

Apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire dans les pneumopathies interstitielles diffuses

Diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease

Mona Mlika¹, Mouna Ben Kilani¹, Anissa Berraies¹, Emna Braham¹, Agnes Hamzaoui², Faouzi Mezni¹

1- Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Hôpital A Mami. Ariana

2- Service de Pneumologie. Pavillon B. Hôpital A Mami. Ariana

Faculté de Médecine de Tunis. Université de Tunis El Manar

R É S U M É

Pré requis : Le lavage broncho-alvéolaire est une méthode non invasive d'exploration du poumon profond. Son apport diagnostique dans les pneumopathies interstitielles diffuses s'intègre dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire impliquant les cliniciens, les radiologues et les pathologistes.

Objectif: Evaluer l'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers de patients hospitalisés pour pneumopathies interstitielles du 1er Janvier 2011 au 31 Décembre 2013 et qui ont eu un lavage broncho-alvéolaire. Nous avons pour cela répertorié 33 patients qui ont été hospitalisés dans le Service de Pneumologie et dont les LBA ont été étudiés dans le service de pathologie du même hôpital. Les différents profils cellulaires observés dans le LBA ont été comparés aux diagnostics finaux retenus.

Résultats : Notre série comportait 4 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS), 10 pneumopathies interstitielles communes (UIP), 4 pneumopathies organisées (COP), 8 sarcoïdoses, 2 pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), 3 pneumopathies infectieuses, un lymphome de Hodgkin et une lymphangite carcinomateuse. Nous avons considéré les résultats concluants comme étant ceux compatibles avec le diagnostic final retenu. Le profil du LBA était concluant dans 1 NSIP, 3 UIP, 1 COP, 1 PHS, 6 sarcoïdoses, 3 cas de PID d'origine infectieuse, et 1 cas de lymphangite carcinomateuse. Dans les 17 cas non concluants, les données de l'imagerie étaient diagnostiques dans 10 cas. Ceci souligne le fait que 7 cas/ 33 présentaient à la fois un profil atypique du lavage et des aspects radiologiques non concluants.

Conclusion : Nos résultats mettent en avant l'importance de la corrélation des données radiologiques et du LBA d'une part et la nécessité d'une concertation pluri-disciplinaire d'autre part. Aujourd'hui, on parle de plus en plus de son apport futur dans le suivi, l'évaluation de l'activité et l'évaluation du pronostic des PID

M o t s - c l é s

lavage broncho-alvéolaire, pneumopathies interstitielles non spécifiques, pneumopathies interstitielles communes, pneumopathies organisées, sarcoïdoses, pneumopathies d'hypersensibilité, pneumopathies infectieuses, lymphangite carcinomateuse

S U M M A R Y

Background: The bronchoalveolar lavage (BAL) cellular analysis is an invasive method of exploration of the lung. Its diagnostic value in interstitial lung disease (ILD) is integrated to a multi-disciplinary approach implicating clinicians, radiologists and pathologists.

Aim: We targeted to evaluate the diagnostic value of the BAL.

Methods: We reported a retrospective study about patients hospitalized for an ILD since the 1st January 2011 to the 31th December 2013. Thirty three patients were admitted in the Department of Pulmonology and the BAL analyses were studied in the Department of Pathology of the same hospital. The different cell patterns were compared to the final diagnostics.

Results: our study contained 4 non specific interstitial pneumonia (NSIP), 10 usual interstitial pneumoniae (UIP), 4 organizing pneumoniae (COP), 8 sarcoidosis, 2 hypersensitivity pneumonitis, 3 infectious pneumonitis, 1 lymphoma and a pulmonary adenocarcinoma. We considered positive results those that were compatible with the final diagnosis. The profile lavage was typical in 1 NSIP, 3 UIP, 3 COP, 1 hypersensitivity pneumonitis, 6 sarcoidosis, 3 infectious pneumonitis and 1 adenocarcinoma.

Among the 17 cases with an atypical profile lavage, radiological features were diagnostic in 10 cases. This finding highlights the fact that 7 cases/ 33 presented simultaneously an atypical profile lavage and non specific radiological findings

Conclusion: Our results put emphasis on the diagnostic value of BAL especially when it is integrated to a multi-disciplinary approach. Its value in the follow up, the evaluation of the activity of the disease and the prognosis is being more and more reported.

K e y - w o r d s

bronchoalveolar lavage, non specific interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonia, organizing pneumonia, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonia, infectious pneumonia

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent toutes les atteintes respiratoires se manifestant radiologiquement par des opacités interstitielles. L'approche diagnostique étiologique doit être méthodique mais demeure non codifiée et biaisée par un facteur personnel fondé sur l'expérience acquise de chaque praticien dans cette pathologie. Une approche multidisciplinaire impliquant les cliniciens, les biologistes, les radiologues et les pathologistes est indispensable et recommandée par la Société Américaine Thoracique (ATS) et la Société Européenne Respiratoire (ERS) (1). En effet, les PID posent un réel problème diagnostique vu l'absence de spécificité des signes cliniques ou radiologiques. En Tunisie, nous ne disposons pas de registre national permettant d'évaluer l'incidence de cette pathologie à l'instar d'autres pays comme les états unis d'Amérique, le Mexique ou la Suisse. Cependant, selon des données recensées entre 2000 et 2005 dans de nombreux services de pneumologie de la capitale, les PID représentent environ 7.2% des motifs d'hospitalisation. Les PID sont soit de cause connue soit de cause inconnue. Les PID de cause connue regroupent entre autre les pneumoconioses, les PID associées aux connectivites et les pneumopathies d'hypersensibilité. Les PID de cause inconnue regroupent la sarcoïdose et les PID idiopathiques (1). Ces dernières ont fait l'objet d'une première classification proposée par l'ATS et l'ERS en 2002 (2). Selon cette classification, les PID idiopathiques représentent un groupe hétérogène incluant la fibrose pulmonaire idiopathique (UIP), la pneumonie interstitielle non spécifique (PINS), la pneumonie interstitielle desquamative (DIP), la bronchiolite respiratoire associée à une atteinte interstitielle pulmonaire (RBILD), la pneumonie interstitielle aigue (AIP), la pneumonie organisée cryptogénique (COP) et la pneumonie interstitielle lymphoïde (LIP). Cette classification a été modifiée en 2013 (1). La nouvelle classification a mis l'accent sur les pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) comme étant de véritables entités diagnostiques et non des « étiquettes » provisoires qu'on peut changer en cours de suivi. De nouvelles entités ont par ailleurs été introduites incluant la fibro-élastose pleuro-parenchymateuse et la pneumonie organisée aigue fibrineuse (AFOP). Les données de la littérature témoignent de la diversité de la démarche diagnostique face aux PID avec néanmoins un consensus sur l'importance de l'anamnèse, de l'examen clinique, de l'examen radiologique et de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Bien que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) soit mentionné dans différents diagrammes diagnostiques, son apport réel reste à clarifier. En 2012, l'ATS a publié des recommandations quand à la pratique et l'interprétation des données du LBA (3). Selon ces recommandations, bien que l'intérêt du LBA ne puisse être nié, son apport réel ne peut être objectivement

quantifié en termes de pharmaco-économie ou de risque vu l'absence de recommandations consensuelles. Nous nous proposons de comparer les profils cellulaires observés dans les LBA de 33 patients et de les comparer aux diagnostics cliniques finaux retenus afin d'en dégager le réel apport dans le cadre de notre pratique quotidienne.

METHODES

Patients

Nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers de patients hospitalisés pour PID du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2013 et qui ont eu un lavage broncho-alvéolaire. Nous avons pour cela répertorié 33 patients qui ont été hospitalisés dans le Service de Pneumologie et dont les LBA ont été étudiés dans le service de pathologie du même hôpital.

Les différentes données ont été rapportées sur des fiches techniques comportant l'anamnèse, l'âge des malades, le sexe, les antécédents médicaux, la symptomatologie clinique ainsi que les éventuels facteurs étiologiques notamment une prise médicamenteuse, une exposition professionnelle ou domestique, l'examen clinique, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), les examens biologiques, la fibroscopie bronchique, les biopsies étagées et trans-bronchiques (BTB), la radiographie du thorax et la tomodensitométrie thoracique (TDM). Les autres examens complémentaires et bilans demandés en fonction de l'orientation étiologique ont également été documentés.

Les données du LBA incluait l'aspect du liquide, le volume, la cellularité, la formule cellulaire et éventuellement le type lymphocytaire.

Les diagnostics suspectés après confrontation radio-clinique et après confrontation anatomo-radio-clinique ont été mentionnés. La conduite thérapeutique et le suivi des patients ont été répertoriés.

Méthodes

- Lavage broncho-alvéolaire (LBA): le LBA a été réalisé à l'aide un fibroscope souple (canal de 2 mm) chez des patients à jeûn, préalablement préparés, sous anesthésie locale et en l'absence de contre-indication. La méthode consistait à instiller du sérum physiologique stérile, à température ambiante. Le volume total injecté par fractions de 30 à 60 ml était de 100 à 300 ml chez l'adulte et de 1ml/kg chez l'enfant suivi d'un recueil instantané du liquide par aspiration douce de -20 à -70 mm/Hg au manomètre mural. Le retour était de 60 à 80 % du volume injecté, recueilli dans un flacon, rapidement acheminé au laboratoire en milieu réfrigéré. Au laboratoire, l'analyse du LBA consistait à apprécier son aspect (couleur, consistance du liquide), son volume (ml), sa cellularité (nombre de cellules/mm³). Le comptage sur cellule de malassez portait sur l'ensemble des éléments cellulaires en excluant les hématies, les cellules bronchiques, les

cellules buccopharyngées et les débris. La seconde étape consistait à réaliser une cyto-centrifugation du liquide à l'aide d'une cyto-centrifugeuse (SHANDON) à 1500 tours/min. Pour chaque LBA, 3 lames ont été réalisées puis colorées au MGG et au Perls. Après coloration, une formule cellulaire a été effectuée en évaluant le pourcentage des différents types cellulaires sur 200 à 400 cellules (400 si l'aspect était très polymorphe) et au fort grossissement ($\times 100$). Les différents types cellulaires concernaient: les macrophages, les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE) et les mastocytes. Le comptage des sidérophages a été effectué sur coloration de Perls et en tenant compte du score de Golde (de 0 à 4 selon l'intensité de la teinte bleutée).

- Immunocytochimie: Une étude immunocytochimique a été réalisée dans tous les cas présentant une alvéolite lymphocytaire. On a utilisé 2 anticorps: l'anticorps anti-CD3 (Invitrogen, dilution 1/50), CD4 (Leica, dilution 1/20) et l'anticorps anti-CD8 (Leica, 1/20). Le marquage a été réalisé sur des coupes incluses en paraffine (Cytoblocs). Différentes étapes de déparaffinage, démasquage, révélation, contre-coloration et montage ont été réalisées manuellement.

- Interprétation des résultats des LBA: l'objectif de cette étude étant de mettre en évidence d'éventuels profils cellulaires spécifiques de certaines entités, les données du LBA ont été interprétées en fonction des diagnostics finaux retenus après concertation pluridisciplinaire.

- Etude statistique: la comparaison des différents pourcentages a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS (version 13.0). Une différence statistiquement significative était considérée quand $p < 0.05$. La survie des patients a été calculée comme étant l'intervalle (en mois) entre la date de première consultation et la date de point (20/06/2014) ou le décès des patients. Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant le logiciel MedCalc et ont été comparées en calculant le Logrank.

RÉSULTATS

- **Données épidémiologiques:** Les cas étudiés ont été répertoriés dans un service de pneumologie spécialisé dans la pathologie pédiatrique et féminine. Les patients sélectionnés représentent de ce fait une population à prédominance féminine avec un pourcentage de 97% (32 cas sont de sexe féminin). Le seul cas de sexe masculin était un enfant âgé de 8 ans. Huit patients (24%) étaient âgés de moins de 40 ans, 15 patients avaient entre 40 et 60 ans (46%) et 10 patients étaient âgés de plus de 60 ans (30%). La moyenne d'âge des patients étudiés était de 51 ans avec des extrêmes allant de 8 à 78 ans.

- **Tabagisme:** Deux patients étaient tabagiques soit 6% de notre population d'étude. Un tabagisme passif a par ailleurs été noté chez 13 patients soit 39%. Environ 55% des patients n'étaient pas exposés au Tabac.

- **Facteurs environnementaux:** La recherche d'une exposition à un éventuel facteur étiologique a été minutieuse et a pris en compte des périodes mêmes brèves et anciennes d'exposition. Nous avons relevé dans 42% des cas, une exposition domestique ou professionnelle aux antigènes d'origine animale, notamment aviaire chez 11 patients (33%) ainsi que 3 cas d'exposition à la laine de mouton / brebis (9%). Une exposition à la fumée a été rapportée chez 7 patients (21% des cas). Notons par ailleurs l'absence chez nos patients de notion d'exposition professionnelle aux poussières métalliques.

- **Antécédents:** Trois patients présentaient des antécédents respiratoires (9%). Il s'agissait d'asthme dans un cas et de rhinite allergique dans 2 cas. Dix-neuf patients (57,6%) présentaient des antécédents médicaux extra-respiratoires. Cinq patients étaient diabétiques, 8 patients étaient hypertendus, 6 patients étaient dyslipidémiques, 2 patientes étaient suivies pour une connectivite (1 polyarthrite rhumatoïde, 1 connectivite mixte). 2 cas étaient connus porteurs d'une sarcoïdose à localisation extra-pulmonaire, 1 cas était porteur d'une granulomatoses nasale non encore étiquetée, 5 patients étaient suivis en Rhumatologie pour arthralgies, 5 patients avaient des antécédents de cardiopathies, 4 patients avaient une anémie chronique, 2 patients avaient une dysthyroïdie, 1 patient était suivi pour une intolérance aux protéines de lait de vaches, 2 patients avaient des antécédents dermatologiques (1 Psoriasis et 1 vitiligo), un patient était sourd et un patient avait une hépatite B. Onze patients n'avaient aucun antécédent.

- **Symptomatologie:** Tous les patients ont présenté des signes respiratoires. Les 3 symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée (d'effort ou au repos), la toux et les douleurs thoraciques. La période moyenne d'évolution des signes cliniques était de 13,7 mois. La symptomatologie extra-respiratoire a été dominée par l'altération de l'état général (correspondant à une asthénie, anorexie et amaigrissement), observée dans 36% des cas. Une fièvre a par ailleurs été objectivée chez 6 patients (soit 18%). Un syndrome sec (15%) et des atteintes rhumatologiques (à type d'arthralgies) ont été rapportés chez respectivement 5 et 4 patients. Des signes cutanés ont été notés chez 4 patients (photosensibilité, phénomène de Raynaud ou sclérodactylie) et une dysphonie a été rapportée dans 2 cas.

- **Examen clinique:** L'examen clinique a relevé des anomalies chez 22 patients (66,7% des cas). Des râles crépitants bilatéraux à l'auscultation pulmonaire ont été notés chez 22 patients (66,7% des cas). Un hippocratisme digital a été observé chez 10 patients (30,3% des cas). Aucun patient n'avait d'adénopathie périphérique palpable.

- **Bilan biologique:** Un bilan inflammatoire a été demandé chez 23 patients et a révélé un syndrome

inflammatoire biologique dans 4 cas (17,4%). 12/18 patients avaient une VS élevée à la première heure (66,7%). Une recherche de BK dans les crachats a été effectuée chez 19 patients. Elle était positive chez un patient. Un bilan phosphocalcique a été demandé chez 14 patients. Une hypercalcémie a été trouvée chez 1 patient. Un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été fait chez 2 patients et était élevé chez un patient.

- **Bilan immunologique:** Le bilan immunologique a été demandé chez 22 patients. Il était pratiqué de façon systématique à chaque fois qu'une atteinte extra-respiratoire était rapportée et en particulier si une maladie systémique a été suspectée. Les Anticorps Anti-Nucléaires étaient positifs chez 7 patients (32%), les facteurs rhumatoïdes étaient positifs chez 4 patients (18%). Un dosage du complément sérique ainsi qu'un dosage des ANCA avaient par ailleurs été demandés chez 3 patients et étaient normaux. La recherche de précipitines sériques a été effectuée chez 1 patient et était positive.

- **Gaz du sang:** Une gazométrie du sang artériel au repos a été réalisée chez 19 patients. Une hypocapnie a été objectivée chez 10 patients (55,5%). Une hypoxémie au repos a été notée chez 5 patients (27,8%) et une hypercapnie a été observée chez 5 patients (27,8%).

- **Test de marche de six minutes:** Le test de marche de six minutes a été effectué chez 23 patients (69,7%). Il a pu être conduit dans sa totalité, sans désaturation ni intolérance clinique chez 14 patients (61%). Une désaturation à l'effort a été observée chez 9 patients (39% des cas). Les moyennes en minute de la durée de l'épreuve et la distance moyenne parcourue en mètre étaient estimées respectivement à 2,17 minutes et à 163,4 mètres.

- **Epreuve fonctionnelle respiratoire:** La spirométrie a été pratiquée chez 30 patients et était normale dans 5 cas (17%). Les 25 patients restants avaient un trouble ventilatoire restrictif (83% des cas). La mesure du TLCO a été effectuée chez 5 patients. Une baisse de la diffusion du CO a été observée dans tous les cas. Aucun patient n'avait de trouble ventilatoire obstructif.

- **Biopsies:** Des biopsies bronchiques étagées ont été faites chez 10 patients. Elles ont montré une muqueuse bronchique inflammatoire chez 9 patients (97%) et des lésions de tuberculose caséo-folliculaire dans 1 cas (3%). Des biopsies pulmonaires chirurgicales à but diagnostique ont été effectuées chez 2 patients. Un aspect histologique d'UIP a été objectivé chez une patiente et était concordant avec le diagnostic final retenu. Un aspect de PINS a été noté chez la deuxième patiente. Cet aspect correspondait au diagnostic final retenu.

Une biopsie trans-pariétale a par ailleurs été indiquée chez une patiente présentant une opacité pulmonaire. Elle avait mis en évidence un processus adénocarcinomateux.

Une biopsie labiale a été réalisée chez 9 patients. L'examen microscopique était normal chez 4 patients (2 atteints de sarcoïdose, un cas de COP associée à une PR et un cas d'UIP dans le cadre d'une sclérodermie). Deux patients avaient une sialadénite chronique stade 1 de Chisholm et Mason (un cas de COP et un cas d'UIP). Un patient avait une sialadénite chronique stade 3 (un cas de Sarcoïdose) et deux patients avaient une sialadénite chronique stade 4 (un cas de sarcoïdose et un cas d'UIP dans le cadre d'un syndrome de Gougerot Sjogren).

- **Données du Lavage broncho-alvéolaire et diagnostics définitifs:**

Le diagnostic final de PINS a été retenu chez 4 patients. Elle s'intégrait respectivement dans le cadre d'une polymyosite, d'une sclérodermie, d'un poumon à éosinophile secondaire à une toxocarose et d'un syndrome de Gougerot Sjogren.

Dix cas d'UIP ont été retenus. Deux cas étaient d'origine cardiaque. Quatre cas étaient secondaires une connectivite (2 cas de sclérodermie et 1 cas de connectivite mixte et un cas de connectivite non encore précisée) et quatre cas étaient en rapport avec une UIP primitive.

Quatre cas de COP ont été retenus. Un cas s'intégrait dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) et 3 cas correspondaient à une COP primitive.

Huit patients avaient une sarcoïdose dont 2 cas au stade de fibrose. Deux patients avaient une PHS. Une PID d'origine infectieuse a été retenue chez 3 patients. Il s'agissait d'une tuberculose dans 1 cas, d'une varicelle dans 1 cas et d'étiologie inconnue dans le troisième cas. Les diagnostics de lymphome Hodgkinien et de lymphangite carcinomateuse ont été retenus chez 2 patients.

* **Cellularité:**

Une hyper-cellularité, définie par une richesse cellulaire supérieure à 200.000 cellules/ml, était observée chez 21 patients (64%) : 2 PINS, 6 UIP, 1 COP, 2 PHS, 4 sarcoïdoses, 2 PID infectieuses, 1 lymphome hodgkinien et 1 lymphangite carcinomateuse. Huit patients avaient un LBA normo-cellulaire (1 PINS 3 UIP, 3 COP, 1 sarcoïdose), défini par une cellularité entre 150.000 et 200.000 cellules/ml (24% des cas). Un LBA hypo-cellulaire a été trouvé chez 4 patients (12%) : 1 PINS, 1 UIP, 1 sarcoïdose, 1 PID infectieuse.

* **Formule du LBA:**

- **Macrophages:**

Deux patients avaient une formule à prédominance macrophagique (6%) dont un cas de COP et un cas de Lymphangite carcinomateuse. Le pourcentage moyen de Macrophages dans les différents groupes était de 69,75% dans le groupe des PINS avec des extrêmes allant de 62% à 87%, 58,1% dans le groupe des UIP avec des extrêmes allant de 12% à 80%, 66,5% dans les COP avec des extrêmes allant de 23% à 91%, 34% dans les PHS avec des extrêmes allant de 24% à 44%, 51,6% pour les

cas de sarcoïdose avec des extrêmes allant de 25% à 84%, 56,33% dans le groupe des PID d'origine infectieuse avec des extrêmes allant de 51% à 65%, 71,5% dans les causes tumorales (Lymphome hodgkinien et Lymphangite carcinomateuse) avec des extrêmes allant de 56% à 87%.

Après comparaison des différents pourcentages, le khi-deux calculé était supérieur au khi-deux observé avec $p < 0.001$. Ces résultats montrent l'existence d'une différence statistiquement significative entre les pourcentages de macrophages dans les différentes entités.

- Lymphocytes (Lc):

Une lymphocytose isolée a été notée chez 9 patients (27,3%) dont un cas de PINS, un cas de COP, 4 cas de sarcoïdose et 3 cas de PID infectieuse.

Le pourcentage moyen de Lymphocytes dans les différents groupes a été estimé comme suit: 10,5% dans le groupe des PINS avec des extrêmes allant de 4% à 27%, 12,9% dans celui des UIP avec des extrêmes allant de 4% à 41%, 13,25% dans le groupe des COP avec des extrêmes allant de 4% à 20%, 26,5% dans le groupe des PHS avec des extrêmes allant de 11% à 42%, 37,25% dans les cas de Sarcoïdose avec des extrêmes allant de 22% à 68%, 41% dans le groupe des PID d'origine infectieuse avec des extrêmes allant de 35% à 45%, 18,5% dans les PID de causes tumorales avec des extrêmes allant de 7% à 30%.

La comparaison des différents pourcentages de lymphocytes entre les différentes entités trouve une différence statistiquement significative avec $p < 0.001$. Par ailleurs, la comparaison des pourcentages de lymphocytes entre PINS et UIP a objectivé une différence statistiquement significative avec $p < 0.001$.

- Polynucléaires neutrophiles (PNN):

Une polynucléose neutrophile isolée a été observée chez 6 patients (18,2%) dont 3 cas d'UIP, 2 cas de COP et 1 cas de PHS. Le pourcentage moyen de PNN a été de 13,5% dans le groupe des PINS, 22,8% dans le groupe des UIP, 18,5% dans le groupe des COP, 37% dans le groupe des PHS, 10% dans le groupe des sarcoïdoses, 2,33% dans celui des PID d'origine infectieuse et 9,5% dans le groupe des PID de cause tumorale.

La comparaison des différents pourcentages de PNN entre les différentes entités trouve une différence statistiquement significative avec $p < 0.001$.

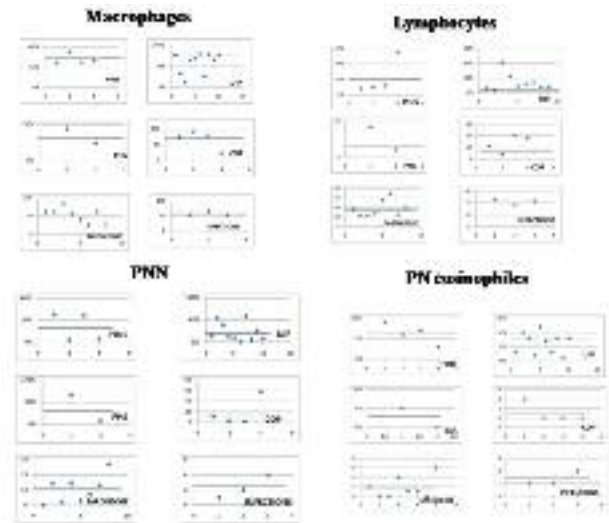
- Polynucléaires éosinophile (PNE):

Une polynucléose éosinophile isolée a été notée chez 2 patients (6%) dont un cas de PINS et un cas d'UIP. Le pourcentage moyen de PNE était de 6,25% dans les cas de PINS, de 6,2% dans les cas d'UIP, de 1,5% dans les cas de COP, de 2,5% dans les cas de PHS, de 1,75% dans les cas de sarcoïdose, de 1,33% dans les cas de PID infectieuses et de 0,5% dans les PID de causes tumorales. La comparaison des différents pourcentages de PNE entre les différentes entités trouve une différence

statistiquement significative avec $p < 0.001$.

La figure 1 illustre une représentation en nuages de points des formules de LBA.

Figure 1: Représentation en nuages de points des formules de LBA dans les différentes entités.



- Ratio CD4/CD8:

Un ratio CD4/CD8 élevé supérieur à 1,6 a été objectivé chez 4 patients (2 cas de sarcoïdose et 2 cas de PID infectieuse). Une formule lymphocytaire à prédominance de CD8 a été notée dans 2 cas (1 cas de COP et 1 cas de PID infectieuse). Quatre patients avaient une alvéolite lymphocytaire avec un ratio CD4/CD8 subnormal (3 cas de sarcoïdose et un cas de Lymphome hodgkinien). Le rapport CD4/CD8 n'a pas été réalisé chez les patients restants.

- Les associations:

Une polynucléose à la fois neutrophile et éosinophile a été notée chez 6 patients (18,2%) dont 2 cas de PINS et 4 cas d'UIP.

L'association lymphocytose et polynucléose neutrophile a été observée chez 4 patients (12,1%) dont 1 cas d'UIP, 2 cas de sarcoïdose et 1 cas de Lymphome Hodgkinien.

Un profil Immuno-allergique, correspondant à l'association lymphocytose, polynucléose neutrophile et éosinophile a été observée chez 4 patients (12,1%) dont 1 cas d'UIP, 1 cas de PHS et 2 cas de sarcoïdose.

*Profil cytologique et diagnostic final retenu:

Dans les 4 cas de PINS retenus, les profils cellulaires étaient à PNE et à PNN dans 2 cas, à PNE dans 1 cas et lymphocytaire dans 1 cas.

Dans les 10 cas d'UIP les profils cellulaires étaient à PNN dans 3 cas, à PNE dans 1 cas, à PNE et à PNN dans 4 cas, lymphocytaire et à PNN dans 1 cas et immuno-allergique dans 1 cas. Dans les 4 cas de COP, les profils

cellulaires étaient à PNN dans 2 cas, lymphocytaire dans 1 cas et normal dans 1 cas. Dans les 2 cas de PHS les profils cellulaires étaient à PNN dans 1 cas, immuno-allergique dans 1 cas. Dans les 8 cas de sarcoïdose, les profils cellulaires étaient lymphocytaire chez 4 patients, lymphocytaire et à PNN chez 2 patients et immuno-allergique chez 2 autres patients. Les 3 cas de PID d'origine infectieuse avaient une alvéolite lymphocytaire dont 2 cas à prédominance CD4 et un cas à prédominance CD8. Un cas de lymphome Hodgkinien avait une association lymphocytose et polynucléose neutrophile. Un cas de Lymphangite carcinomateuse avait un profil cytologique normal avec la présence de cellules tumorales.

Le tableau 1 illustre les différents profils cellulaires observés dans les différentes entités.

***Score de Golde:**

Cinq patients avaient une hémorragie alvéolaire (15%), dont 4 avec un score de Golde supérieur à 100 et 1 patient avec un score supérieur à 70. Il s'agissait de 3 cas d'UIP et 2 cas de COP. Quatre patients avaient un score intermédiaire entre 20 et 70 correspondant à 2 cas de PINS, 1 cas d'UIP et 1 cas de lymphangite carcinomateuse. La charge en fer était normale chez les autres patients.

Imagerie:

***Radiographie du thorax:**

Elle a été pratiquée chez 76% des patients et a été anormale dans tous les cas. La lésion prépondérante était un syndrome interstitiel bilatéral objectivé chez 20 patients, soit 80% des lésions observées.

***Tomodensitométrie thoracique:**

Les lésions ont été regroupées en lésions évolutives et en lésions plutôt âgées non évolutives. La tomodensitométrie en coupes fines a été réalisée chez tous les patients. Elle a permis d'objectiver des lésions nodulaires chez 18 patients (55%), un syndrome de condensation alvéolaire chez 13 patients (39%), un épaississement péri-broncho-vasculaire chez 8 patients (24%), des hyperdensités en verre dépoli chez 21 patients (63%), des opacités réticulées chez 7 patients (21%), des bronchectasies par traction dans 18 cas (55%), un épaississement septal dans 15 cas (54%), des

images en rayon de miel chez 10 patients (30%). Des lésions associées ont été par ailleurs notées à type d'adénomégalies médiastinales observées chez 17 patients (52%), des signes d'HTAP observées chez 5 patients (15%).

Parmi les 4 cas de PINS, les diagnostics radiologiques évoqués étaient en faveur d'une PINS dans 3 cas et douteux entre PINS et UIP dans 1 cas

Parmi les 10 cas d'UIP retenus, les diagnostics évoqués selon les aspects radiologiques étaient ceux d'UIP dans 5 cas, de sarcoïdose au stade de fibrose dans 2 cas, douteux entre UIP et PINS dans 1 cas. Aucun diagnostic n'a été retenu dans 2 cas

Parmi les 4 patients présentant une COP, les diagnostics évoqués étaient ceux de COP dans 3 cas et douteux entre COP et PINS dans 1 cas.

Chez les 2 patients porteurs de PHS, 1 seul patient avait un diagnostic radiologique évocateur de PHS. Aucune conclusion étiologique n'a été retenue dans le deuxième cas.

Parmi les 8 patients présentant une sarcoïdose, les diagnostics évoqués étaient ceux de sarcoïdose dans 2 cas, douteux entre sarcoïdose et tuberculose dans 1 cas et douteux entre sarcoïdose et PINS dans 1 cas. Aucun diagnostic n'a été retenu chez 4 patients.

Parmi les 3 patients chez qui une PID d'origine infectieuse a été retenue, les diagnostics radiologiques évoqués étaient ceux de tuberculose chez 1 patient. Aucun diagnostic radiologique n'a été retenu chez les 2 autres.

Le diagnostic radiologique de Lymphome hodgkinien a été retenu chez une patiente.

Celui d'une Lymphangite carcinomateuse a été retenu chez une autre patiente. Selon nos résultats, les diagnostics évoqués selon les aspects radiologiques étaient concordants avec les diagnostics finaux retenus dans 54.54% des cas.

Traitement:

Trois patients étaient déjà sous traitement corticoïde avant le diagnostic. Ces patients avaient une sarcoïdose hépatique et pulmonaire (1 cas), une COP compliquant une PR (1 cas), une UIP dans le cadre d'une connectivite mixte (1 cas).

Tableau 1 : Différents profils cellulaires observés dans les différentes entités.

	PINS (n=4)	UIP (n=10)	COP (n=4)	Sarcoïdose (n=8)	PID infectieuse (n=3)	L. Hodgkinien (n=1)	L. Carcinomateuse (n=1)
Lymphocytose	1/4	---	1/4	4/8	3/3	---	---
Polynucléose neutrophile	---	3/10	2/4	---	---	---	---
Polynucléose eosinophile	1/4	1/10	---	---	---	---	---
Lymphocytose et polynucléose neutrophile	---	1/10	---	2/8	---	1/1	---
Polynucléose neutrophile et éosinophile	2/4	4/10	---	---	---	---	---
Formule immuno-allergique	---	1/10	---	2/8	---	---	---
Formule normale	---	---	1/4	---	---	---	1/1

L'indication d'une corticothérapie par voie orale a été retenue, au moment du diagnostic, chez 16 patients: 5 UIP, 3 PINS, 2 COP, 2 PHS, 3 sarcoïdoses, 1 lymphangite carcinomateuse. Une corticothérapie inhalée a été indiquée chez 3 patients: 2 cas de Sarcoïdose et 1 cas d'UIP d'origine cardiaque. L'indication d'un traitement par corticoïdes n'a pas été retenue chez 11 patients: 3 cas d'UIP (1 cas était déjà au stade d'insuffisance rénale chronique au moment du diagnostic et 2 cas s'intégrant dans le cadre de connectivite, ont été adressés en médecine interne pour suivi et décision thérapeutique). Un cas de PINS a été adressé pour chimiothérapie d'un adénocarcinome du poumon associé. Trois patients présentant une PID d'origine infectieuse n'ont pas reçu de traitement vu la disparition de la symptomatologie et des lésions radiologique sous traitement étiologique. Un patient présentant une COP n'a pas été mis sous traitement vu l'amélioration spontanée de la symptomatologie et le nettoyage radiologique). Deux cas de sarcoïdose (adressées en médecine interne pour décision thérapeutique. Une chimiothérapie a été indiquée chez les patients porteurs de Lymphome Hodgkinien et de Lymphangite Carcinomateuse, ainsi que chez une patiente suivie pour PINS atteinte par ailleurs d'un adénocarcinome du poumon. Une éviction des protéines de lait de vache a été poursuivie chez un patient présentant une PHS secondaire à une allergie aux protéines de lait de vache.

Suivi

La survie médiane dans le groupe des PINS était de 17,75 mois. Parmi les 4 patients atteints de PINS, 3 patients ont été mis sous corticoïdes avec une amélioration clinique et une stabilisation radiologique dans 2 cas. Aucune amélioration n'a été notée dans le 3^{ème} cas. Aucun patient appartenant au groupe des PINS n'a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La survie médiane dans le groupe des UIP était de 12 mois. Parmi les 7 patients mis sous traitement corticoïdes, 2 patients ont présenté une stabilisation clinique, radiologique et spirométrique. Quatre patients n'ont pas répondu au traitement. Cinq patients ont évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique et mis sous oxygénothérapie libre à domicile. Cette évolution s'est faite en une durée moyenne de 10 mois. Un patient est décédé après 19 mois d'évolution.

Dans le groupe des COP, la survie médiane était de 26 mois. Parmi les 3 patients mis sous corticoïdes, 1 patient a présenté une amélioration clinico-radiologique et spirométrique, 2 patients n'ont pas présenté d'amélioration, 2 cas de COP se sont compliqués d'insuffisance respiratoire chronique.

La survie médiane des patients atteints de PHS était de 19 mois. Les 2 cas de PHS ont été mis sous corticothérapie orale. Un patient avait bien répondu au traitement, le 2^{ème} est resté stable. Un cas de PHS était déjà au stade d'insuffisance respiratoire chronique au

moment du diagnostic.

La survie médiane dans le groupe des patients porteurs de sarcoïdose pulmonaire était de 10 mois. Parmi les 6 patients chez lesquels un traitement par corticoïdes a été indiqué, 3 patients avaient bien évolué, 1 patient n'a pas présenté d'amélioration sous traitement, 2 patients ont été perdus de vue. Aucun de patients appartenant au groupe des sarcoïdoses n'a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La survie médiane des 3 patients atteints de PID d'origine infectieuse était de 1 mois. Une amélioration clinique et un nettoyage radiologique ont été observés dans tous les cas. Le patient atteint de lymphangite carcinomateuse est décédé au bout de 2 mois d'évolution après 2 cures de chimiothérapie. Le patient atteint de Lymphome hodgkinien a présenté une bonne évolution sous Chimiothérapie, la survie était de 8 mois. Les courbes de survie des patients atteints de PINS, UIP, COP, sarcoïdose, PHS et PID infectieuse sont représentées sur la figure 2. Le calcul du Logrank montre une différence statistiquement significative entre les différentes courbes avec $p=0.038$. Par ailleurs, la comparaison des courbes de survie, illustrées dans la figure 3, des patients atteints d'UIP et de PINS n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative avec $p=0.782$. La comparaison des courbes de survie des patients ayant une UIP idiopathique (médiane de survie =29.5 mois) et une UIP secondaire (médiane de survie =5 mois) représentées sur la figure 4 a montré une différence statistiquement significative avec $p=0.0119$.

Figure 2 : Courbes de survie des patients atteints d'UIP, PINS, COP, sarcoïdose, PHS et PID infectieuse.

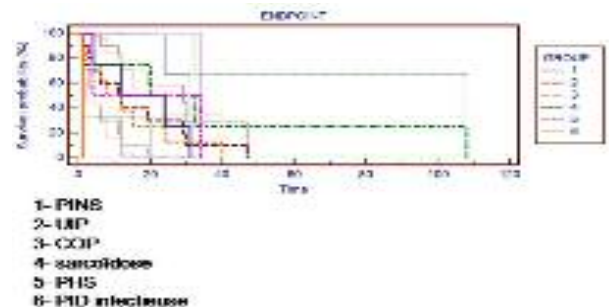


Figure 3 : Courbes de survie des patients atteints d'UIP versus PINS.

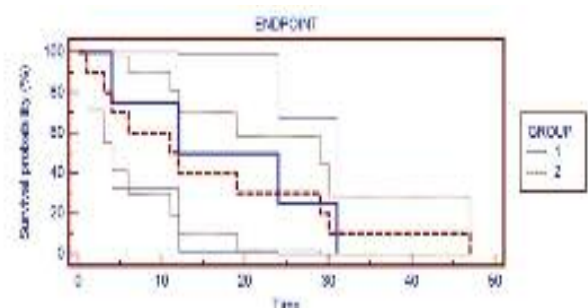


Figure 4 : Courbes de survie des patients présentant une UIP idiopathique versus UIP secondaire.

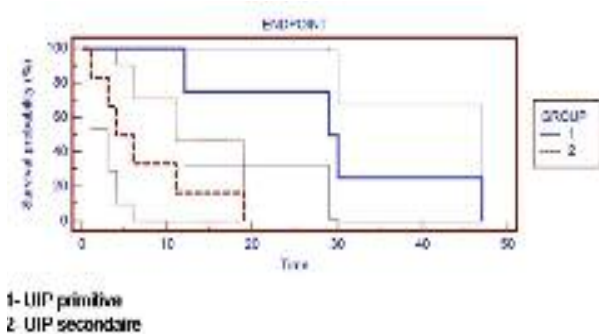


Figure 5 : Algorithme décisionnel représentant la place du LBA dans la démarche diagnostique.

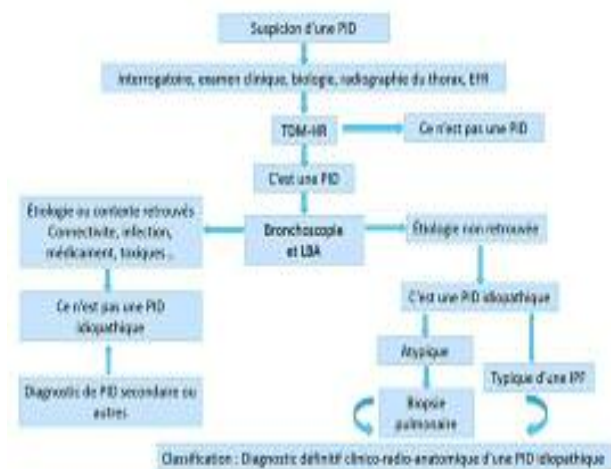
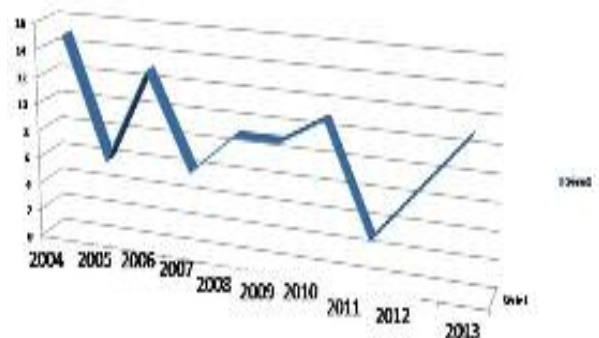


Figure 6 : Evolution du nombre de biopsies chirurgicales réalisées dans notre institution de 2004 à 2013.



recommandations de l'ATS, le rendement du LBA est amélioré quand la technique est guidée par des données scannographiques récentes (moins de 6 semaines) (3). Ceci est indiqué afin de choisir des sites d'injection précis au lieu de choisir des sites traditionnels (lobe moyen droit ou lingula). La place du LBA dans le diagramme diagnostique des PID demeure peu consensuelle surtout avec l'apport de plus en plus important des moyens d'imagerie. En effet, la TDM thoracique est souvent diagnostique. Dans notre série, les diagnostics évoqués par les radiologues étaient concordants avec les diagnostics définitifs dans 54.54% des cas. Plusieurs équipes se sont intéressées à la valeur diagnostique de la TDM dans les PID. Elles ont montré que dans 60 à 80% des PID, l'association clinique et radiologie suffisait à poser le diagnostic dans 60 à 80% des PID (4, 5). Selon les recommandations de l'ATS, le LBA est recommandé quand les données radiologiques sont peu concluantes. L'algorithme représentant l'utilité du LBA est représenté dans la figure 5. Dans notre institution, nous avons remarqué une diminution du nombre de biopsies chirurgicales réalisées pour l'exploration des PID. La courbe d'évolution du nombre des biopsies chirurgicales réalisées dans notre institution est représentée sur la figure 6. Ce fait pourrait être expliqué par l'apport diagnostique des données de l'imagerie couplées à celles du LBA. Par ailleurs, les biopsies trans-bronchiques ou chirurgicales sont respectivement soit souvent peu informative soit présentent des risques de complications non négligeables (6 - 9). Les profils cellulaires du LBA peuvent être résumés en profil lymphocytaire, à PNN, à PNE, macrophagique et immuno-allergique. Chaque profil cellulaire oriente vers de multiples diagnostics. Selon les recommandations de l'ATS, un profil lymphocytaire (lymphocytes >15%) orienterait vers une sarcoïdose, une PINS, une PHS, une toxicité médicamenteuse, une pneumonie radique, une COP ou un lymphome. Une formule à éosinophiles (>1%) serait en faveur d'une pneumonie à éosinophiles, d'un asthme, d'une bronchite, d'une aspergillose. Un profil à neutrophiles (>3%) orienterait vers une UIP, une pneumonie d'aspiration, une infection, un dommage alvéolaire diffus...(3). Le tableau 2 représente les principaux diagnostics évoqués selon les profils cellulaires. Selon les données de la littérature, un profil lymphocytaire serait en faveur d'une PINS plutôt que d'une UIP. Dans notre série, 1 cas de PINS parmi les 4 cas était lymphocytaire et aucun cas d'UIP n'a présenté un profil lymphocytaire. Cependant, ce profil pourrait être discriminant en cas de doute entre UIP et PINS. Dans notre série, une différence statistiquement significative a été rapportée entre les 2 entités. Par ailleurs, un profil immuno-allergique avec une hypercellularité, une formule mixte à polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et mastocytes serait en faveur d'une PHS (10). Dans notre série, ce profil a été observé dans 1/10 UIP, 50% des PHS et 25% des sarcoïdoses. Un profil lymphocytaire était

observé dans autant de cas de sarcoïdose que dans des cas de PID infectieuse. Dans ces cas là, le ratio CD4/CD8 peut aider à différencier les 2 entités. En effet, la troisième recommandation publiée par l'ATS est de ne jamais procéder à un typage lymphocytaire sans avoir complété la formule cellulaire et analyser les autres cellules. Les données relatives à l'analyse du ratio CD4/CD8 demeurent discordantes.

De nombreuses séries ont rapporté une corrélation du ratio avec certaines pathologies comme la sarcoïdose ou la PHS (11-18). Cependant, certains auteurs ont rapporté des ratios subnormaux dans des cas de sarcoïdose (19, 20) ou peu diminués dans des cas de PHS (21, 22). Dans notre série, la ratio CD4/CD8 était élevé dans 2 cas de sarcoïdose et était subnormal

dans 3 cas. Cependant, il demeure consensuel qu'un profil lymphocytaire avec un ratio CD4/CD8 très élevé cadrerait avec une sarcoïdose si les données cliniques et radiologiques sont concordantes.

CONCLUSION

L'apport diagnostique du LBA dans les PID est consensuel mais doit s'intégrer dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. Aujourd'hui, on parle de plus en plus de son apport futur dans le suivi, l'évaluation de l'activité et l'évaluation du pronostic des PID (23, 3).

Tableau 2 : Principaux diagnostics évoqués selon les profils cellulaires du LBA selon les recommandations de l'ATS.

Lymphocytes	>25%	Sarcoïdose
		PINS
		PHS
		Pneumopathies médicamenteuses
		Collagénose
		Pneumopathie radique
		Pneumopathie interstitielle lymphoïde
		Lymphome
		Pneumopathie organisée cryptogénique
		Bérylliose
		Pneumoconioses
		Pneumonie virale
		PHS
		PINS
Neutrophiles	>3%	Domage alvéolaire diffus
		Pneumonie bactérienne, fongique
		Asbestose
		Collagénoses
		FPI
		bronchiolite oblitérante
		SDRA
		Domage alvéolaire diffus
		Pneumonie bactérienne
		Pneumonie à éosinophiles
Eosinophiles	>1%	Maladie de Churg-Strauss
		syndrome hyperéosinophilique
		ABPA
		Pneumonie à éosinophiles
		Pneumonie à éosinophiles
Cellules épithéliales	>25%	Pneumonie à éosinophiles
Cellules bronchiales	>5%	Contamination
Cellules malignes	>5%	Prélèvement inadéquat
		Néoplasie

Références

- 1- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch D, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
- 2- American Thoracic Society/ European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. The joint statement of the American thoracic society (ATS) and the European respiratory society (ERS) was adopted by the ERS executive Committee, june 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 3- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-1014.
- 4- Grenier P. High-resolution CT for specific diagnosis of diffuse chronic infiltrative lung disease. *Radiol* 1993;76:1-6.
- 5- Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution-CT. *Radiol* 1991;179:123-32.
- 6- Ahmad M, Livingston DR, Golish JA, Mehta AC, Wiedemann HP. The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest* 1986;90:403-405.
- 7- Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, Belfield PW, Muers MF, Cooke NJ. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the UK. *Thorax* 1986;41:311-317.
- 8- Kramer MR, Berkman N, Mintz B, Godfrey S, Saute M, Amir G. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:198-202.
- 9- Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Mayers JL, Allen MS, Schroeder DR. High short-time mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175-179.
- 10- Caillaud DM, Vergnon JM, Madroszyk A, Melloni BM, Murriss M, Dalphin JC. Bronchoalveolar lavage in hypersensitivity pneumonitis : a series of 139 patients. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012 ;11 :15-9.
- 11- Bacha D, Ayadi-Kaddour, Ismail O, El Mezni F. Bronchoalveolar lavage impact in sarcoidosis: study of 40 cases. *Tunis Med* 2009;87:38-42.
- 12- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993;104:352-361.
- 13- Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24:1000-1006.
- 14- Drent M, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Hoogsteden HC, Van Den Bosch JM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile: a study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993;104:795-800.
- 15- Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:315-320.
- 16- Pardo A, Smith KM, Abrams J, Coffman R, Bustos M, McClanahan TK, Grein J, Murphy EE, Zlotnik A, Selman M. CCL18/DC-CK-1/PARC up-regulation in hypersensitivity pneumonitis. *J Leukoc Biol* 2001;70:610-616.
- 17- Trentin L, Migone N, Zambello R, Di Celle PF, Aina F, Feruglio C, Bulian P, Masciarelli M, Agostini C, Cipriani A, et al. Mechanisms accounting for lymphocytic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol* 1990 ;145 :2147-2154.
- 18- Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompre C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988;43:429-435.
- 19- Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:2716-2721.
- 20- Danila E, Norkuniene J, Jurgauskiene L, Malickaite R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009;3:214-221.
- 21- Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, Ramirez R, Pardo A, Selman M. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:44-55.
- 22- Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:110-130.
- 23- Vasakova M, Sterclova M, Kolesar L, Slavcev A, Pohunek P, Sulc J, Skibova J, Striz I. Bronchoalveolar lavage fluid cellular characteristics, functional parameters and cytokine and chemokine levels in interstitial lung diseases. *Scand J Immunol* 2009;69:268-74.