

# LA FIBROSE PULMONAIRE :

## DES BIOMARQUEURS À DE NOUVEAUX HORIZONS THÉRAPEUTIQUES

GUIOT J (1), HENKET M (1), NJOCK MS (1), MOERMANS C (1), STRUMAN I (2), CORHAY JL (1), LOUIS R (1)

**RÉSUMÉ :** La fibrose pulmonaire est une entité pathologique de nos jours encore trop méconnue, grevée d'une morbi-mortalité importante. La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie de diagnostic complexe nécessitant une approche pluridisciplinaire et, dans certains cas, la réalisation d'une biopsie pulmonaire. De plus, l'identification précoce de la pathologie reste la clé afin de préserver au maximum la fonction pulmonaire. Dans ce contexte et devant la difficulté diagnostique, il semble primordial de pouvoir identifier de nouveaux biomarqueurs permettant d'apporter une aide au diagnostic différentiel, à l'évaluation du pronostic et à la réponse au traitement. De plus, l'évolution de la pathologie restant inexorable en dépit de traitements anti-fibrotiques, il apparaît comme critique de pouvoir identifier de nouvelles voies thérapeutiques potentielles.

**MOTS-CLÉS :** Fibrose pulmonaire idiopathique - Fibrose pulmonaire progressive - Nucléosomes - Exosomes - Biomarqueurs

### IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS : FROM BIOMARKERS TO NEW THERAPEUTIC AREAS

**SUMMARY :** Pulmonary fibrosis is a pathological entity still too little understood today, burdened with significant morbidity and mortality. Idiopathic pulmonary fibrosis is a complex diagnostic disease requiring a multidisciplinary approach and in some cases the performance of a lung biopsy. In addition, the early identification of the pathology remains the key in order to preserve lung function as much as possible. In this context and in view of the diagnostic difficulty, it seems essential to identify new biomarkers to help with the differential diagnosis, the evaluation of the prognosis and the response to treatment. In addition, the evolution of the pathology remaining inexorable despite anti-fibrotic treatments, it appears critical to be able to identify new potential therapeutic routes.

**KEYWORDS :** Idiopathic pulmonary fibrosis - Progressive pulmonary fibrosis - Nucleosomes - Exosomes - Biomarkers

## INTRODUCTION

De nos jours, il existe plus de 200 phénotypes distincts de pathologies infiltrantes diffuses (PID), parmi lesquelles la plus reconnue reste la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (1-4). La FPI est caractérisée spécifiquement par une pathologie fibrosante progressive menant inexorablement à un déclin de la fonction respiratoire et de la qualité de vie avec une aggravation progressive des symptômes respiratoires au cours du temps. Ce déclin est lié à une activation fibroblastique autonome menant, *in fine*, à une majoration des dépôts de collagène altérant la compliance pulmonaire, mais également la fonction alvéolo-capillaire (5).

La FPI est une maladie pulmonaire rare, d'origine inconnue, associée à une morbi-mortalité importante (1). Des études épidémiologiques suggèrent que l'incidence de la FPI a augmenté régulièrement au cours des deux à trois dernières décennies. Bien que l'étiologie et la physiopathologie de la FPI soient encore mal comprises, deux médicaments anti-fibrotiques, la pirfénidone (Esbriet®), un inhibiteur du TGF- $\beta$ , et le nintédanib (Ofev®), un inhibiteur des tyrosines kinases, sont connus pour être efficaces

afin de ralentir la progression de la maladie et sont approuvés comme traitements de cette pathologie (6, 7). La prise en charge clinique de la FPI reste difficile en raison d'un manque d'indicateurs précis de la progression de la maladie et de l'absence de mesures simples à court terme de la réponse thérapeutique. En effet, de nos jours, seuls les symptômes du patient, l'évolution de la fonction respiratoire ou l'imagerie thoracique permettent d'approcher le déclin de la fonction respiratoire. Bien que la survie médiane soit d'environ 3 ans en l'absence de traitement, il existe un large spectre d'évolution de la maladie, allant de la maladie à évolution lente à une détérioration rapide.

## LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

La FPI se présente de manière insidieuse, occasionnant une dyspnée lentement croissante. L'affection se présente sous la forme d'une fibrose pulmonaire progressive évoluant sur un intervalle pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années. Elle est limitée à une atteinte pulmonaire et son expression symptomatique est variable. Elle atteint plus fréquemment les hommes exposés au tabac (> 20 paquets/années). L'approche diagnostique de la pathologie est rendue compliquée vu l'absence d'élément pathognomonique de cet état. En effet, il n'existe pas de biomarqueur ou de signe

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Laboratoire de Cancer - Angiogenèse moléculaire, GIGA, Liège Université, Belgique.

scanographique permettant d'être discriminant avec d'autres pathologies également sources de fibrose pulmonaire comme, par exemple, la pneumopathie d'hypersensibilité ou la pneumopathie associée aux connectivites, comme celle rencontrée dans la polyarthrite rhumatoïde. L'imagerie scanographique retrouvera, classiquement, des opacités réticulaires associées à des bronchiectasies de traction et des images dites en rayon de miel, démontrant des cavités kystiques infra-centimétriques. Dans de très nombreux cas, la biopsie pulmonaire s'avèrera nécessaire afin de confirmer le diagnostic par voie anatomopathologique et reste l'élément diagnostique déterminant en cas de doute (Figure 1).

L'approche diagnostique, de nos jours, requiert la réalisation d'une discussion multidisciplinaire pour tous les cas étant donné la difficulté du diagnostic différentiel et l'impact délétère potentiel d'une thérapeutique inappropriée (8). Comme déjà dit, deux thérapeutiques anti-fibrotiques, la pirfénidone et le nintédanib, ont vu le jour et ont permis de réduire l'évolutivité de la maladie, ainsi que le risque de poussées d'exacerbation.

Dans ce contexte, il nous est apparu important d'essayer d'identifier des biomarqueurs en vue d'aider au diagnostic différentiel, à la prédiction de la réponse thérapeutique, mais également au pronostic global des patients souffrant de FPI.

## LA FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE

De manière similaire à ce qui est décrit dans la FPI, une évolution fibrosante inexorable peut également être retrouvée dans de multiples situations pathologiques. En effet, ce pattern de fibrose pulmonaire progressive (FPP) est classiquement rencontré dans la sarcoïdose, la pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINSi), la pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS chronique) et la pneumopathie interstitielle associée à des connectivites (CTD-PF) comme la sclérodémie (SSc-ILD) ou la polyarthrite rhumatoïde (RA-ILD) (9) (Figure 2). L'évolution à terme de ces

**Figure 1.** Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). A. Radiographie thoracique de face typique d'une fibrose pulmonaire idiopathique à un stade avancé; B. Scanner thoracique coupes fines d'un patient souffrant de FPI avec des lésions de dystrophie bulleuse emphysémateuse. Le pattern est de type rayon de miel typique dit de pneumopathie interstitielle commune (PIC); C. Image histopathologique typique de FPI dominée par des dépôts de collagène avec foyers fibroblastiques typiques de PIC couramment rencontrés dans la FPI.



**Figure 2.** Fibrose pulmonaire progressive (FPP). Scanner haute résolution démontrant différents patterns de fibrose pulmonaire progressive. A. Fibrose pulmonaire idiopathique; B. PINS idiopathique; C. PID associée à une sclérodémie (SSc-ILD).



**Tableau I. Critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire progressive (FPP) sur 24 mois.**

Déclin relatif de la CVF de ≥ 10 %
Ou
Déclin relatif de la DLCO de ≥ 15 %
Ou
Déclin relatif de la CVF relatif de ≥ 5 % associé à une aggravation des symptômes ou des lésions sur base de l'imagerie thoracique
CVF : Capacité vitale forcée; DLCO : Capacité de diffusion au CO.

patients est similaire, avec un pronostic global mimant ce qui est retrouvé dans la FPI.

Les critères diagnostiques couramment admis pour le diagnostic de FPP sont basés sur une évolution significative de la pathologie interstitielle pulmonaire dans un intervalle de 24 mois (10) (Tableau I).

Depuis peu, il a été démontré que les patients souffrant de FPP bénéficiaient des traitements anti-fibrotiques utilisés dans la FPI. En effet, le nintédanib et la pirféridone permettent une réduction significative du déclin de la fonction respiratoire au cours du temps (11-13). C'est pourquoi il est impératif d'identifier les patients présentant un déclin significatif de la fonction pulmonaire, secondaire à une progression de leur pathologie fibrosante pulmonaire, afin de réduire au maximum toute détérioration potentielle ultérieure.

### BIOMARQUEURS DANS LA FIBROSE PULMONAIRE

Les marqueurs biologiques, souvent appelés biomarqueurs, sont généralement définis comme des indicateurs élevés, objectivement mesurés, des processus physiologiques/pathologiques ou de la réponse pharmacologique aux interventions thérapeutiques (Tableau II). Les biomarqueurs sont hautement nécessaires dans la FPI et la FPP comme outils de diagnostic différentiel, comme éléments prédictifs de la progression de la maladie et comme marqueurs de la réponse au traitement. Plus précisément, dans la FPI, un diagnostic précoce est important pour réduire, autant que possible, la progression de la maladie. Idéalement, les biomarqueurs devraient être facilement échantillonnés et analysés pour une utilité généralisée. Par conséquent, nous nous sommes concentrés sur les molécules sanguines ou les cellules en circulation pour la simplicité de l'échantillonnage et du traitement (1).

**Tableau II. Principaux biomarqueurs d'intérêt dans les PID (FPI/FPP).**

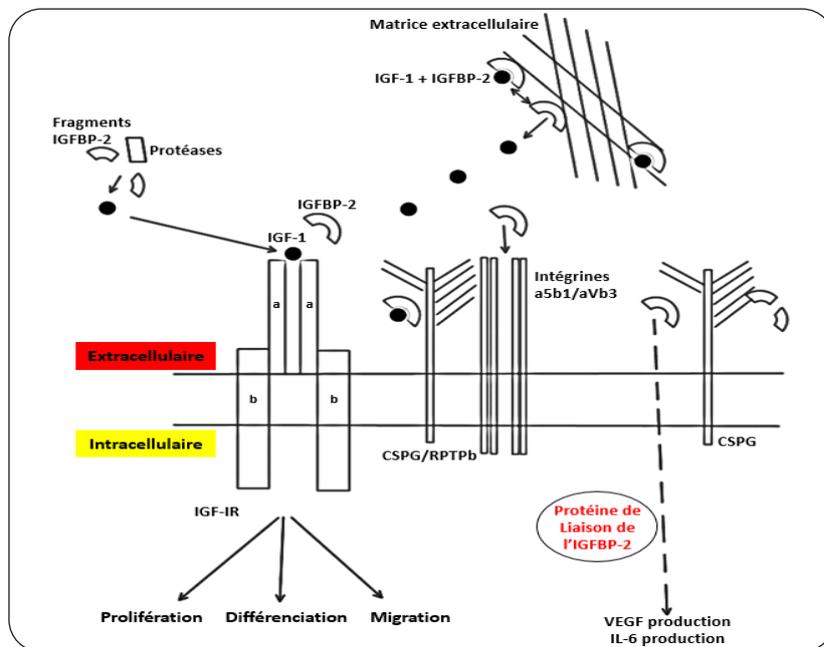
Marqueurs de dysfonction épithéliale alvéolaire	Marqueurs de remodelage de la MEC	Marqueurs immunitaires
KL-6	MMP-1, -7, -9, -12, -13	CCL-2, -18
SP-A	IGFBP-1, -2, -3	IL-6
SP-D	VEGF	CRP
YKL-40	LOXL2	CXCL-2, -10, -18
MUC5B	TIMP-1, -2	
MEC : matrice extra-cellulaire; MUC5B : gène de la mucine 5B; MMP : matrix metalloproteinases; LOXL2 : Lysyl oxidase-like 2; TIMP : Metalloproteinase inhibitor protein; CCL-18 : C-C Ligand 18; CRP : C-reactive protéine; CXCL : C-X-C Ligand		

### L'IGFBP-2

La voie de signalisation de l'IGF («Insulin-like Growth Factor») est reconnue pour être impliquée dans les voies d'activation des processus fibrotiques (14, 15). Les protéines de portage («Binding Proteins») de l'IGF ou IGFBPs peuvent exprimer de multiples fonctions en se liant aux IGF (augmentant leur demi-vie, modifiant leur fonction ou facilitant leur passage vers les tissus cibles), à des domaines RGD (comme les intégrines α5β1) ou des récepteurs intranucléaires stimulant la transcription des cellules. Il a été démontré que l'IGFBP-1 et l'IGFBP-2 améliorent la réparation des tissus dans des conditions inflammatoires grâce à l'effet sur la prolifération et la migration sur les fibroblastes humains (Figure 3). Dans ce contexte, nous avons pu identifier, dans nos études, que l'IGFBP-2 était également associée aux pathologies fibrosantes pulmonaires. En effet, le taux d'IGFBP-2 est majoré chez les patients souffrant de FPI, mais également d'autres pathologies fibrosantes comme la PINSi ou la fibrose pulmonaire associée à la sclérodémie (15-18).

Dans nos travaux, nous avons pu identifier que le taux d'IGFBP-2 était augmenté dans le sang et les voies respiratoires des patients souffrant de fibrose pulmonaire (16) et de sclérodémie. L'IGFBP-2 est également réduit significativement chez les patients bénéficiant de traitements anti-fibrotiques (15). Nos études *in vitro* ont, enfin, confirmé que cette voie de régulation de l'IGF avait une implication dans la régulation de la croissance des fibroblastes pulmonaires, rendant très concrète son implication dans les pathologies infiltrantes diffuses.

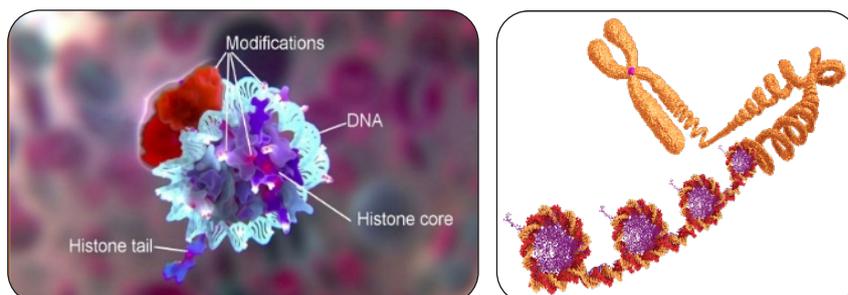
**Figure 3.** L'IGFBP-2 module la bio-disponibilité de l'IGF et sa capacité de fixation à son récepteur. Des protéases spécifiques permettent de cliver l'IGFBP-2 en vue d'une modulation spécifique de son activité. L'IGFBP-2 peut se fixer sur la matrice extra-cellulaire ou d'autres éléments protéiques comme les intégrines. L'IGFBP-2, dans sa forme clivée ou dans son intégralité, peut agir sur des voies d'activation intracellulaire via des ligands spécifiques (importines, p21 ou PAPA1).



## LES NUCLÉOSOMES CIRCULANTS (NuC)

Les nucléosomes sont l'unité de base de la chromatine consistant en un brin d'ADN d'environ 146 paires de bases enroulées autour d'un noyau de huit protéines histones (19, 20) (Figure 4). Au cours de la dernière décennie, les nucléosomes circulants (NuC) sont apparus comme de nouveaux biomarqueurs pouvant informer sur la progression potentielle de certaines maladies. Cependant, le niveau de NuC lui-même peut ne pas avoir une valeur diagnostique optimale. En effet, les NuC sont libérés par les cellules de manière non spécifique, comme cela peut être rencontré dans différents états inflammatoires (cancer, COVID-19, pneu-

mopathies infectieuses ou inflammatoires chroniques,...) (15). Néanmoins, des changements épigénétiques (méthylation, acétylation, par exemple) de l'ADN lié à ces NuC pourraient être plus informatifs dans diverses pathologies. L'histone et l'ADN sont tous deux soumis à des modifications épigénétiques dépendant de multiples facteurs (cellulaires, environnementaux,...). Les modifications épigénétiques du nucléosome, y compris l'acétylation des histones, la méthylation des histones ou la méthylation de l'ADN, jouent un rôle fondamental dans la régulation et l'expression des gènes. Par exemple, l'acétylation des histones réduit l'affinité entre les histones et l'ADN, facilitant ainsi la transcription génique. Au contraire, la méthylation des histones ou la méthylation de l'ADN répriment la



**Figure 4.** Représentations des nucléosomes

transcription des gènes. De plus, le nucléosome peut être associé à des protéines supplémentaires comme la «High Mobility Group Protein 1», une protéine impliquée dans l'inflammation et la fibrose pulmonaire. En tant que nouvelle approche pour le diagnostic et la surveillance de la FPI, nous avons étudié la pertinence de certaines caractéristiques épigénétiques des nucléosomes, y compris les modifications d'histones et d'ADN, ainsi que des variantes d'histones dans des échantillons de sérum de patients FPI traités et non traités par anti-fibrotiques, ainsi que chez des patients souffrant de sclérodémie (20).

Nous avons étudié la variation du taux de NuC ainsi que des modifications épigénétiques multiples et avons pu mettre en évidence que les patients souffrant de fibrose pulmonaire présentaient un niveau réduit de NuC associés à HMGB1 («High Mobility Group Box 1 protein»). HMGB1 est une protéine faiblement liée à la chromatine pendant l'interphase et la mitose, pouvant passer assez facilement d'une forme libre à une forme liée. Lorsqu'il existe une hyperacétylation se produisant dans l'apoptose, HMGB1 se trouve alors fortement lié à la chromatine, empêchant sa libération. Bien que l'implication de HMGB1 dans l'inflammation et la réparation tissulaire ait été bien décrite, son rôle dans la FPI semble complexe et nécessite des éclaircissements supplémentaires.

Nos résultats ont montré une augmentation de la tendance du HMGB1 vers sa forme soluble dans la FPI et ce changement pourrait, de ce fait, jouer un rôle protecteur dans le remodelage pulmonaire. Cette modification du taux de nucléosomes circulants a également permis d'établir un modèle diagnostique dans la fibrose pulmonaire avec sclérodémie, associé à la MMP-9 («matrix metallopeptidase-9») et l'IGFBP1), avec une valeur prédictive positive de 68 % et une valeur prédictive négative de 72 % (20).

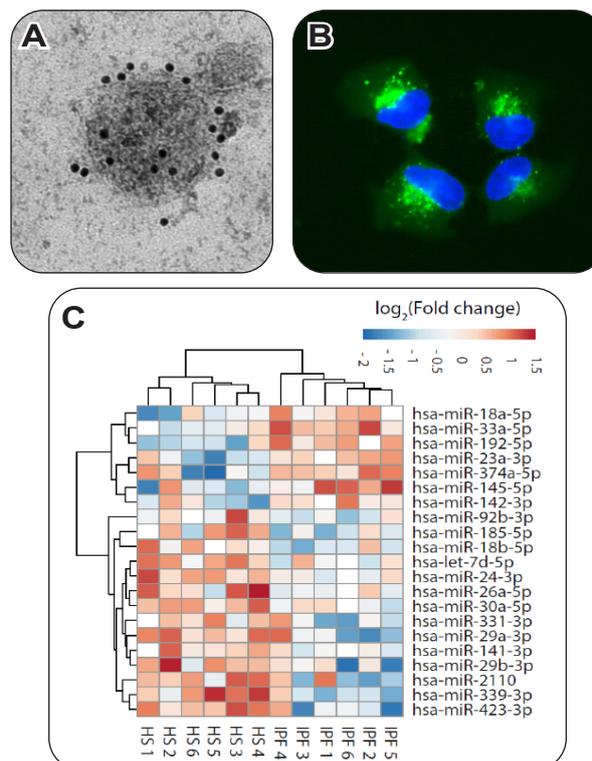
## LES EXOSOMES

Les exosomes sont de petites vésicules (30-150 nm) qui sont sécrétées, de manière constitutive, dans les biofluides (par exemple, le sang, le sputum induit ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire - BAL) par plusieurs types de cellules, y compris les cellules épithéliales alvéolaires, les fibroblastes et les cellules inflammatoires. Ils contiennent de nombreuses molécules bioactives, telles que les acides nucléiques (y compris les microRNAs ou miRNAs), les pro-

téines et les lipides (21). Leur contenu varie en fonction de l'état des cellules parentales et reflète donc le contexte cellulaire (Figure 5). Plusieurs études ont rapporté que les exosomes régulent diverses voies de signalisation, y compris les voies inflammatoires et angiogéniques, en transférant des miRNAs d'une cellule parentale à des cellules receveuses. Les exosomes et les miRNAs semblent contribuer à la fibrose pulmonaire, car la taille, la quantité, le contenu et la fonction des exosomes varient en fonction de l'inflammation et des lésions épithéliales, et plusieurs miRNAs sont connus pour moduler les voies de la fibrose (22). Très peu d'études ont rapporté le rôle des exosomes sur la pathogénèse de la fibrose pulmonaire.

Nous avons identifié, pour la première fois, des modifications du contenu en miRNAs à partir d'exosomes dérivés des expectorations de patients atteints de FPI par rapport à ceux dérivés de sujets sains. Ces miRNAs sont altérés proportionnellement à la gravité de la FPI et apparaissent comme des biomarqueurs potentiels en corrélation avec la gravité de la maladie (18, 23). Nous avons identifié une nouvelle

**Figure 5. Exosomes identifiés en microscopie électronique (A) et en immunofluorescence (B); (C) miRNAs dérégulés retrouvés dans les exosomes des voies respiratoires des patients souffrant de FPI.**



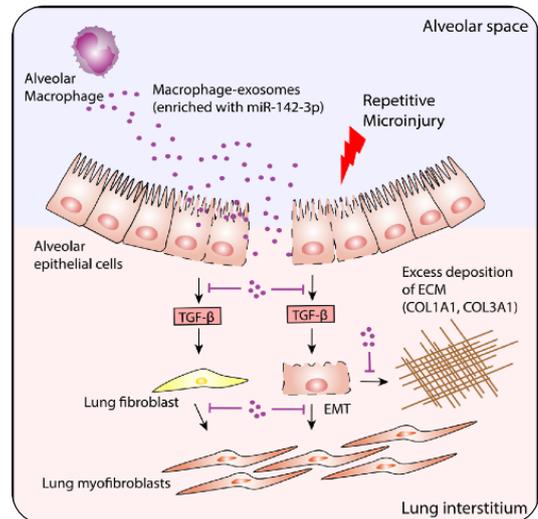
IPF, Idiopathic pulmonary fibrosis; HS, Healthy subjects.

signature composée de trois miRNAs (miR-142-3p, miR-33a-5p, let-7d-5p) pour discriminer, les patients atteints de FPI des sujets sains. Une corrélation négative a été observée pour le miR-142-3p avec la fonction pulmonaire évaluée par le rapport DLCO/VA (capacité de diffusion pulmonaire du CO/volume alvéolaire), un marqueur de la fonction alvéolo-capillaire, alors que le mRNA let-7d-5p est corrélé de manière positive. Cette observation suggère que ces miRNAs ne sont pas seulement des biomarqueurs prometteurs, mais aussi des acteurs putatifs de la maladie fibrosante pulmonaire.

Les exosomes sont devenus des acteurs essentiels, ayant un impact sur la progression des maladies fibrotiques en transférant des miR antifibrotiques ou profibrotiques vers des cellules cibles et en affectant la fibrogenèse pathologique (21, 24). L'objectif de notre étude était d'élucider l'impact des miR exosomaux liés à la FPI sur la fibrogenèse. Nous avons constaté que miR-142-3p était surexprimé dans les expectorations et le plasma des patients atteints de FPI, ce qui suggère que ce miR influence la pathogenèse de la fibrose pulmonaire. L'analyse de corrélation a révélé une association positive entre le miR-142-3p intra-exosomique et le pourcentage de macrophages dans le sputum des patients atteints de FPI, suggérant l'origine macrophagique de la régulation à la hausse de miR-142-3p. Une analyse *in silico* et des expériences fonctionnelles sur des cellules épithéliales alvéolaires et des fibroblastes pulmonaires enrichis avec ce dernier, ont indiqué que miR-142-3p présente des propriétés anti-fibrotiques, via la modulation de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  en ciblant le récepteur TGF $\beta$ -R1.

Les principales sources cellulaires de production de TGF- $\beta$  dans la FPI ont été identifiées comme les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales des voies respiratoires et les fibroblastes pulmonaires. Nous privilégions donc l'hypothèse selon laquelle miR-142-3p pourrait ralentir la progression de la FPI en bloquant la réponse au TGF- $\beta$  dans les cellules épithéliales des voies respiratoires et les fibroblastes pulmonaires. De plus, nous avons montré que miR-142-3p réprime l'expression des gènes liés à la création de matrice extracellulaire (COL1A1 et COL3A1), ce qui pourrait réduire le dépôt de matrice extracellulaire et la formation de cicatrices parenchymateuses. Nous avons également montré que miR-142-3p réprime partiellement la prolifération des fibroblastes pulmonaires, un processus jouant un rôle critique dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire. Les exosomes sont donc devenus des acteurs essentiels ayant un impact sur la

**Figure 6.** Impact des exosomes enrichis en miR-142-3p dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Modèle proposé illustrant la propriété antifibrotique des exosomes enrichis en miR-142-3p dérivés de macrophages alvéolaires dans le contexte de fibrose pulmonaire idiopathique.



progression des maladies fibrotiques en transférant des miRNAs antifibrotiques ou profibrotiques vers des cellules cibles et en affectant la fibrogenèse pathologique (Figure 6).

## CONCLUSION

Nous avons donc, à travers les recherches effectuées, identifié de multiples candidats biomarqueurs afin d'optimiser la prise en charge des patients souffrant de fibrose pulmonaire. Ces différents candidats permettent de cibler différents axes de la pathologie comme l'inflammation, la communication inter-cellulaire ou la fibrogenèse. Les nucléosomes et les exosomes semblent très prometteurs dans cette approche. La particularité des exosomes est leur impact confirmé dans la biologie de la fibrose, ce qui les rend du plus grand intérêt dans les recherches futures.

## Remerciements

Ces travaux sont l'œuvre de très nombreuses personnes sans qui nous n'aurions pas pu concrétiser ces recherches. Tout d'abord, mes promoteurs de thèse les Professeurs R. Louis et JL. Corhay pour leur soutien et leur aide dans l'orientation de ces recherches. Je pense, en particulier, à Madame Monique Henket, sans qui je n'aurais pas pu mener à bien ces travaux. Je tiens également à souligner l'aide des Drs Ingrid Struman et de Sébastien-Makon Njock pour leur aide dans l'étude des exosomes.

L'ensemble de ces travaux n'aurait pas été possible sans le soutien financier de la Fondation Léon Fredericq, du Fonds d'Investissement pour la Recherche Scientifique (FIRS) du CHU de Liège et de la Société Belge de Pneumologie.

Julien Guiot est lauréat du prix 2020 de la Fondation Désiré et Maurice Jaumain

## RÉFÉRENCES

1. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2017;**195**:273-80.
2. Guiot J, Corhay JL, Louis R. La fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev med Liege* 2014;**69**:605-10.
3. Guiot J, Duysinx B, Bonhomme O, et al. Comment je traite... la fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev med Liege* 2017;**72**:381-83.
4. Guiot J, Duysinx B, Seidel L, et al. Clinical experience in idiopathic pulmonary fibrosis : a retrospective study. *Acta Clin Belg* 2018;**73**:139-43.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**198**:e44-68.
6. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;**10**:483-91.
7. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016;**113**:74-9.
8. Gester F, Duysinx B, Von Frenckell C, et al. Pattern of biological changes in interstitial lung diseases. *Rev Med Liege* 2019;**74**:47-53.
9. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest* 2020;**158**:646-59.
10. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SL, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000085.
11. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial : a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:453-60.
12. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:147-57.
13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;**380**:2518-28.
14. Ding H, Wu T. Insulin-like growth factor binding proteins in autoimmune diseases. *Front Endocrinol* 2018;**9**:499.
15. Guiot J, Bondue B, Henket M, et al. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2016;**16**:86.
16. Guiot J, Henket M, Corhay JL, et al. Sputum biomarkers in IPF : evidence for raised gene expression and protein level of IGFBP-2, IL-8 and MMP-7. *PLoS One* 2017;**12**:e0171344.
17. Bonhomme O, André B, Gester F, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease : review of the literature. *Rheumatology* 2019;**58**:1534-46.
18. Guiot J, Demarche S, Henket M, et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J Vis Exp* 2017;**(130)**:56612.
19. Guiot J, Struman I, Chavez V, et al. Altered epigenetic features in circulating nucleosomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epigenetics* 2017;**9**:84.
20. Guiot J, Henket M, Andre B, et al. A new nucleosomic-based model to identify and diagnose SSc-ILD. *Clin Epigenetics* 2020;**12**:124.
21. Guiot J, Struman I, Louis E, et al. Exosomal miRNAs in lung diseases : from biologic function to therapeutic targets. *J Clin Med* 2019;**8**:1345.
22. Poulet C, Njock MS, Moermans C, et al. Molecular sciences exosomal long non-coding RNAs in lung diseases. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:3580.
23. Njock MS, Guiot J, Henket MA, et al. Sputum exosomes : promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;**74**:309-12.
24. Guiot J, Cambier M, Boeckx A, et al. Macrophage-derived exosomes attenuate fibrosis in airway epithelial cells through delivery of antifibrotic miR-142-3p. *Thorax* 2020;**75**:870-81.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Guiot, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : j.guiot@chuliege.be