutation courante est celle du gène de la desmoplakine (3). La desmoplakine est une protéine permet de former une connexion entre les cellules. Lorsque cette protéine devient déficiente, cela va alors, dans le cas de la FPI, perturber la structure alvéolaire favorisant des lésions alvéolaires chroniques et une dérégulation de la réparation épithéliale (3). Ces mutations peuvent être transmises à la descendance qui aura alors plus de chance de développer la FPI, cela est appelé la prédisposition génétique familiale (3).

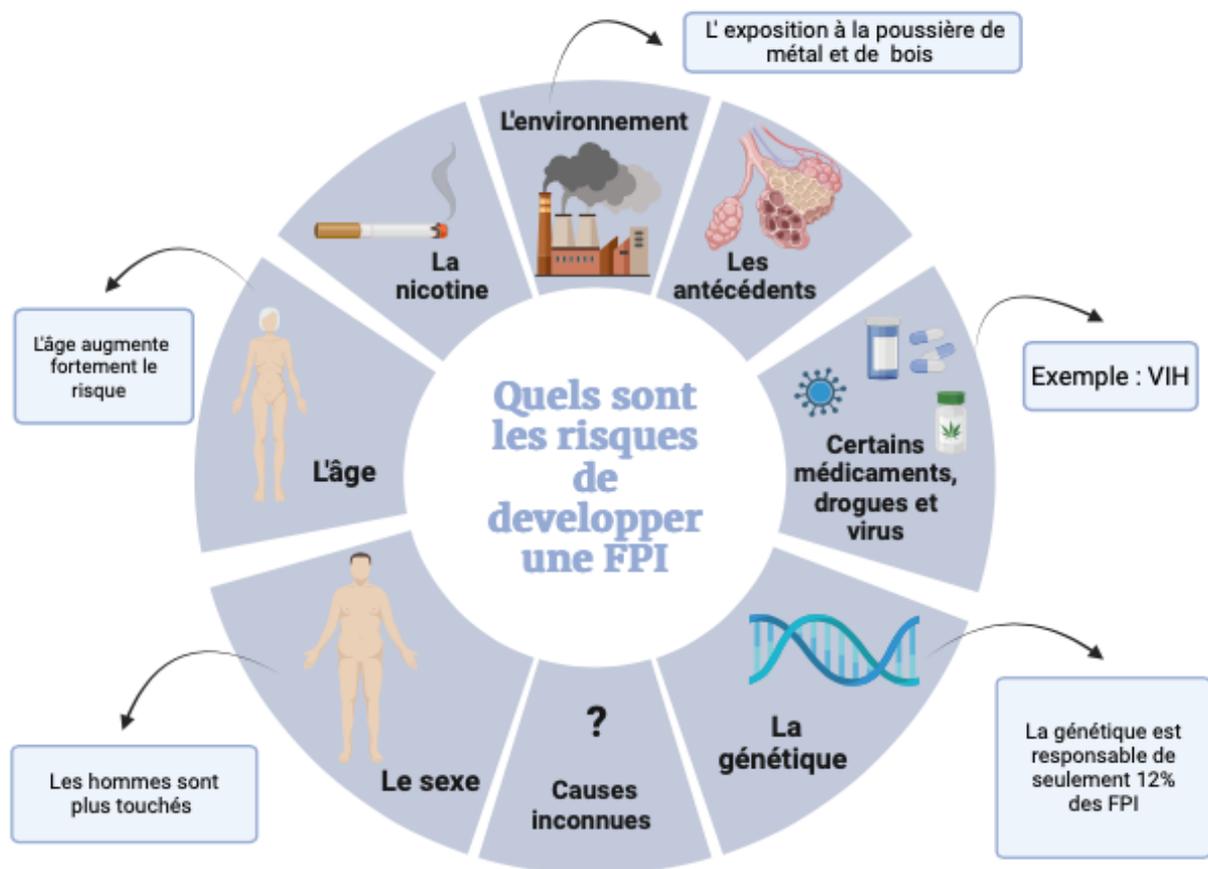


Figure 3 : Liste de facteurs identifiés et impliqués dans le développement de la FPI : Les différents facteurs jouant un rôle dans le développement de la FPI : l'environnement, les antécédents, certains drogues et virus, la génétique, le sexe, l'âge, la nicotine. VIH, épeler.

Comment cette maladie se développe-t-elle ?

Le processus de cicatrisation est un fonctionnement physiologique menant à la réparation tissulaire. Il implique plusieurs acteurs travaillant ensemble pour restaurer les tissus endommagés (3). La cicatrisation alvéolo-capillaire se déroule en deux phases principales :

- *Phase vasculaire et inflammatoire :*

- Le processus vasculaire, appelé hémostasie, est un processus physiologique complexe en trois étapes visant à arrêter les saignements. La phase vasculaire de vasoconstriction consiste en une contraction des vaisseaux sanguins pour limiter la perte de sang. La phase plaquettaire, où les plaquettes sanguines, des fragments de cellules spécialisées, se collent pour former un bouchon plaquettaire dans la zone lésée. Enfin, la phase de coagulation, où des protéines sanguines appelées facteurs de coagulation, forment un réseau de fibres stabilisant le bouchon plaquettaire (Figure 4).

Le processus inflammatoire entraîne une vasodilatation des vaisseaux, c'est-à-dire l'augmentation de la largeur des vaisseaux permettant aux cellules immunitaires d'arriver plus rapidement au lieu de la plaie. Une fois activées, ces cellules éliminent éventuellement des pathogènes ayant pénétré par la plaie, et les débris cellulaires. Ces cellules immunitaires sont les neutrophiles et les macrophages, ainsi que des lymphocytes, qui sont les défenseurs de notre organisme (Figure 5) (3–5).

- *Phase de reconstruction tissulaire:*

- Au niveau de la lésion, les pneumocytes de type I et II sécrètent la protéine de signalisation CXCL12, qui se lie au récepteur CXCR4 impliqué dans la multiplication cellulaire et la régénération tissulaire. Ce récepteur est situé sur les fibrocytes et fibroblastes, des cellules impliquées dans la synthèse et dans l'entretien de la matrice extracellulaire et qui contribuent ainsi à la structure et à la fonction des tissus. Ce processus induit le déplacement des fibroblastes vers la lésion par un mécanisme de chimiotactisme. Le chimiotactisme est un processus lors duquel les cellules se déplacent d'une région à l'autre suivant un gradient chimique (3,5) (Figure 4). Les pneumocytes sécrètent également le TGF- β permettant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes (voir ci-dessous). De plus, les fibroblastes possèdent à leur surface des protéines nommées intégrines qui permettent de mesurer les variations de rigidité de la matrice extracellulaire. Cette rigidité augmente lors de la fibrose, ce qui sera détecté par ces intégrines, qui vont alors induire la voie de signalisation TGF- β (3,4,6).

- Les myofibroblastes sont des cellules qui sécrètent une matrice extracellulaire riche en collagène, ce qui lui confère une résistance aux tissus. La matrice extracellulaire est aussi composée de la fibronectine, une glycoprotéine qui joue un rôle dans la cicatrisation des plaies, et de la fibrine, une protéine qui joue un rôle crucial lors de la coagulation sanguine. La fibrine a pour but d'adhésion cellulaire et permet donc de colmater la plaie (3,5).

Pour restaurer le tissu à son état physiologique de base, les macrophages et une multitude d'autres acteurs favorisent la réabsorption de la matrice extracellulaire pour rétablir les échanges gazeux au niveau de la lésion(5).

La FPI est une réponse dérégulée de la cicatrisation amenant une altération structurale des poumons et donc de leur fonctionnement, telle qu'une réduction conséquente de la surface des échanges gazeux et du volume d'air inspiré (3). La maladie est examinée sous plusieurs angles :

- *Activation aberrante des pneumocytes de type I et II induisant une fibrose pulmonaire (Figures 4 et 5):*
 1. Un milieu riche en chimiokines, telles que TGF- β et CXCL12 sécrétées par les macrophages, les pneumocytes II et les fibroblastes, induisent une migration excessive des fibroblastes et des progéniteurs des fibroblastes originaires de la moelle, les fibrocytes, vers les micro-blessures (5).
 2. De plus, les pneumocytes anormaux sécrètent du TGF- β qui est un facteur favorisant leur différenciation en fibroblastes (transition épithélio-mésenchymateuse) et favorisant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes (3,5).
 3. La formation de complexe facteur tissulaire-FVIIa-FX au niveau des pneumocytes anormaux va induire la stimulation des fibroblastes et puis leur différenciation en myofibroblastes qui ont pour but de former de la fibrine composant la matrice extracellulaire (3,6).
 4. Les pneumocytes anormaux sécrètent plasminogène activateur inhibiteur-1 (PAI 1), une protéine qui inhibe le processus de dissolution des caillots sanguins (3,5,6).

L'augmentation incontrôlée des fibroblastes et myofibroblastes résultent dans une production excessive de la matrice extracellulaire ainsi que sa persistance activent des cascades de signalisation favorisant le processus de fibrose (3,5,6).

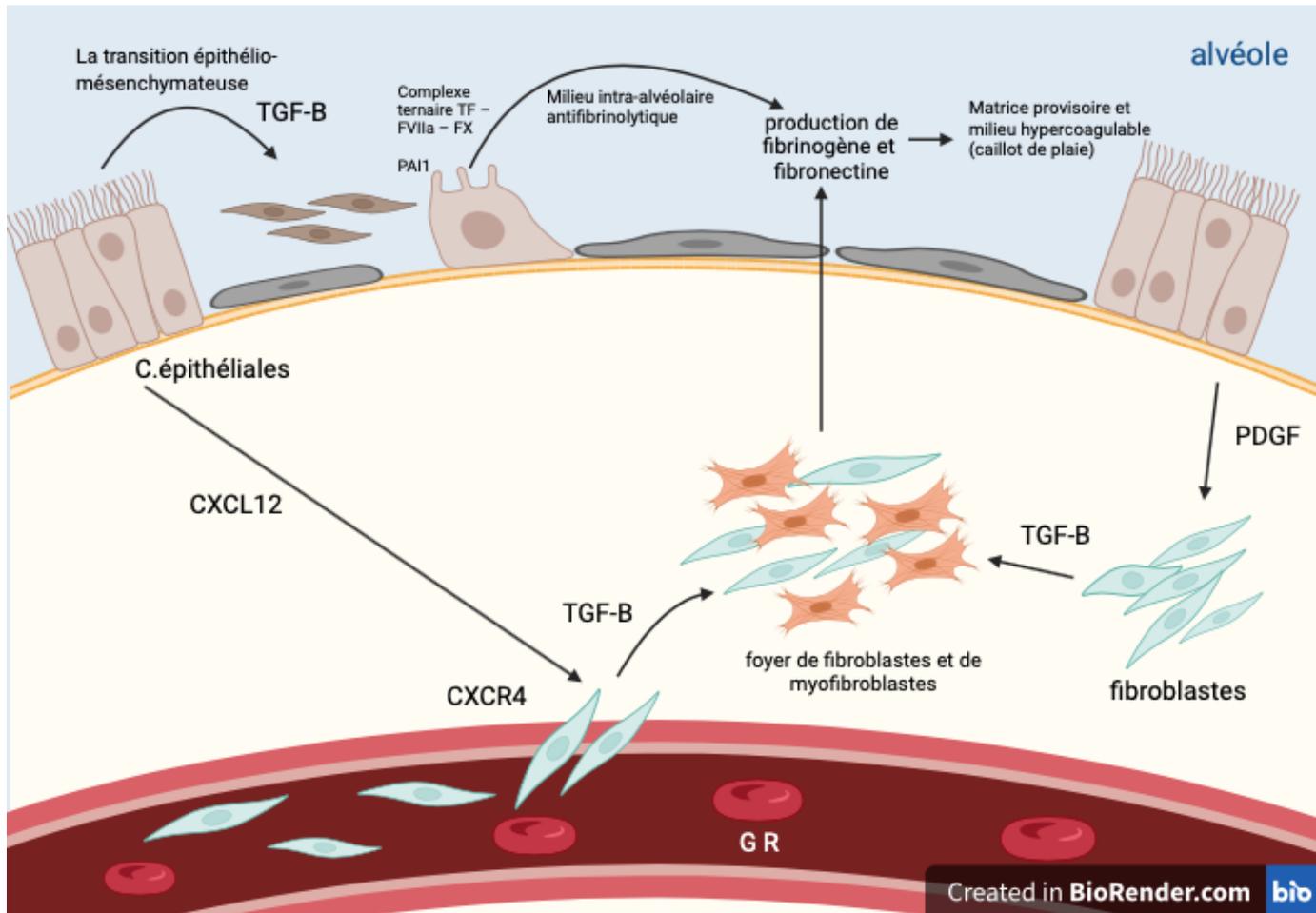


Figure 4 : Les mécanismes de développement de la fibrose idiopathique pulmonaire : La cicatrisation est un processus physiologique normal de réparation tissulaire qui peut induire la fibrose s'il est activé de manière excessive. Dans ce processus, les pneumocytes de type I et II sécrètent le CXCL12 qui se lie au récepteur CXCR4 présent sur les fibrocytes (3). Cela va activer le processus de chimio-attraction des fibroblastes au sein de la zone lésée. Les pneumocytes sécrètent également des facteurs de croissance, comme le TGF- β , permettant le processus de la transition épithéliale-mésenchymateuse, c'est-à-dire la transition de pneumocytes en fibroblastes (3). Les fibroblastes forment de petits amas (foyers fibroblastiques) et se différencient en myofibroblastes (3). Ces foyers produisent la matrice extracellulaire servant à colmater la plaie. La matrice extracellulaire est constituée principalement de collagène mais aussi de fibrinogène et de la fibronectine (3). Les pneumocytes anormaux forment un complexe : le facteur tissulaire (TF) qui active la cascade de coagulation, facteur FVII (FVII) et le facteur X (FX). Le FX convertit la prothrombine en thrombine, qui clive le fibrinogène en fibrine (3). Parallèlement, ces pneumocytes anormaux sécrètent du PAI-1, créant un micro-environnement anti-fibrinolytique et hypercoagulable, empêchant la dégradation de la matrice. La persistance de cette matrice active des cascades de signalisation, déclenchant le mécanisme de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT). CXCL = chimiokine. CXCR= récepteur de chimiokine. PDGF = facteur de croissance, dérivé de plaquettes. TGF- β = facteur de croissance transformant β . PAI=inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1. TF=facteur tissulaire. Nommer les cellules dans la figure

Les cellules immunitaires et la FPI (Figure 5) :

Concernant la réponse inflammatoire, suite aux micro-blessures récurrentes au niveau des alvéoles, il y a l'intervention des cellules immunitaires notamment des monocytes qui se transforment en macrophages au niveau du site de la lésion, permettant d'augmenter le réservoir des macrophages des poumons.

Les macrophages résidents et les macrophages transformés à partir de monocytes circulants peuvent se différencier en 2 sous types:

-le type M1 antifibrotique suite aux chimiokines telles que l'IFN- γ et l'interleukines 12 (IL-12) sécrétées par les lymphocytes T CD4+ de type Th1 ou

-le type M2 profibrotique suite aux IL-4 et de l'IL-13 sécrétées par les lymphocytes T CD4+ de type Th2.

Ces sous-population des lymphocytes T qui coordonnent la réponse immunitaire médiée par les anticorps(4). Les lymphocytes auxiliaires jouent un rôle dans l'immunité innée, c'est-à-dire les premières lignes de défense mises en place par l'organisme (6).

Dans le contexte de la FPI, on observe un déséquilibre entre ces 2 populations de lymphocytes T CD4+ en faveur des lymphocytes de type Th2. Cet excès de la population Th2 va alors entrainer la différenciation des macrophages en type profibrotique et de nouveau favoriser le développement de la fibrose (3).

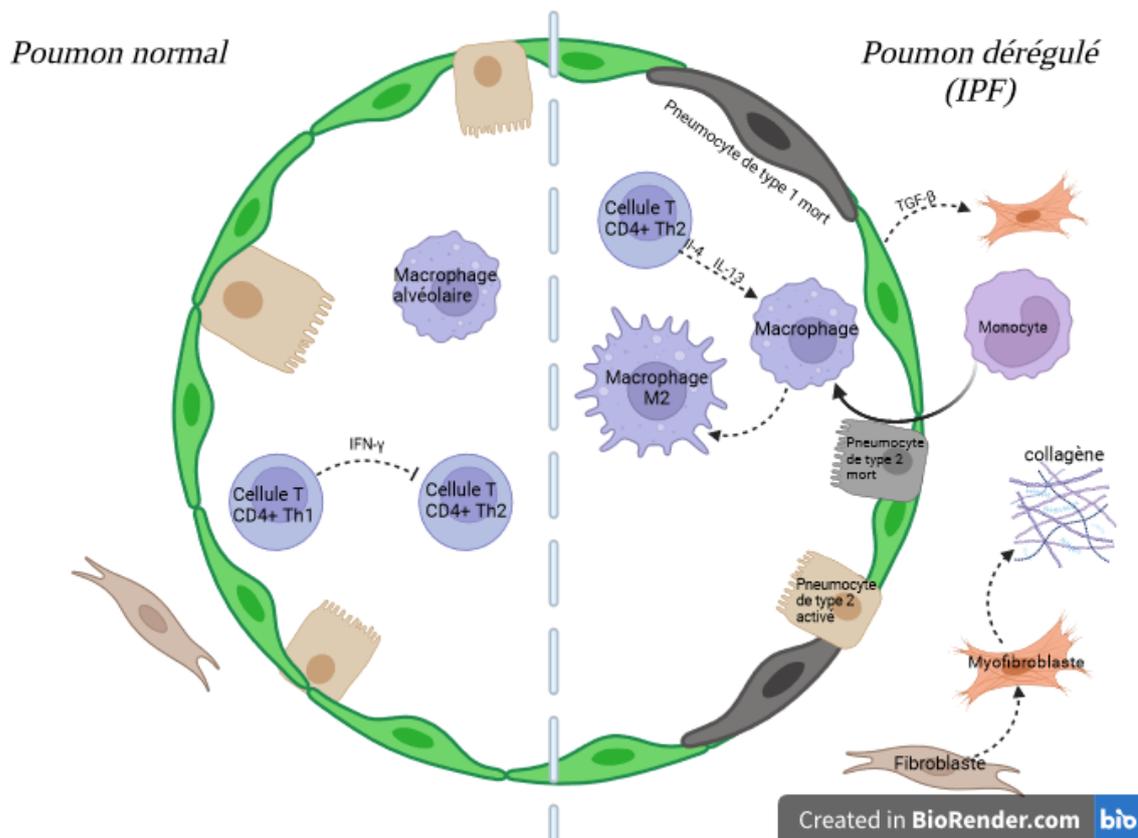


Figure 5: La physiopathologie de la FPI : une comparaison d'un sujet sain et malade : à gauche se trouve l'alvéole d'un sujet sain avec des pneumocytes de type I et II en bonne santé. En cas d'infection les monocytes sanguins migrent dans les tissus pulmonaires et se différencient en macrophages qui se différencieront en type M1 anti-fibrotique suite aux chimiokines sécrétées par les cellules nous protégeant contre les pathogènes, les

lymphocytes T CD4+ de type Th1. À droite se trouve l'alvéole d'un sujet malade, où en plus des pneumocytes actifs sécrétant le TGF- β , nous trouvons des pneumocytes morts. Les pneumocytes de type II décédés ne pourront plus régénérer les pneumocytes de type I en cas de blessure. La sécrétion du TGF- β par les pneumocytes de type II entraîne la migration de monocytes et de fibroblastes vers les sites de micro-blessures, ainsi que la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes. Les fibroblastes et les myofibroblastes sécrètent du collagène. Chez un sujet malade, nous pouvons constater une augmentation de la proportion des cellules T CD4+ de type Th2, induisant la polarisation des macrophages vers un type plus fibrotique (M2), (4).

La FPI et son diagnostic :

Le diagnostic de la FPI nécessite une approche multidisciplinaire en plusieurs étapes qui intègre des examens cliniques, radiologiques, et éventuellement des biopsies si nécessaire. Dans un premier temps, la présentation clinique, comprenant des symptômes tels qu'une difficulté respiratoire à l'effort inexplicable (dyspnée d'effort), une toux sèche chronique, et l'auscultation pulmonaire anormale (écoute des bruits pulmonaires au stéthoscope) (1). Ensuite, une évaluation clinique approfondie est entreprise afin d'identifier les facteurs de risque de la maladie (Figure 3). Cela se fait en éliminant d'autres causes potentielles de fibrose pulmonaire, telles que des infections, l'inhalation de substances toxiques comme l'amiante, des saignements pulmonaires, ainsi que des maladies auto-immunes où notre système immunitaire, censé défendre l'organisme contre des éléments étrangers, commence à attaquer nos propres cellules (1). Plus tard, des tests sont effectués pour évaluer la fonction pulmonaire. Ces tests incluent généralement une spirométrie, un examen médical au cours duquel on évalue la quantité d'air qu'un patient peut inspirer et expirer ainsi que la vitesse à laquelle il peut le faire (6,7) (Figure 6).

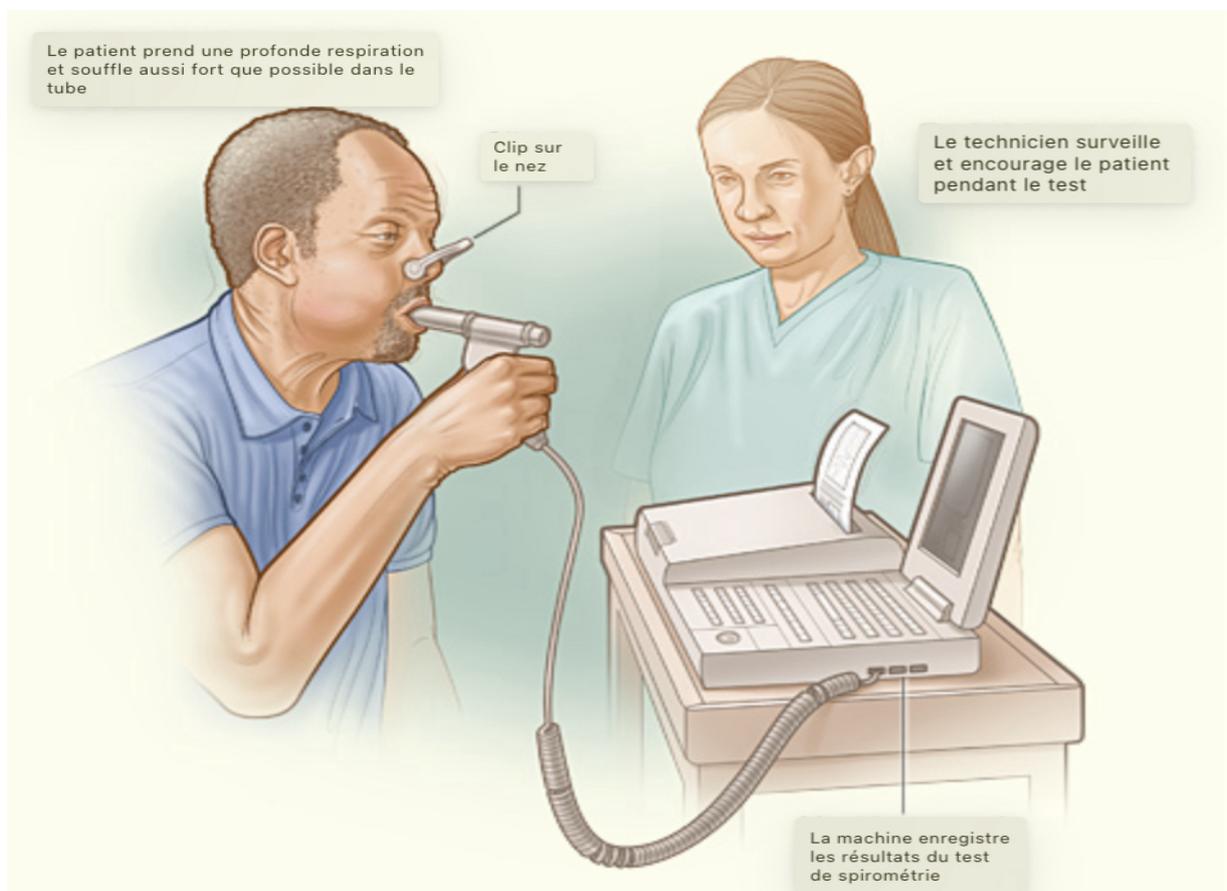


Figure 6 : Fonctionnement du spiromètre : Pendant le test de spirométrie, le patient, dont le nez est bouché, inspire et expire profondément dans un embout buccal relié à un spiromètre, une machine qui mesure les volumes d'air inspiré et expiré ainsi que leurs vitesses (8).

Un autre test fréquemment effectué est la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Lors de ce test, le patient inhale une quantité connue de monoxyde de carbone. La quantité de monoxyde de carbone exhalée est ensuite mesurée. La différence entre la quantité inhalée et exhalée correspond à la quantité absorbée par le sang. Ce test permet d'évaluer la capacité des poumons à transférer l'air inhalé vers les globules rouges du sang (7). Le diagnostic final repose sur une tomodensitométrie haute résolution, une technique d'imagerie médicale qui utilise des rayons X pour créer des images transversales détaillées des poumons (Figure 7). Elle est particulièrement utile dans le diagnostic et le suivi des maladies caractérisées par de la fibrose pulmonaire comme la FPI, et permet d'identifier les caractéristiques radiologiques typiques de la maladie (1,9).

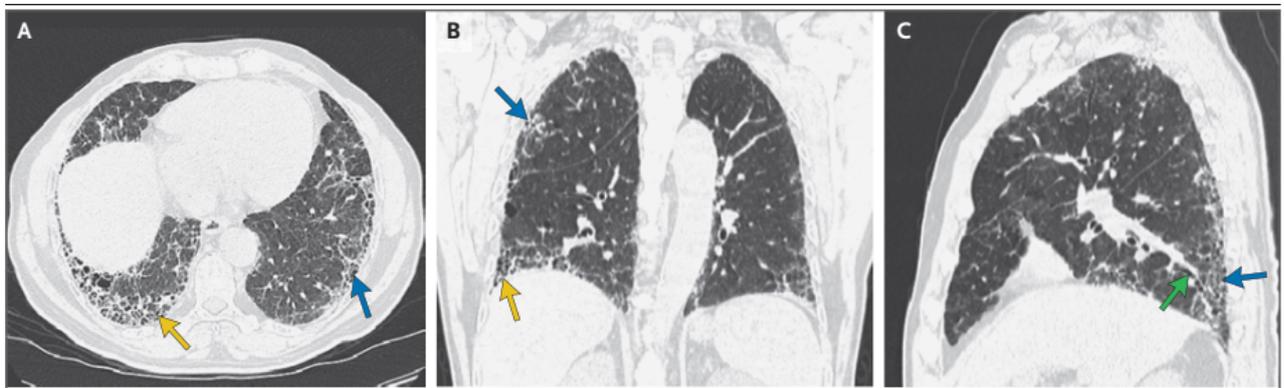


Figure 7 : Caractéristiques radiologiques typiques de la fibrose pulmonaire idiopathique : Opacités pulmonaires blanches, se présentant sous forme de lignes ou de trames, connues sous le nom de réticulations (flèches bleues) ou prenant l'apparence de rayons de miel (flèches jaunes), altérant l'architecture pulmonaire au niveau de la périphérie et de la base des deux poumons. Ces altérations sont associées à un élargissement des bronches, appelé bronchectasie de traction (flèche verte) (1).

Lorsque la combinaison des éléments cliniques et radiologiques ne suffit pas à confirmer le diagnostic, une biopsie pulmonaire peut être envisagée, sauf chez les patients présentant un haut risque (progression rapide de la maladie, hypertension pulmonaire, besoin significatif d'oxygène, ou une combinaison de ces facteurs) (1). Cette procédure implique le prélèvement d'un petit échantillon de tissu pulmonaire afin d'identifier, au microscope, des caractéristiques typiques de la maladie au niveau tissulaire. De plus l'utilisation de marqueurs moléculaires est à l'étude pour améliorer la fiabilité diagnostique. Ces marqueurs moléculaires sont des caractéristiques biologiques mesurables, telles que la protéine d'activation des fibroblastes alpha (FAP α), une protéine mesurée dans les lavages broncho-alvéolaires et qui est spécifiquement exprimée par les fibroblastes chez les patients atteints de fibrose pulmonaire faisant d'elle un indicateur potentiel de l'activité fibrotique dans les poumons (10).

Les traitements de la FPI :

La prise en charge non pharmacologique de la FPI comprend l'arrêt du tabac, la vaccination (grippe, pneumocoque et d'autres vaccins appropriés pour leur âge car ces patients sont plus à risque d'exacerbation pour ces infections), l'administration d'oxygène (oxygénothérapie), des exercices physiques pour améliorer la fonction pulmonaire et dans certains cas, la transplantation pulmonaire qui reste la seule solution curative à ce jour (1).

En ce qui concerne la prise en charge pharmacologique, malheureusement il n'existe pas encore de traitement curatif pour cette maladie en dehors de la transplantation pulmonaire. Cependant, des progrès ont été réalisés au cours des dernières années grâce à des médicaments tels que le nintédanib et la pirféridone qui limitent la fibrose et l'inflammation en bloquant des protéines impliquées dans la multiplication des cellules et la réparation des tissus endommagés (1). La surveillance et la gestion des effets secondaires liés au nintédanib et à la pirféridone revêtent une importance cruciale. Plus précisément, le nintédanib peut engendrer des diarrhées, une intoxication du foie, chargé d'éliminer les déchets médicamenteux, ainsi que des saignements et des accidents cardiaques et vasculaires. En effet, en limitant la multiplication des cellules vasculaires, ce médicament interfère également avec le processus normal d'arrêt du saignement lors de la cicatrisation des plaies. De son côté, le pirféridone peut induire une perte de poids, des nausées, des vomissements et une intoxication du foie (1).

En outre, les progrès significatifs dans la compréhension de la physiopathologie de la FPI ont ouvert de nouvelles voies thérapeutiques. Des essais cliniques et des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de plusieurs nouveaux médicaments ciblant spécifiquement les voies biologiques impliquées dans la FPI comme le pamrévlumab qui cible le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF), une protéine qui joue un rôle dans la réparation et la cicatrisation des tissus ou le PBI-4050 qui cible des récepteurs impliqués dans la production de collagène, l'inflammation et la prolifération des fibroblastes (1). Des recherches portent également de l'intérêt à l'utilisation de thérapies antimicrobiennes ciblant le microbiome pulmonaire. Le microbiome est un ensemble de micro-organismes vivant dans un environnement spécifique qui est, dans le cas de la FPI, le poumon (1).

Il a été découvert que lors d'une FPI, il y avait une augmentation anormale de l'activité des cellules immunitaires afin d'augmenter la réponse inflammatoire. Cette découverte donne donc le début d'une piste pour le traitement de la pathologie (6).

Les perspectives futures :

Il a également été découvert que FAP α , un marqueur de l'activation des fibroblastes, pourrait servir de biomarqueur de l'activité fibrotique chez les patients touchés par la fibrose pulmonaire idiopathique (6).

La fibrose pulmonaire idiopathique est une pathologie encore peu connue. Les recherches pour l'instant menées se focalisent sur la compréhension des mécanismes de cette maladie ; et, bien qu'il y ait du progrès dans ce domaine, les traitements utilisés restent inadéquats et méritent encore de l'intérêt afin qu'ils puissent agir de manière efficace (10).

Bibliographie:

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 10 mai 2018;378(19):1811-23.

2. Zepp JA, Morrisey EE. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* sept 2019;20(9):551-66.
3. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet.* déc 2011;378(9807):1949-61.
4. Shenderov K, Collins SL, Powell JD, Horton MR. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 19 janv 2021;131(2):e143226.
5. Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 24 janv 2022;17(1):515-46.
6. Serezani APM, Pascoalino BD, Bazzano JMR, Vowell KN, Tanjore H, Taylor CJ, et al. Multiplatform Single-Cell Analysis Identifies Immune Cell Types Enhanced in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* juill 2022;67(1):50-60.
7. Kaminsky DA, Irvin CG. *Pulmonary Function Testing: Principles and Practice.* 1st ed. 2018. Cham: Springer Nature; 2018. (Respiratory Medicine).
8. Spirometry_NIH.jpg (JPEG Image, 475 × 412 pixels) [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/05/Spirometry_NIH.jpg
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2018;198(5):e44-68.
10. Lavis P, Pingitore J, Doumont G, Garabet A, Van Simaey G, Lacroix S, et al. Usefulness of FAP α assessment in bronchoalveolar lavage as a marker of fibrogenesis: results of a preclinical study and first report in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 25 oct 2023;24(1):254.