

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-131

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

en Pneumologie

par

Marie DEUDON

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2021

**Alvéolite lymphocytaire de plus de 40% dans les pneumopathies infiltrantes
diffuses : apport du profil d'alvéolite immune**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Docteur Stéphanie DIROU

Remerciements

À ma directrice de thèse, le Dr Stéphanie Dirou, qui m'a encadrée de façon remarquable pendant ces mois de travail. Sa réassurance et sa disponibilité ont été un véritable soutien, pour lesquelles je suis extrêmement reconnaissante. Au-delà de ce travail de thèse, sa pratique de la médecine est un vrai exemple par son intelligence, sa curiosité, son humanité, sa bonne humeur. J'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler à ses côtés et je compte bien continuer à apprendre de son expérience !

À mon chef de service et président du jury, le Pr François-Xavier Blanc, pour sa bienveillance et son accessibilité. Chacun des internes de pneumologie est considéré de façon individuelle dans son service. Ces qualités m'ont toujours permis de me sentir rassurée et encadrée durant mon internat.

Aux autres membres de mon jury de thèse, qui m'honorent de leur présence. Le Pr David Bouteille, que j'ai connu lors de mon passage dans son service, a grandement participé à renforcer mon attrait pour l'infectiologie. Le Dr Christine Sagan, étant à l'origine de ce projet, m'a ouvert les yeux au vaste monde de l'anatomopathologie et m'a appris l'importance de la rigueur. Enfin, je remercie le Dr Florent Morio qui s'est montré d'emblée très disponible et intéressé par ce travail.

À mon ancien co-interne et désormais chef de clinique, le Dr Antoine Moui, qui a également été d'une aide inestimable durant tout ce projet. Pour commencer, la qualité de son travail de thèse nous a permis de développer notre recherche sur ce sujet précis. Son point de vue et son expertise ont ensuite été indispensables à chaque étape. J'espère que mes excès de « merci » (et toutes ses déclinaisons) par mail lui auront fait comprendre toute ma gratitude.

À toute l'équipe de pneumologie qui m'a intégrée dans cette belle famille dont je suis si fière. À tous les chefs de chaque unité, avec qui j'ai eu la chance de travailler, merci d'avoir toujours pris le temps de m'apprendre patiemment votre métier. Aux équipes paramédicales également qui m'ont beaucoup appris sur le plan humain et

qui participent grandement à égayer mes journées. Et bien sûr, à tous mes co-internes de pneumologie, avec qui je partage un lien de camaraderie et même de véritable amitié pour ceux que je connais le mieux. Quel plaisir de venir travailler tous les jours à vos côtés !

À ma famille qui a toujours été mon premier soutien pour mes études et qui m'a permis d'accéder à ce métier dont je rêvais tant. Ma mère m'a apporté une stabilité indispensable à ce long parcours. Mon père a toujours souhaité le meilleur pour moi et m'a poussé à faire les meilleurs choix. Mes grands-parents ont toujours été fiers de leurs petits-enfants et nous ont donné les bases nécessaires pour se lancer dans la vie adulte. Sans tout ce soutien, je n'aurais jamais pu arriver jusqu'ici et j'en suis éternellement reconnaissante et émue. J'ai également une énorme gratitude pour mon frère et ma sœur, avec qui on se serre les coudes dans n'importe quelle situation.

À tous mes amis qui me sont devenus indispensables : ceux du lycée, de la faculté de médecine (les Clara's, les TMS), mes rencontres depuis mon installation à Nantes (que ce soit à Saint-Nazaire, en réanimation et une fois de plus au sein de la pneumologie). J'ai une chance inouïe d'être si bien entourée et mes nombreuses larmes de joie l'ont bien montré par le passé.

Enfin, à Guillaume, mon principal soutien depuis neuf ans. Mon épanouissement sur le plan personnel et professionnel n'aurait pas été possible sans toi. Tu sais également à quel point j'estime ton opinion et j'ai énormément de chance de pouvoir compter sur toi dans les moments importants. Je suis si fière de tout ce qu'on a construit ensemble et j'ai hâte de vivre la suite à tes côtés.

Abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaires

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

AEG : Altération de l'état général

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ATS : American Thoracic Society

BCR : Récepteur des cellules B

CCP : Peptides cycliques citrullinés

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH II : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C réactive

DAD : Dommage alvéolaire diffus

DICV : Déficit immunitaire commun variable

DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative

DMD : Discussion multidisciplinaire

EBV : Virus Epstein-Barr

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

ERS : European Respiratory Society

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

FR : Facteur rhumatoïde

GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

IFN γ : Interféron gamma

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LAM : Lymphangioliomyomatose

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

NA : Non applicable

NFS : Numération formule sanguine

PAS : Periodic Acid Schiff

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne
PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité
PIA : Pneumopathie interstitielle aiguë
PIC : Pneumopathie interstitielle commune
PID : Pneumopathie infiltrante diffuse
PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNN : Polynucléaire neutrophile
POC : Pneumopathie organisée cryptogénique
RB-ILD : Bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TCR : Récepteur des cellules T
TDM : Tomodensitométrie
TDM-HR : Tomodensitométrie à haute résolution
Th : T helper
TM : Transplantation de moelle osseuse
TOS : Transplantation d'organe solide
TNF : Tumor necrosis factor
Treg : Lymphocyte T régulateur
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VS : Vitesse de sédimentation

Table des matières

1. INTRODUCTION	7
A. Les pneumopathies infiltrantes diffuses	7
1) Définition	7
2) Classification (Figure 1)	7
3) Épidémiologie.....	9
4) Démarche diagnostique	10
5) L'analyse histologique dans les pneumopathies infiltrantes diffuses	15
6) Le challenge diagnostique des pneumopathies infiltrantes diffuses	17
7) Les principales pneumopathies infiltrantes diffuses.....	18
B. Le lavage broncho-alvéolaire	23
1) Histoire.....	23
2) Indications du lavage broncho-alvéolaire	23
3) Technique de réalisation du lavage broncho-alvéolaire.....	25
4) Analyses du lavage broncho-alvéolaire	26
5) Profil de sécurité du lavage broncho-alvéolaire	29
C. Les alvéolites	31
1) Constitution normale du lavage broncho-alvéolaire.....	31
2) Orientation étiologique selon le type d'alvéolite (Figure 10)	31
3) Le profil d'alvéolite immune	33
D. Justification et objectifs de l'étude	36
2. MATERIELS ET METHODES	37
A. Type d'étude	37
B. Sélection des patients	37
C. Recueil des données	38
1) Données cliniques	38
2) Données biologiques.....	38
3) Données radiologiques.....	38
4) Données de la fibroscopie bronchique	39
5) Diagnostic final.....	39

D.	Procédure de réalisation du lavage broncho-alvéolaire au CHU de Nantes	40
E.	Critères de jugement	41
F.	Analyses statistiques	41
3.	RESULTATS	43
A.	Caractéristiques de la population générale	43
1)	Caractéristiques cliniques (Tableau 1).....	43
2)	Caractéristiques biologiques (Tableau 2).....	45
3)	Caractéristiques radiologiques (Tableau 3)	47
4)	Diagnostiques étiologiques de la population globale (Tableau 4)	48
B.	Analyses univariées selon le profil de lavage broncho-alvéolaire	52
1)	Caractéristiques cliniques (Tableau 5).....	52
2)	Caractéristiques biologiques (Tableau 6).....	54
3)	Caractéristiques radiologiques (Tableau 7)	56
4)	Diagnostiques étiologiques (Tableau 8).....	57
4.	DISCUSSION	60
5.	CONCLUSION	76
6.	BIBLIOGRAPHIE	78

1. INTRODUCTION

A. Les pneumopathies infiltrantes diffuses

1) Définition

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), ou pneumopathies interstitielles diffuses, sont un groupe hétérogène de pathologies, aiguës ou chroniques, caractérisées par une infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire (1). Cette entité histopathologique se base sur l'observation d'une atteinte du tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires et des cloisons interlobulaires et intralobulaires par un processus inflammatoire ou fibrosant. Il peut également s'y associer une atteinte des alvéoles, des bronchioles ou des vaisseaux. Ces remaniements histologiques se manifestent par un syndrome interstitiel radiologique.

2) Classification (Figure 1)

L'entité des PID regroupe un grand nombre de pathologies qui peuvent présenter des caractéristiques communes. En effet, un signe clinique, radiologique ou histologique peut être partagé par plusieurs étiologies, ce qui rend difficile la distinction des pathologies entre elles. Par ailleurs, l'arrivée de la tomodensitométrie à haute résolution (TDM-HR) a bouleversé le diagnostic et la prise en charge des PID. C'est donc dans un souci de standardiser les pratiques qu'une classification internationale a été élaborée par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) en 2002 (1). Dans ces recommandations, une première distinction est faite entre les PID de causes connues (les PID associées aux connectivites, les pneumopathies médicamenteuses ou liées à une exposition environnementale) et les PID de causes méconnues. Cette dernière catégorie regroupe les pathologies granulomateuses (la sarcoïdose principalement), les PID idiopathiques et les autres formes plus ou moins rares de PID (comprenant la lymphangioléiomyomatose, l'histiocytose langerhansienne et la pneumopathie à

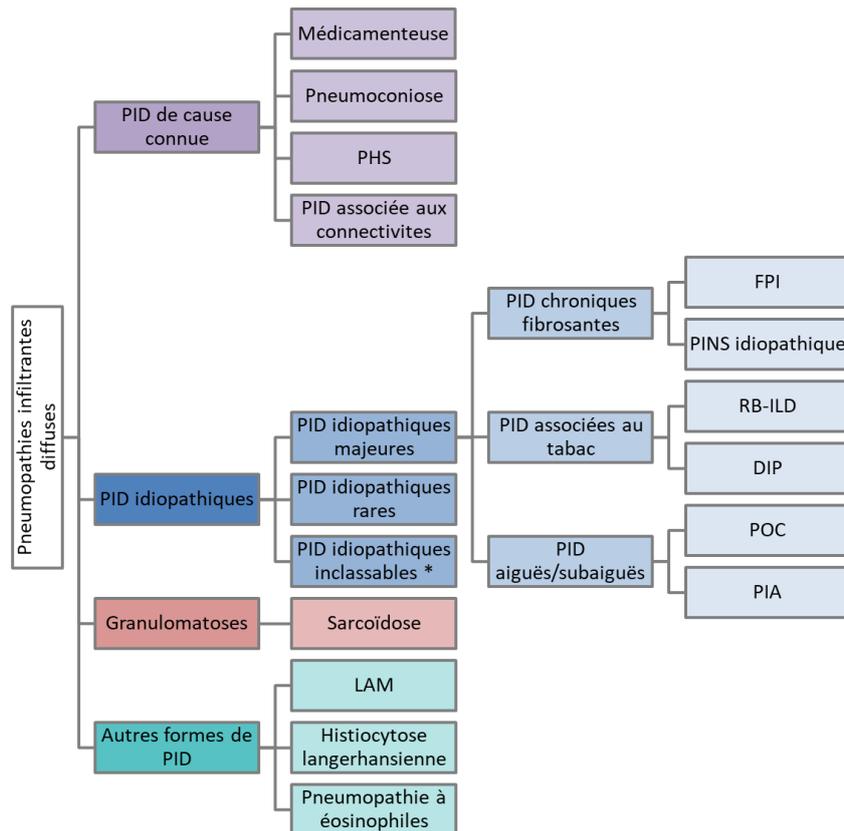


Figure 1 : Classification des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID).

Adaptée d'après les recommandations de 2002 et de 2013 de l'ATS et de l'ERS (1,2).

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; RB-ILD : bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle ; DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique ; PIA : pneumopathie interstitielle aiguë.

* Causes de PID idiopathiques inclassables : comprend 1) des données cliniques, radiologiques ou anatomopathologiques inadéquates et 2) une discordance majeure entre les résultats cliniques, radiologiques et anatomopathologiques qui peut survenir dans les situations suivantes : a) un traitement antérieur entraînant une altération significative des résultats radiologiques ou histologiques ; b) une nouvelle entité ou une variante inconnue d'une entité définie, non caractérisée par la classification de l'ATS/ERS ; c) une association de plusieurs patterns radiologiques et/ou histologiques pouvant être observée chez des patients atteints de PID idiopathique.

éosinophiles). Les connaissances sur ce sujet ont continué à progresser et ont abouti à une révision de ces recommandations en 2013 (2). Ceci a permis de déterminer 3 sous-groupes de PID idiopathiques que sont les PID idiopathiques majeures, rares et inclassables. Les PID idiopathiques majeures sont elles mêmes différenciées en différents groupes : les PID chroniques fibrosantes (comprenant la fibrose pulmonaire idiopathique ou FPI, et la pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique ou PINS idiopathique), les PID liées au tabagisme (comprenant la bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle et la pneumopathie interstitielle desquamative) et les PID aiguës/subaiguës (comprenant la pneumopathie organisée cryptogénique et la pneumopathie interstitielle aiguë).

3) Épidémiologie

Les données épidémiologiques concernant les PID sont peu nombreuses et proviennent d'études qui présentent de nombreux biais méthodologiques. Les principales limitations sont expliquées par le fait qu'un certain nombre de ces études ont été publiées avant les dernières recommandations de 2013 sur la classification des PID idiopathiques et de 2018 sur la FPI (2,3). De plus, les différences en termes de caractéristiques démographiques rendent les données difficilement comparables d'un pays à l'autre.

Globalement, la prévalence des PID au niveau international varie entre 17,3 et 80,9/100 000 habitants et l'incidence entre 4,63 et 31,5/100 000 personnes-années (4). En France, l'équipe de *Duchemann et al.* a publié une étude épidémiologique menée dans le département de la Seine-Saint-Denis (5). Au total, 848 patients présentant une PID ont été recrutés sur l'année 2012, par le biais du secteur hospitalier (public et privé) et libéral. La prévalence a été estimée à 97,9/100 000 habitants et l'incidence à 19,4/100 000 personnes-années. Les principales étiologies rencontrées étaient la sarcoïdose (42% des patients), les PID de cause connue (31%), les PID idiopathiques (17%) et les autres formes de PID (3%). Il n'y avait pas de diagnostic posé chez 7,1% des patients, malgré une révision des dossiers en discussion multidisciplinaire (DMD). Bien qu'il s'agisse d'une étude qui présente de nombreuses forces (notamment le recrutement des patients au travers de différents secteurs et spécialités), il existe de nouveau de nombreux biais qui limitent la validité

externe, que ce soit en termes de caractéristiques démographiques (population plus jeune et plus souvent issue de l'immigration dans ce département) ou de critères d'inclusion et d'exclusion (inclusion des PID évoluant depuis plus de 2 mois, exclusion des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ou présentant une pathologie néoplasique ou infectieuse). L'objectif du travail de *Kreuter et al.* est donc de publier prochainement des données épidémiologiques récentes sur les PID, à partir d'un registre à plus grande échelle en Allemagne (4).

4) Démarche diagnostique

La recherche d'une étiologie de PID résulte d'un processus dynamique, qui requiert une étroite collaboration entre le clinicien, le radiologue et l'anatomopathologiste.

L'approche initiale comprend une évaluation clinique, dont un des objectifs est de déterminer le terrain sur lequel survient la maladie. Il est donc nécessaire de déterminer s'il existe des comorbidités telles qu'une connectivite, une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou une pathologie néoplasique entre autres. La recherche des facteurs environnementaux est cruciale car ils pourraient être pourvoyeurs de PID : par exemple le tabagisme, les médicaments, les expositions professionnelles ou domestiques. L'existence d'antécédents familiaux est un élément informatif dans certaines situations. Dans un second temps, le clinicien doit s'attarder à déterminer la symptomatologie du patient telle que la nature des premiers symptômes (la dyspnée et la toux le plus fréquemment) et leur progression. L'examen physique complète l'interrogatoire en recherchant des signes pouvant être associés à une PID (l'hippocratisme digital, les crépitations à l'auscultation pulmonaire) ainsi que des signes extra-thoraciques plus spécifiques de certaines pathologies (comme par exemple des arthralgies, un syndrome sec oculaire et buccal ou des atteintes cutanées évocatrices de connectivites). L'objectif de cette démarche est à terme de pouvoir conclure à une potentielle cause de PID. Elle est également nécessaire pour évaluer le retentissement et suivre l'évolution de la maladie, et est en général complétée par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

Le scanner thoracique est devenu un élément central dans la démarche diagnostique d'une PID depuis l'avènement de la TDM-HR. La radiographie thoracique, quant à elle, présente moins d'intérêt du fait de sa faible résolution (**Figure 2**). Elle reste

malgré tout un examen souvent réalisé en première intention, et met en évidence des images variées pouvant être associées : des opacités nodulaires, linéaires, tubulaires, réticulo-nodulaires, kystiques (type rayon de miel) et des lignes septales interstitielles ou lignes de Kerley B (6).

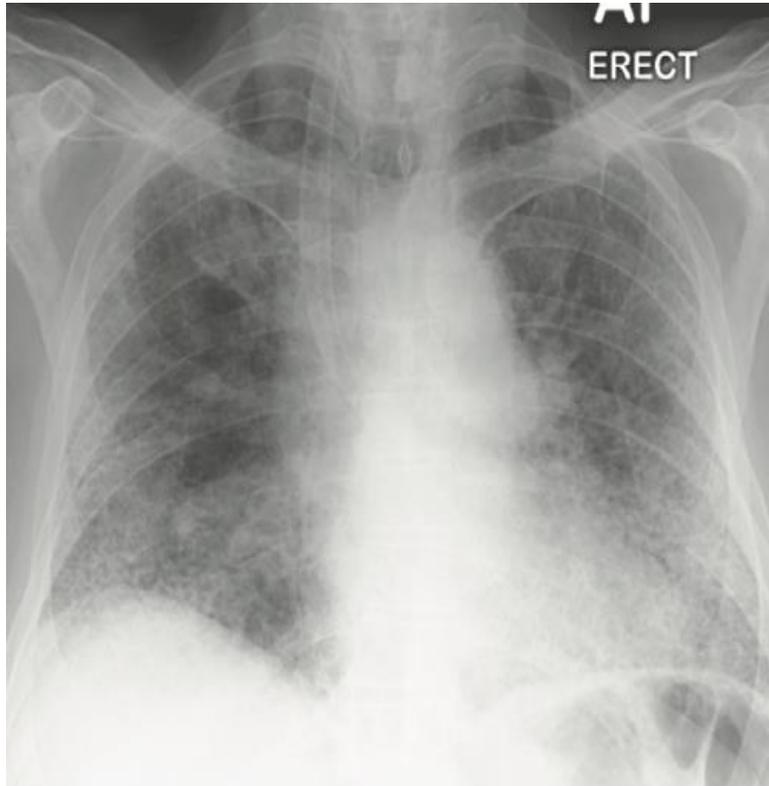


Figure 2 : Cliché radiographique montrant un syndrome interstitiel dans le cadre d'une fibrose pulmonaire idiopathique (6).

Lors de la réalisation du scanner thoracique, il faut rester vigilant à utiliser le protocole adapté, détaillé dans les recommandations internationales de 2018 sur la FPI, et à ce que l'interprétation des images soit faite par un radiologue expérimenté dans les PID (3). Les signes scannographiques pouvant être rencontrés dans le cadre d'une pathologie interstitielle sont des hyperdensités (sous forme de condensation ou de verre dépoli), des nodules ou micronodules, des lignes et des réticulations, des épaissements périlobovasculaires et des images en rayon de miel (**Figure 3**).

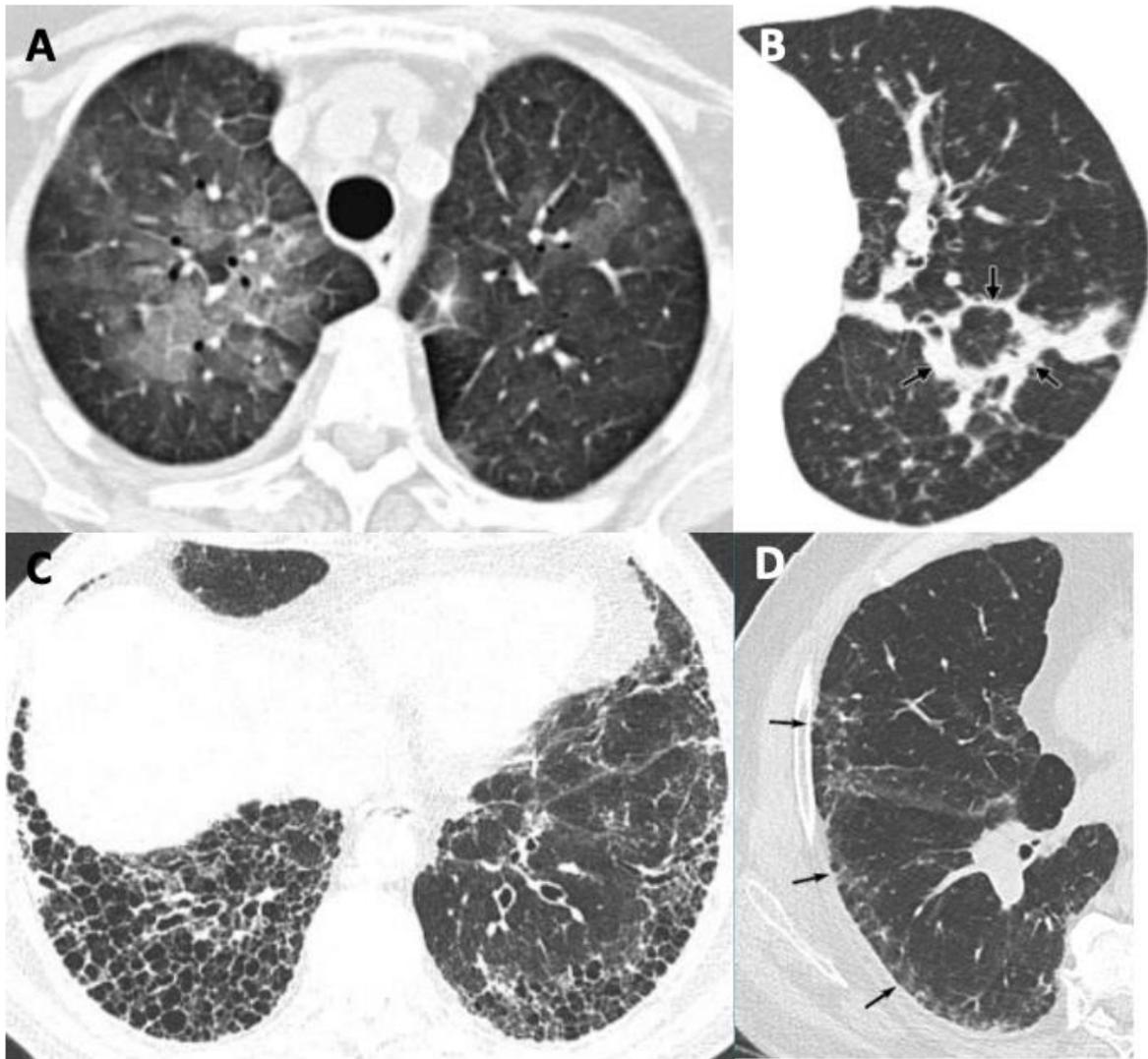


Figure 3 : Clichés de scanner thoracique montrant différents éléments sémiologiques radiologiques de PID (3,7).

(A) Verre dépoli. **(B)** Épaississement péribronchovasculaire. **(C)** Rayon de miel. **(D)** Réticulations.

Un des premiers objectifs du radiologue face à une PID est de déterminer s'il existe ou non un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC). Ce tableau scannographique est caractérisé, dans sa forme de « PIC certaine », par une répartition des lésions à prédominance sous-pleurale et basale, associée à du rayon de miel, avec ou sans bronchectasie de traction (**Figure 4**) (3). On parle de « PIC probable » en cas de réticularités et de bronchectasie, sans rayon de miel. Enfin, le pattern de « PIC indéterminée » associe des réticularités et parfois du verre dépoli (**Figure 5**). Ces tableaux sont tous caractérisés par la même topographie des

lésions, en sous-pleural et en basal. En cas de présentation clinique compatible, d'exclusion de cause connue de PID et de pattern de PIC au scanner, le diagnostic de FPI peut être posé sans recourir à une analyse histologique du parenchyme pulmonaire. Certains signes radiologiques sont incompatibles avec une PIC et doivent faire rechercher un autre diagnostic : les kystes, les micronodules, les nodules, les condensations. Certaines de ces lésions sont suffisamment spécifiques et peuvent alors orienter vers certains diagnostics, comme par exemple la sarcoïdose, la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), la pneumopathie organisée (PO), la lymphangioliéomyomatose.

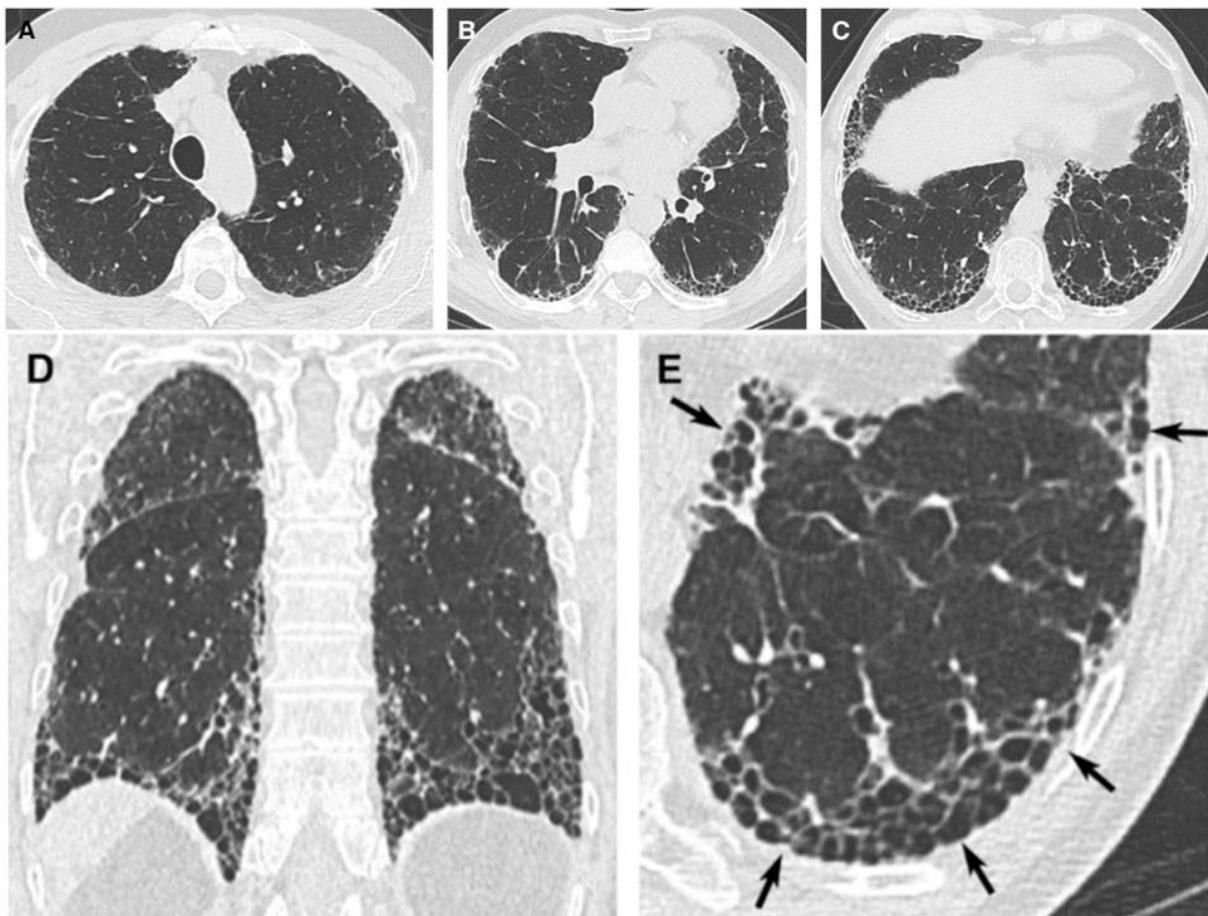


Figure 4 : Aspect de « PIC certaine » au scanner thoracique (3).

(A-C) Coupes transversales et (D) reconstitution coronale montrant une prédominance sous-pleurale et un gradient apico-basal du rayon de miel. (E) Coupe du lobe inférieur gauche mettant en évidence un aspect de rayon de miel (flèches noires).

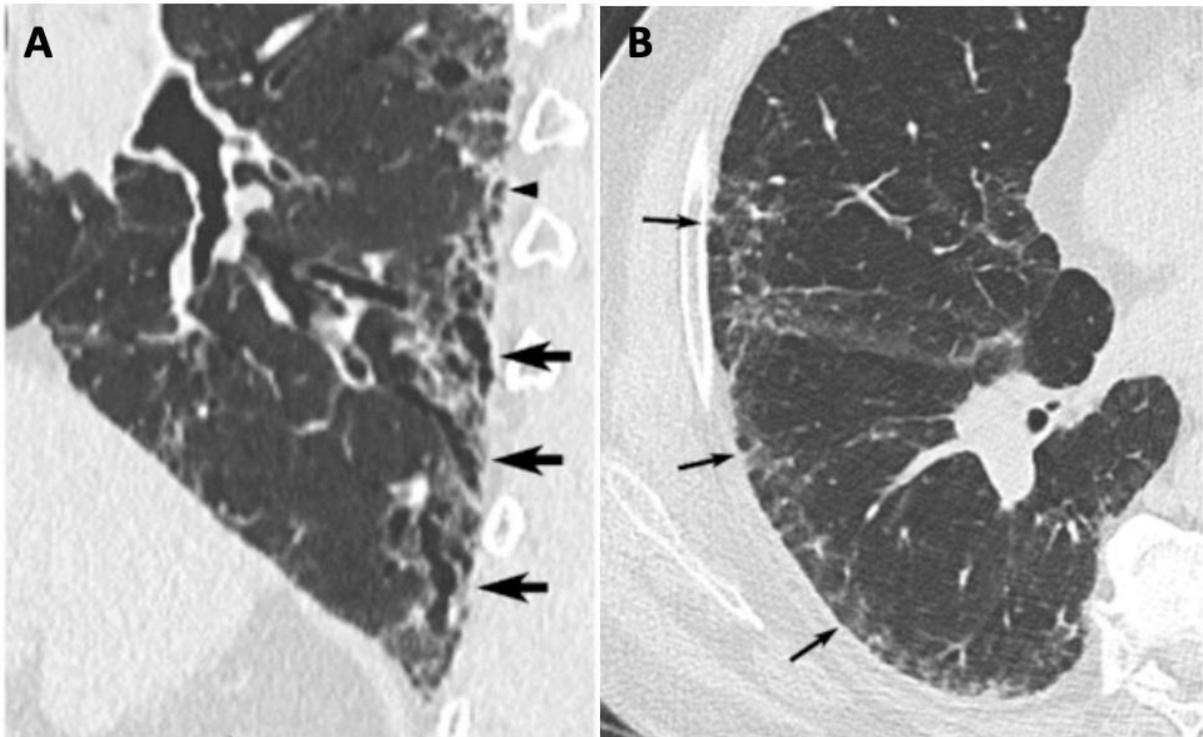


Figure 5 : Aspects de « PIC probable » et de « PIC indéterminée » au scanner thoracique (3).

(A) Coupe sagittale d'une « PIC probable » montrant la présence de réticulations et de bronchectasies prédominant dans la région sous-pleurale et basale du lobe inférieur gauche. **(B)** Coupe transversale d'une « PIC indéterminée » mettant en évidence des opacités en verre dépoli et de fines réticulations dans le territoire sous-pleural et basal du lobe inférieur droit.

Le bilan biologique permet principalement de rechercher un terrain auto-immun qui orienterait vers une connectivite. Les analyses recommandées en première intention sont la protéine C réactive (CRP), la vitesse de sédimentation (VS), les anticorps anti-nucléaires (AAN), le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) et le panel d'anticorps associés aux myosites (comprenant les anticorps Jo1, PL7, PL12, EJ, OJ, SRP, Mi2, PMSc175, PMSc100, Ku, TIF1g, MDA5, SAE1, NXP2) (3). Le bilan auto-immun peut ensuite être complété au cas par cas, en fonction de la symptomatologie des patients. Il peut alors inclure le dosage des enzymes musculaires (créatinine phosphokinase, myoglobine et aldolase), la recherche des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

neutrophiles (ANCA), anti-SSA/Ro et anti-SSB/La, anti-RNP, et anti-RNA polymérase III.

Une fois ces éléments recueillis, le dossier peut être présenté en discussion multidisciplinaire (DMD) pour déterminer le diagnostic étiologique (2). Il s'agit d'un regroupement de médecins, comprenant en particulier des pneumologues, anatomopathologistes et radiologues spécialisés dans les PID, dont l'objectif est de progresser dans la démarche diagnostique grâce à une bonne communication entre les différentes disciplines. *Raghu et al.* ont recueilli 5 articles dans la littérature et ont démontré que pour 1000 patients soumis à un bilan étiologique de PID, la DMD permettait de rectifier le diagnostic chez 300 patients (3). Dans les situations où les données cliniques, biologiques et radiologiques ne sont pas suffisantes pour poser le diagnostic, l'objectif de la DMD est de déterminer si l'analyse histologique par réalisation de biopsies pulmonaires serait informative et envisageable pour le patient.

5) L'analyse histologique dans les pneumopathies infiltrantes diffuses

Bien que l'arrivée de nouveaux examens, tels que la TDM-HR, et l'évolution des connaissances aient permis d'améliorer la démarche diagnostique des PID, il reste encore de nombreuses situations dans lesquelles la biopsie pulmonaire reste indiquée.

Historiquement, la biopsie chirurgicale était la technique de référence pour obtenir un échantillon pulmonaire en vue d'une analyse anatomopathologique. Celle-ci est réalisée sous vidéo-thoracoscopie, à condition que le patient puisse tolérer une ventilation sur « poumon unique » durant l'intervention. Dans le cas contraire, le geste est réalisé par thoracotomie. La technique de vidéo-thoracoscopie a nettement amélioré la morbi-mortalité du geste chirurgical par rapport à la thoracotomie, mais reste malgré tout un geste invasif à risque. Il est donc indispensable de balancer le bénéfice attendu de cette intervention avec le risque encouru, notamment chez les patients présentant des comorbidités ou une fragilité générale liée à leur pathologie respiratoire chronique. Dans un objectif de diminuer le risque de morbi-mortalité du geste chirurgical, des techniques alternatives, moins invasives, sont apparues et se réalisent en particulier par voie endoscopique.

La biopsie transbronchique est une technique qui permet de prélever un fragment de parenchyme pulmonaire, en dirigeant la pince à biopsie dans une bronche sous segmentaire jusqu'en sous pleural. En général, 4 à 6 biopsies sont réalisées, toujours sur le même poumon du fait du risque non négligeable de saignement (1 à 4%) et de pneumothorax (1 à 6%) (8). Le rendement diagnostique global des biopsies transbronchiques est de l'ordre de 25 à 75% et varie grandement selon l'étiologie de la PID sous-jacente (entre 20-30% pour la FPI et 80-90% pour les PID non fibrosantes). Les principales limites de cette technique en termes d'intérêt diagnostique sont la petite taille des fragments obtenus et les artefacts d'écrasement du matériel. Elle reste néanmoins indiquée en première ligne lorsqu'une répartition périfibrovasculaire ou centrolobulaire des lésions est objectivée au scanner thoracique.

Les biopsies bronchiques ont un rôle limité dans le bilan de PID. Ces prélèvements, réalisés en général au niveau des premiers éperons bronchiques ou au niveau d'une anomalie macroscopiquement visible de la muqueuse, sont surtout utiles pour le diagnostic de sarcoïdose ou de béryllose pulmonaire chronique (8). Il a été démontré que les biopsies bronchiques augmentaient le rendement diagnostique de 20% dans la sarcoïdose par rapport aux biopsies transbronchiques seules (9).

La cryobiopsie a été proposée dans la démarche diagnostique de PID depuis seulement quelques années et a montré un réel intérêt par rapport aux biopsies transbronchiques. Une cryosonde est insérée jusqu'en sous pleural sous contrôle scopique et permet de congeler à -79°C ou -89°C (selon le gaz utilisé) un morceau de parenchyme pulmonaire qui va ensuite facilement pouvoir être extrait. Les échantillons obtenus sont en moyenne 3 fois plus grands que ceux des biopsies transbronchiques et l'architecture tissulaire est mieux préservée. Ceci permet d'améliorer le rendement diagnostique jusqu'à 79% d'après une estimation poolée d'une méta-analyse (10). Le taux de complications est plus élevé que pour les biopsies transbronchiques (12% de pneumothorax et 39% de saignement modéré à sévère dans cette même méta-analyse) mais les taux de morbidité et de mortalité restent nettement inférieurs par rapport à la biopsie chirurgicale (11). Ces données soulignent la nécessité de restreindre la pratique de cette méthode à des centres experts pour limiter les effets indésirables liés au geste.

Enfin, l'écho-endoscopie est une technique qui a démontré son intérêt pour le diagnostic et le staging des adénopathies médiastinales des cancers pulmonaires. Elle permet de réaliser une cytoponction ganglionnaire à l'aiguille, guidée par l'échographie. Son intérêt dans la PID est limité sauf pour la sarcoïdose, notamment lorsqu'elle est combinée aux biopsies bronchiques et transbronchiques (8).

6) Le challenge diagnostique des pneumopathies infiltrantes diffuses

Bien qu'il existe un grand nombre d'examen disponibles pour procéder au bilan d'une PID, cette pathologie constitue un véritable challenge diagnostique. Il faut tout d'abord s'assurer qu'un interrogatoire consciencieux ait été mené et que les examens de première intention aient été réalisés (notamment le bilan auto-immun et le scanner thoracique à haute résolution). Malgré cette démarche, il est souvent difficile de différencier les PID entre elles. Ceci est notamment illustré par le fait qu'il n'y a pas toujours de critère diagnostique consensuel pour toutes les différentes PID, bien que des efforts aient été faits récemment par les sociétés savantes pour uniformiser les pratiques (2,3,12). La détermination d'un diagnostic précis est pourtant indispensable car les pronostics et les prises en charge varient grandement selon les étiologies. C'est la raison pour laquelle la DMD est apparue dans les recommandations de 2011 sur la FPI (13). Elle est depuis systématiquement intégrée dans les recommandations sur les PID et est considérée comme une étape diagnostique en tant que telle (2,3,12). Les différentes étapes de ce processus sont bien illustrées dans les recommandations américaines et françaises sur la FPI par *Raghu et al.* et par *Cottin et al.* (3,14). La **Figure 6** propose un algorithme diagnostique applicable à toutes les PID.

Ce domaine de la pneumologie est donc en constante évolution avec une recherche permanente d'outils pour optimiser la démarche diagnostique des PID. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA), examen relativement peu invasif, fait notamment partie des examens qui restent débattus dans cette indication.

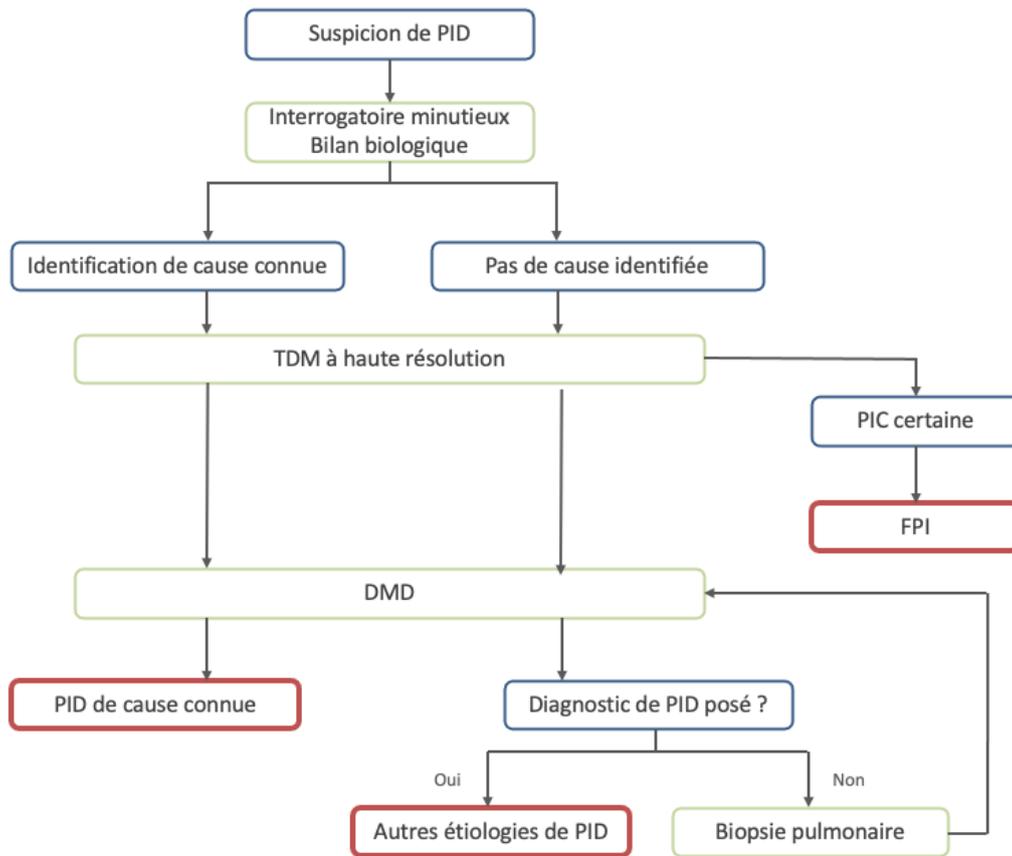


Figure 6 : Algorithme diagnostique proposé pour les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID).

Adaptée d'après *Raghu et al.* et *Cottin et al.* (3,14).

TDM : tomodensitométrie ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; DMD : discussion multidisciplinaire.

7) Les principales pneumopathies infiltrantes diffuses

a. *Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)*

La fibrose pulmonaire idiopathique est la deuxième PID de cause inconnue après la sarcoïdose. Il s'agit d'une pathologie qui survient aux alentours de 65 ans, de mauvais pronostic avec une médiane de survie entre 3 et 5 ans. Elle entraîne de nombreux symptômes qui altèrent la qualité de vie, tels que la dyspnée, la toux, des troubles anxio-dépressifs. Elle peut se présenter sous une forme caractéristique de « PIC certaine » au scanner. Il est indispensable de systématiquement éliminer une connectivite avant de pouvoir conclure, puisqu'il s'agit du principal diagnostic

différentiel. Un complément d'analyse par biopsie pulmonaire peut être envisagé (en général par cryobiopsie ou biopsie chirurgicale), lorsque le diagnostic n'est pas certain. Lorsqu'elle est réalisée, elle met typiquement en évidence une fibrose marquée avec du remodelage architectural, pouvant être associée à du rayon de miel de distribution sous pleurale ou paraseptale, des foyers fibroblastiques et des zones de parenchyme relativement épargnées expliquant l'aspect « patchy ». L'association de ces critères et l'absence de signe suggérant un autre diagnostic constitue le pattern histologique de « PIC certaine » (3,14). Il existe depuis quelques années des traitements anti-fibrosants, tels que le nintedanib ou la pirfenidone, qui ont pour objectif de ralentir la progression inéluctable de la FPI.

b. Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)

La PINS correspond à un profil radiologique et anatomopathologique particulier. La distinction sur le plan histologique avec la PIC se fait par la présence de lésions uniformes dans le temps, la prédominance des lésions interstitielles inflammatoires et l'absence de rayon de miel. Ces lésions se manifestent au niveau scannographique par des opacités bilatérales en verre dépoli, des réticulations intra et interlobulaires et des bronchectasies de traction. On distingue la PINS idiopathique de la PINS secondaire à une cause connue (une connectivite, un médicament). Le pronostic de cette pathologie est meilleur que celui de la FPI, du fait qu'elle répond dans la plupart des cas aux traitements immunosuppresseurs (les corticoïdes notamment) (15).

c. Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)

La PHS est une pathologie inflammatoire causée par l'inhalation répétée de particules organiques, pouvant se présenter sous une forme fibrosante. Elle résulte d'une réaction immuno-médiée bien établie, illustrée dans la **Figure 7** (12,16). L'exposition à un antigène chez des patients qui présentent une prédisposition génétique entraîne une réponse immunitaire exagérée. Cette réaction est caractérisée par une différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes T *helper* de type 1 (Th1) lors de la présentation de l'antigène par les macrophages et les cellules dendritiques. Cette différenciation, suivie d'une prolifération, est favorisée

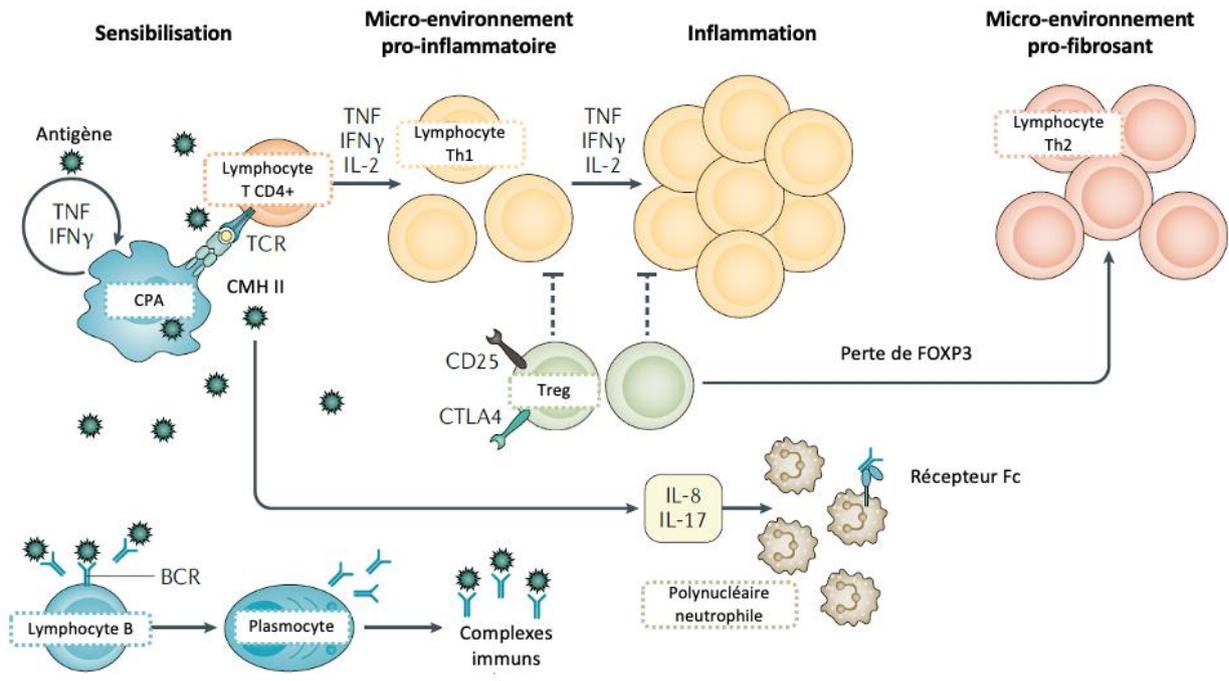


Figure 7 : Processus physiopathologique de la PHS.

Adaptée d'après *Costabel et al.* (16).

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; TCR : récepteur des cellules T ; Treg : lymphocyte T régulateur ; BCR : récepteur des cellules B.

par les cytokines TNF, IFN γ et IL-2 et engendre une inflammation locale. TNF et IFN γ sont également à l'origine d'une activation et d'une accumulation des macrophages, qui participent à la réaction granulomateuse. Les cytokines IL-17 et IL-8, sécrétées par les lymphocytes T CD4+ et les macrophages alvéolaires respectivement, sont de puissants chémoattractants pour le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ces cellules vont interagir avec les complexes immuns antigène-anticorps, développés par l'activation des lymphocytes B au contact de l'antigène. La réponse inflammatoire qui s'ensuit est principalement impliquée à la phase aiguë de la maladie. La PHS chronique, quant à elle, semble être secondaire au switch de l'activité Th1 vers Th2 qui va entraîner une réponse pro-fibrosante.

La PHS peut survenir dans le cadre d'une exposition domestique (par exemple, en cas de contact répété avec des oiseaux de compagnie ou des moisissures) ou

professionnelle (typiquement chez des agriculteurs exposés à du foin moisi ou à des déjections d'oiseaux). Il arrive cependant que l'antigène responsable ne soit pas identifié malgré un interrogatoire rigoureux. Dans sa présentation typique non fibrosante, la PHS se manifeste par des plages en verre dépoli bilatérales et symétriques, des micronodules centrolobulaires et un aspect en mosaïque qui reflète le « trapping aérien » lié à l'obstruction des lobules par l'infiltrat inflammatoire. Les formes fibrosantes peuvent se présenter avec des réticulations ou du rayon de miel surajouté (**Figure 8**). Cette pathologie peut d'ailleurs mimer un pattern scannographique de PIC, compliquant parfois le diagnostic, notamment lorsqu'il n'y a pas d'exposition identifiée.

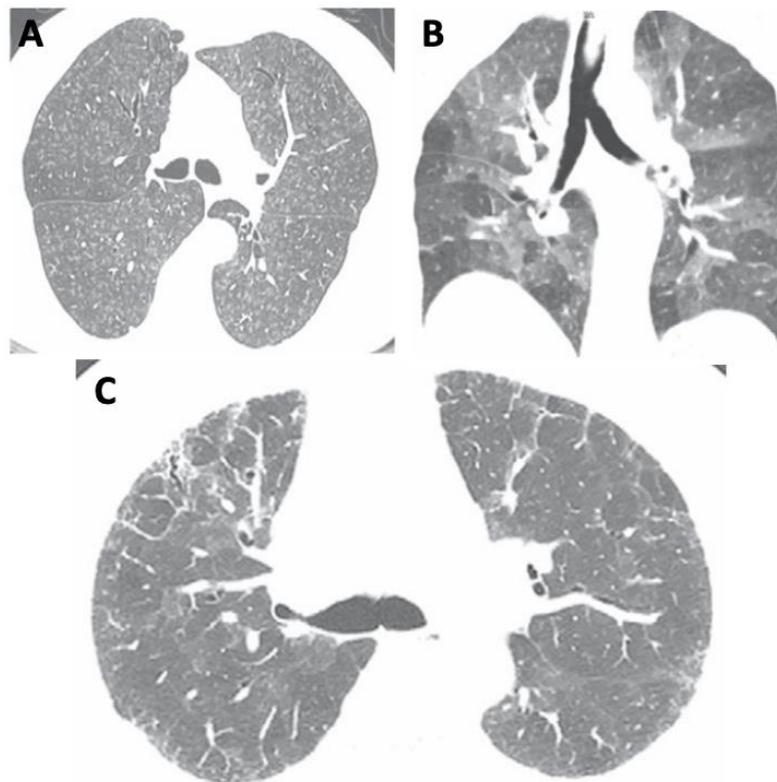


Figure 8 : Aspect de pneumopathie d'hypersensibilité au scanner (12).

(A) Micronodules centrolobulaires et **(B)** association de verre dépoli et d'aspect en mosaïque de répartition bilatérale et symétrique, observés dans des formes non fibrosantes de PHS.

(C) Pattern de PHS fibrosante associant du verre dépoli, des réticulations et un début de rayon de miel.

Des critères diagnostiques supplémentaires sont également disponibles tels que la lymphocytose au LBA ou le dosage d'immunoglobulines sériques spécifiques (IgG).

Lorsque le diagnostic de PHS reste incertain malgré ces explorations, il est possible de recourir à la biopsie pulmonaire. L'analyse anatomopathologique peut alors mettre en évidence une infiltration cellulaire centrée sur les petites voies aériennes (« bronchiolocentrée ») et une inflammation granulomateuse prédominant dans l'interstitium péribronchiolaire. La prise en charge de ces patients repose principalement sur l'éviction de l'antigène. Il est également possible dans certains cas de prescrire un traitement immunosuppresseur (notamment des corticoïdes) ou un traitement anti-fibrosant en cas de pathologie chronique évolutive.

B. Le lavage broncho-alvéolaire

1) Histoire

La fibroscopie bronchique a été réalisée pour la première fois en 1897 par un médecin ORL allemand, Gustav Killian (8). La première utilisation pratique avait permis de retirer un corps étranger logé dans une bronche souche. En 1962, Shigeto Ikeda, un chirurgien thoracique japonais, a développé un fibroscope souple de 6 mm de diamètre. Quelques années plus tard, et après quelques ajustements avec la mise en place notamment d'un canal opérateur, l'instrument est commercialisé en 1968. Un déclin transitoire de l'utilisation du bronchoscope rigide est alors constaté jusqu'à la survenue des techniques interventionnelles (avec par exemple la pose de stents dans l'arbre trachéo-bronchique), qui relancent l'intérêt de cet instrument. *Cantrell et al.* ont été les premiers à réaliser un LBA chez des volontaires sains en 1972 (17). Par la suite, plusieurs études ont été publiées sur l'analyse du LBA puis sur son intérêt dans différentes pathologies.

2) Indications du lavage broncho-alvéolaire

Le LBA est une technique d'échantillonnage qui permet de recueillir le matériel cellulaire et non cellulaire présent dans les bronchioles distales et les alvéoles (18). Son intérêt est multiple : il permet principalement de faire une analyse quantitative et qualitative (donc morphologique) des cellules présentes et de faire des prélèvements microbiologiques au niveau des voies aériennes inférieures en limitant le risque de contamination par les voies aéro-digestives supérieures (19,20).

Par ces qualités, le LBA a fait ses preuves et est actuellement recommandé dans certaines pathologies (21). C'est le cas des infections respiratoires basses, et en particulier chez les patients immunodéprimés. *Brownback et al.* ont présenté une série rétrospective de 133 LBA réalisés chez des patients immunodéprimés (22). Un diagnostic a pu être posé chez 79 patients, avec une grande majorité de pneumopathies infectieuses (96%). Il est intéressant de noter que, chez ces patients, le diagnostic a pu être obtenu grâce au LBA seul dans 73% des cas. Le rendement diagnostique du LBA selon le type de micro-organisme a été étudié par *Joos et al.*

dans une des plus larges cohortes de patients immunodéprimés (1066 patients inclus entre 1992 et 2003) (23). Le LBA permettait d'identifier une infection bactérienne dans 34% des cas, à cytomégalovirus (CMV) dans 22% des cas, à *Pneumocystis jirovecii* dans 15% des cas, à d'autres virus dans 8% des cas et à mycobactéries dans 6% des cas. Ces données microbiologiques sont toutefois à interpréter avec précautions du fait de l'apparition entre temps de nouveaux traitements anti-rétroviraux et traitements anti-rejets tels que le tacrolimus et le mycophénolate mofétil, qui ont modifié le pronostic de ces patients. Plus spécifiquement, chez les patients greffés d'organes solides, le rôle du LBA a bien été démontré pour mettre en évidence les infections respiratoires, mais est en revanche plus débattu pour évaluer le risque de rejet du greffon dans le cadre de la transplantation pulmonaire. *Slebos et al.* ont analysé les caractéristiques du LBA chez les patients présentant des rejets aigus et des rejets chroniques à type de bronchiolite oblitérante, par rapport à des groupes contrôles de patients greffés sans complication (24). Une élévation significative des lymphocytes et des PNN a été mise en évidence dans le groupe des rejets aigus et des bronchiolites oblitérantes respectivement. Cependant, les chiffres de sensibilité et de spécificité n'étaient pas optimaux, et ne permettent donc pas de retenir les données du LBA comme critère diagnostique fiable dans cette indication. Une autre situation dans laquelle le LBA permet de contribuer au diagnostic est la pathologie néoplasique avec l'observation de cellules tumorales dans des cas de carcinome bronchiolo-alvéolaire ou de lymphangite carcinomateuse (21).

L'indication du LBA dans la démarche diagnostique des PID reste encore débattue. Ceci provient principalement du fait qu'il existe peu de patterns cytologiques spécifiques d'une seule pathologie. Il existe toutefois quelques situations dans lesquelles le LBA présente suffisamment de spécificité : la protéinose alvéolaire pulmonaire (aspect macroscopique lactescent ou opaque du LBA avec matériel extracellulaire amorphe mis en évidence par la coloration Periodic Acid Schiff ou PAS), la pneumopathie aiguë à éosinophiles (taux d'éosinophiles alvéolaires > 25%), l'hémorragie alvéolaire diffuse (aspect macroscopique uniformément hémorragique avec des sidérophages > 20% ou un score de Golde > 20), les lymphomes pulmonaires (identification de cellules de Reed-Sternberg pour la maladie de Hodgkin ou de marqueurs immunologiques pour le lymphome non Hodgkinien) et les pneumoconioses (observation de particules minérales ou métalliques) (19,20,25,26).

Toutefois, dans cette dernière entité, il est nécessaire de tenir compte du fait que l'identification de particules de silice ou de fibres d'amiante ne permet pas de différencier une exposition d'une réelle pneumoconiose.

3) Technique de réalisation du lavage broncho-alvéolaire

Quelle que soit l'indication dans laquelle le LBA est réalisé, l'analyse requiert une bonne qualité de réalisation et de manipulation de l'échantillon. Des recommandations américaines ont été publiées en 2012 pour définir une procédure standardisée afin d'uniformiser les pratiques (27). La première étape primordiale est de déterminer le site dans lequel le LBA sera réalisé. Ce choix se base sur les images d'un scanner thoracique récent, réalisé dans l'idéal dans les 6 dernières semaines. Il est recommandé de sélectionner un site où prédomine du verre dépoli, des nodules ou des réticulations fines. Une étude rétrospective a démontré que le rendement du LBA était meilleur lorsqu'il était réalisé dans des lobes présentant des lésions alvéolaires ou bronchiolaires par rapport aux lobes ayant des anomalies extra-alvéolaires (61% vs 37% respectivement, $p = 0,0058$) (22). En cas d'atteinte diffuse, il est préférable de cibler les sites traditionnels comme le lobe moyen ou la lingula, facilement accessibles et dont le rendement est théoriquement meilleur du fait de la gravité.

Les recommandations de l'ATS ne mentionnent pas le conditionnement du patient, laissant le choix aux différents centres de procéder selon leur protocole habituel. Classiquement, le geste se fait après réalisation d'une anesthésie locale au niveau des cavités nasales, de l'oropharynx et parfois des cordes vocales par application de lidocaïne (28). Il n'y a *a priori* pas d'impact de l'anesthésie locale sur la qualité du prélèvement (20). Une prémédication est également possible en complément, par différentes classes médicamenteuses (benzodiazépine, anti-histaminique à visée sédatrice, mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote).

La procédure du LBA se fait ensuite à l'aide d'un fibroscope souple, dont l'extrémité est logée dans la bronche sélectionnée préalablement sur le scanner. Du sérum physiologique est alors instillé par le canal opérateur, à température ambiante, avec un volume de 100 à 300 mL divisé en 3 à 5 seringues. Après chaque seringue, le sérum physiologique est récupéré par application d'une pression négative inférieure

à 100 mmHg. Cette pression doit pouvoir être ajustée pour éviter le collapsus des voies aériennes. Le rendement du LBA est optimal si plus de 30% du liquide instillé est récupéré. Il est important d'obtenir au minimum 5% du volume instillé, l'analyse cellulaire ne pouvant être réalisée en cas de volume inférieur à 5 mL. De plus, pour des raisons de sécurité, il est nécessaire d'interrompre l'intervention si moins de 5% du volume de chacune des seringues est récupéré.

Une fois le LBA réalisé, il doit être collecté dans des contenants qui évitent l'adhérence cellulaire, tels que des flacons siliconés ou en polypropylène. Les conditions de transport varient selon le délai d'acheminement au laboratoire. Si le laboratoire est situé sur le même site, l'échantillon peut être directement transporté à l'état frais. Si le délai d'acheminement est compris entre 30 et 60 minutes, il est préférable de conserver le LBA à 4°C. Au-delà d'une heure de délai, il est nécessaire de centrifuger le prélèvement sur place (à une vitesse qui permet de maintenir l'intégrité cellulaire, soit 250-300 x g pendant 10 minutes), de re-suspendre les cellules dans un milieu riche en nutriments puis de le stocker à 4°C jusqu'à 24h maximum. Lorsque le prélèvement arrive au laboratoire, il est préférable de procéder à sa préparation le plus rapidement possible pour obtenir des résultats optimaux. Une filtration peut être faite en cas d'excédent de mucus. La procédure de centrifugation puis de re-suspension est la même que celle décrite précédemment.

4) Analyses du lavage broncho-alvéolaire

L'analyse cellulaire du LBA est la seule analyse systématique à réaliser face à une PID, d'après les recommandations de l'ATS (27). Le compte cellulaire total est généralement fait par un hémocytomètre et la viabilité des cellules est évaluée par un colorant, le bleu de Trypan. L'hématéine-éosine, les techniques de Papanicolaou ou de May-Grünwald-Giemsa sont des colorations utilisées pour déterminer la formule cellulaire du prélèvement (c'est-à-dire le nombre absolu et la proportion relative de macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, et mastocytes), à partir d'un compte d'au moins 400 cellules (**Figure 9**). En parallèle, il est important d'évaluer le nombre d'érythrocytes et de cellules épithéliales. En effet, la présence de cellules épithéliales squameuses est le reflet d'une contamination du prélèvement par les sécrétions des voies aériennes

supérieures. Les cellules épithéliales bronchiques, quant à elles, suggèrent que le LBA n'est pas un bon reflet des espaces aériens distaux.

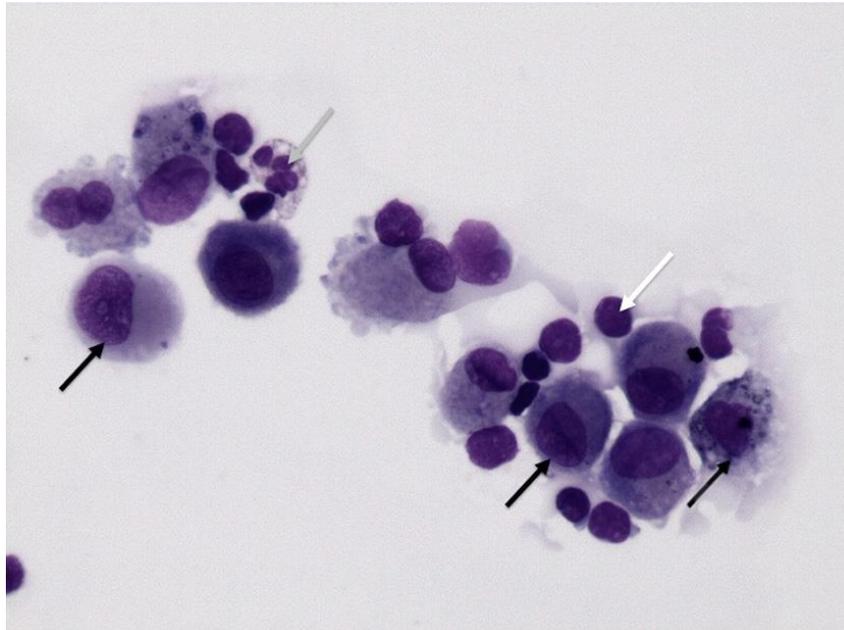


Figure 9 : Coloration de May-Grünwald-Giemsa permettant de déterminer la formule cellulaire du LBA (29).

Cette image montre des macrophages (flèches noires) dont le cytoplasme est important par rapport au noyau, un polynucléaire neutrophile (flèche grise) plus petit avec un noyau à plusieurs lobes et des lymphocytes (flèche blanche) qui sont de petite taille, possèdent un noyau rond et très peu de cytoplasme.

L'analyse des sous-types lymphocytaires n'est pas recommandée en routine pour le diagnostic des PID. L'étude du ratio des lymphocytes T CD4+/CD8+ est la principale donnée pertinente dans cette indication, classiquement utilisée pour orienter vers une sarcoïdose ou une PHS. Toutefois, de nombreuses études ont montré une variabilité trop importante des valeurs du ratio entre les différentes séries, rendant ce critère diagnostique non fiable (30–33). Le seuil de ratio habituellement retenu pour la sarcoïdose est supérieur ou égal à 4 (reflétant une prédominance de lymphocytes T CD4+), et inférieur à 1 pour la PHS (reflétant une prédominance de lymphocytes T CD8+) (27,32). Les valeurs de ce ratio varient selon l'âge et l'évolution de la maladie, expliquant qu'un ratio normal peut être observé chez un patient atteint de sarcoïdose alors qu'une augmentation du rapport CD4+/CD8+ peut survenir chez un sujet

normal (34). *Caillaud et al.* ont constaté dans leur cohorte de 139 patients atteints de PHS une prédominance de lymphocytes T CD4+ avec un ratio moyen de 3,8 (32). Les experts concluent donc que cette donnée doit être interprétée avec précaution, bien qu'elle permette de renforcer le diagnostic de sarcoïdose en cas d'augmentation du taux de lymphocytes et de ratio CD4+/CD8+ ≥ 4 dans le LBA (27). Certains auteurs se sont également interrogés sur la valeur pronostique de ce rapport, sans parvenir à obtenir des résultats concluants. Les données de *Verstraeten et al.* suggèrent par exemple un pronostic favorable de la sarcoïdose en cas de ratio CD4+/CD8+ élevé (reflété par l'évolution des EFR et des images radiologiques) alors que *Ziegenhagen et al.* ne constatent pas d'association entre la valeur du ratio et la sévérité de la maladie (31).

Le reste de l'échantillon du LBA peut être envoyé en microbiologie selon l'indication de l'examen, d'après les recommandations de l'ATS. Plusieurs colorations complémentaires peuvent être réalisées pour mettre en évidence des germes à l'examen direct : la coloration de Gram pour les bactéries, la coloration de Ziehl-Neelsen pour la recherche de mycobactéries, la coloration de Gomori-Grocott pour la mise en évidence de kystes de *Pneumocystis jirovecii*. Les prélèvements sont ensuite ensemencés sur des milieux spécifiques, selon le type de germe recherché, afin d'obtenir une identification précise et un antibiogramme ou un antifongogramme. Des techniques de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sont également disponibles et validées dans le LBA pour certains germes, dont l'indication se discute au cas par cas. Cet examen s'avère particulièrement utile, selon les saisons notamment, pour identifier les virus respiratoires : la PCR multiplex permet d'étudier un large panel des virus les plus fréquents, ainsi que la PCR SARS Cov2 (pour la COVID-19) et la PCR influenza (pour la grippe). Elle permet également de détecter entre autres *Pneumocystis jirovecii*, et d'autres virus tels que le virus Epstein-Barr (EBV) et CMV dont l'intérêt se limite surtout aux patients immunodéprimés. Un nouveau panel a récemment été développé pour détecter en environ 1-2 heures une association de virus, de bactéries et de gènes de résistance aux antibiotiques dans les prélèvements respiratoires (FilmArray®). Bien que les performances diagnostiques de la technique de PCR soient très intéressantes, une des principales limites est qu'il n'est pas possible de différencier une colonisation d'une infection. Il

est donc indispensable de bien définir le cadre de réalisation de ces examens qui restent coûteux.

Enfin, l'examen anatomopathologique n'est pas systématiquement réalisé. Il s'agit néanmoins d'une analyse complémentaire qui peut apporter des informations spécifiques. Elle est nécessaire par exemple pour identifier des cellules tumorales, des sidérophages dans l'hémorragie alvéolaire diffuse (par la coloration de Perls), des agrégats amorphes dans la protéinose alvéolaire diffuse (soulignés par la coloration PAS), des poussières minérales dans les pneumoconioses. Elle est également intéressante pour étudier l'aspect morphologique des cellules du LBA. La présentation des macrophages, notamment, peut parfois orienter le diagnostic de la PID. Un aspect pigmenté est évocateur de tabagisme et peut suggérer une PID liée au tabac telle que la bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle (RB-ILD) et la pneumopathie interstitielle desquamative (DIP) (35). Le caractère « spumeux » des macrophages, faisant référence aux vacuoles présentes dans le cytoplasme, a été décrit dans plusieurs pathologies : la pneumopathie à l'amiodarone, la PHS, la pneumopathie organisée, la protéinose alvéolaire pulmonaire ou la pneumopathie lipidique (12,20,21,36–39).

5) Profil de sécurité du lavage broncho-alvéolaire

Le LBA constitue donc un outil pouvant potentiellement apporter des informations utiles pour le diagnostic d'une PID. Il reste néanmoins un examen invasif du fait qu'il est réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique. Ainsi, il est indispensable de balancer le bénéfice potentiel de cet examen avec le risque encouru pour le patient. De manière générale, la fibroscopie bronchique avec réalisation d'un LBA est considérée comme un geste à faible risque, en particulier lorsqu'elle est comparée aux techniques de biopsies pulmonaires. Le taux de complications globales rapporté est de 0-3% alors qu'il est plutôt de l'ordre de 7% pour les biopsies transbronchiques et de 13% pour les biopsies chirurgicales (40). Régulièrement, il est possible d'observer une fièvre transitoire, dans les heures qui suivent la fibroscopie bronchique (21). Cette réaction, bénigne, est la conséquence d'un relargage de médiateurs pro-inflammatoires suite au LBA et non le signe d'une infection respiratoire.

Les patients présentant une PID constituent dans l'ensemble une population particulièrement fragile du fait d'un retentissement fonctionnel parfois important (reflété par des paramètres tels que la capacité vitale forcée, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, le test de marche de 6 minutes), d'un terrain à risque (patients souvent âgés, certains tabagiques) et de comorbidités associées (pathologies infectieuses et cardiovasculaires, hypertension pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, reflux gastro-oesophagien, cancer pulmonaire). Par ailleurs, dans certaines catégories de PID, il est possible d'observer une « exacerbation » qui grève le pronostic des patients. Cet évènement a principalement été décrit dans la FPI et est défini comme une détérioration aiguë cliniquement significative associée à l'apparition d'images alvéolaires diffuses (41). Les autres pathologies dans lesquelles des exacerbations ont été rapportées sont la PID associée à une connectivite, la PINS fibrosante et la pneumopathie organisée cryptogénique (42). Les exacerbations de PID peuvent être précipitées par un certain nombre de facteurs : une infection virale, la pollution atmosphérique, une transfusion, un médicament ou une chirurgie entraînant une accélération de la réponse fibroproliférative. C'est pour ces raisons que plusieurs auteurs ont cherché à évaluer spécifiquement l'impact d'une fibroscopie bronchique avec LBA sur des patients à risque d'exacerbation. *Hiwatari et al.* et *Sakamoto et al.* ont évalué des cohortes de 124 et 112 patients atteints de FPI et ont constaté la survenue d'exacerbations chez 3 et 4 patients respectivement (43,44). Tous les patients sont décédés dans les suites de leur exacerbation, sauf un. Les résultats de *Molyneaux et al.* sont plus encourageants (45). Dans cette étude prospective, 614 cas incidents de FPI ont été inclus dont 223 avaient eu une fibroscopie bronchique avec LBA. Aucun des patients de ce groupe n'a présenté de complication immédiate au décours du geste (dans les 72h). Cependant, des complications à type de syndromes pseudo-grippaux, d'odynophagie et d'infections respiratoires basses ont été observées chez 6 patients (soit 2,7%) dans les 30 jours qui ont suivi la fibroscopie bronchique. Malgré la survenue de ces évènements, il n'y avait pas de différence de mortalité toutes causes confondues à J30, J60 et J90 entre les 2 groupes, et ce, même après ajustement. Les données de cette étude prospective semblent rassurer sur le profil de sécurité du LBA chez les patients atteints de FPI.

C. Les alvéolites

1) Constitution normale du lavage broncho-alvéolaire

L'alvéolite correspond à une lésion alvéolaire reflétée au LBA par une anomalie de la formule cellulaire. Pour pouvoir interpréter un LBA, il faut d'abord déterminer la cellularité « normale ». Les normes actuellement établies reposent sur diverses sources de résultats obtenus chez des volontaires sains : cellularité totale < 150 000 à 200 000 cellules/mL, macrophages > 85%, lymphocytes 10-15% (avec ratio CD4+/CD8+ entre 0,9 et 2,5), PNN ≤ 3%, éosinophiles ≤ 1% et cellules épithéliales ≤ 5% (27,46). Ces valeurs changent considérablement en cas de tabagisme, entraînant une augmentation de la cellularité totale avec une majoration de la fraction de macrophages et une diminution de la fraction de lymphocytes (47).

Ces normes ont été difficiles à déterminer du fait d'une grande variabilité des chiffres entre les études, soulignée par un groupe américain (46). Cette constatation est probablement multifactorielle, expliquée par les caractéristiques des sujets (l'âge et le tabac notamment) et par la technique de LBA en elle-même, ces études ayant été réalisées avant la publication des recommandations sur le LBA. Les patients âgés peuvent effectivement présenter une élévation des lymphocytes et des PNN (36). Le ratio des lymphocytes T CD4+/CD8+ semble également influencé par l'âge comme l'ont démontré *Heron et al.* (34). L'impact d'autres facteurs propres aux sujets, tels que le sexe et le terrain atopique, a été étudié, sans qu'il y ait eu de différence significative mise en évidence.

2) Orientation étiologique selon le type d'alvéolite (Figure 10)

En fonction du type d'alvéolite, défini par la population cellulaire anormalement augmentée dans le LBA, il est possible d'orienter le diagnostic vers certaines étiologies de PID (19,20,27,48). L'alvéolite lymphocytaire (> 15-20% de lymphocytes) oriente typiquement vers une sarcoïdose, une PINS, une PHS, une PID associée à une connectivite, une tuberculose ou une pathologie lympho-proliférative. Un pattern neutrophilique (> 3% de PNN) est plutôt évocateur de FPI, d'asbestose, de pneumopathie infectieuse (bactérienne ou fongique), de PID associée à une

connectivite, de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou de dommage alvéolaire diffus. L'alvéolite à éosinophiles (> 1% voire 5% d'éosinophiles) se rencontre en cas de pneumopathie à éosinophiles (aiguë ou chronique), de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss), d'asthme, d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, de pneumopathie parasitaire. L'augmentation des macrophages peut s'observer dans l'histiocytose langerhansienne, la DIP, la RB-ILD mais également chez des sujets tabagiques sains (35).

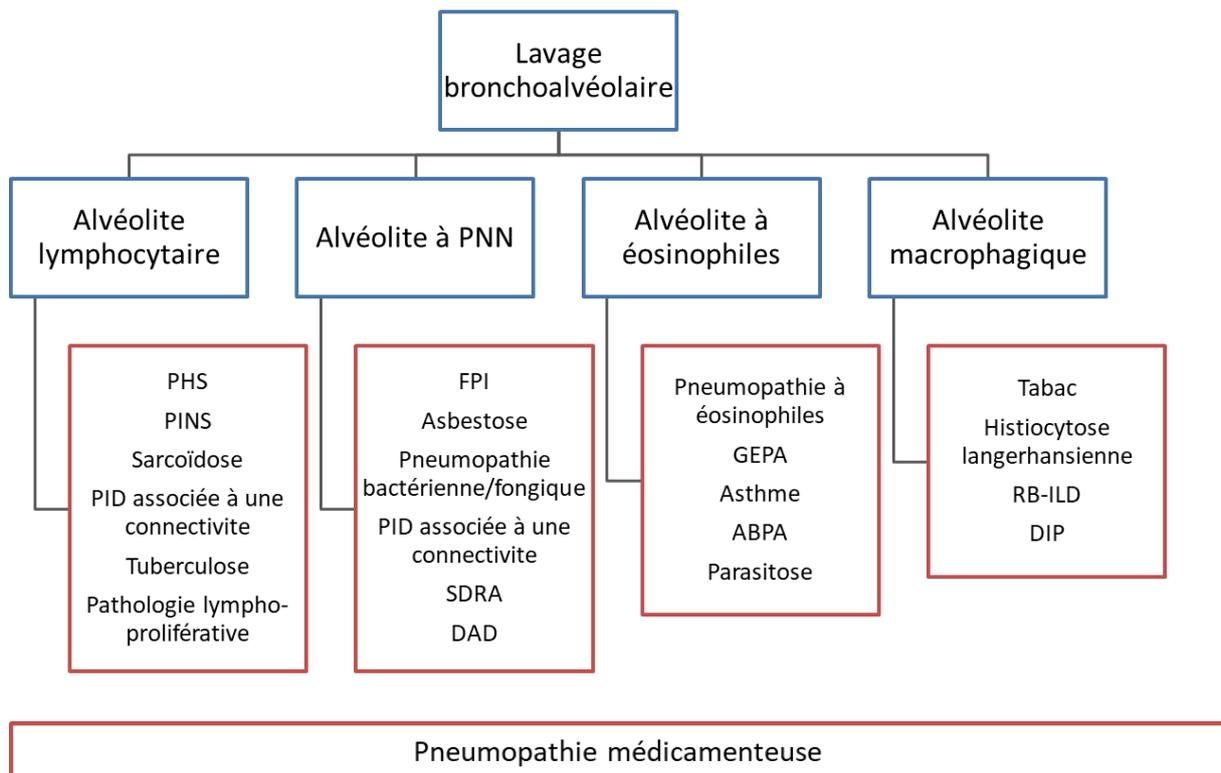


Figure 10 : Orientation étiologique selon le profil cellulaire du LBA.

Adaptée d'après Meyer *et al.* (recommandations de l'ATS) et Dorfmueller *et al.* (27,48).

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; DAD : dommage alvéolaire diffus ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Ces alvéolites peuvent toutefois être mises en défaut dans les PID. Certaines étiologies peuvent présenter différents types de patterns cytologiques : la

pneumopathie médicamenteuse peut se manifester par tout type de profil d'alvéolite même si l'alvéolite lymphocytaire semble être le pattern le plus fréquemment rencontré, un pattern lymphocytaire ou neutrophilique peut être observé en cas de PID associée à une connectivite (36,48). Par ailleurs, dans certaines situations pathologiques, le pattern cytologique du LBA peut être normal. En aucun cas, l'analyse cellulaire du LBA constitue à elle seule un outil diagnostique suffisant. Elle doit être interprétée à la lumière des données de l'examen clinique, biologique et radiologique.

L'intensité de l'alvéolite est parfois un critère diagnostique supplémentaire. Une éosinophilie dans le LBA > 25% permet de poser le diagnostic de pneumopathie à éosinophile (aiguë ou chronique) de façon quasi certaine (27). Dans le cas des alvéolites lymphocytaires, un taux à plus de 50% est très évocateur de PHS et de PINS. Il est toutefois difficile d'établir un seuil diagnostique consensuel pour différencier ces pathologies d'autres étiologies qui présentent une lymphocytose plus modérée, comme par exemple la sarcoïdose. *Morrisset et al.* ont constitué un panel de 53 experts internationaux sur la PID qui se sont accordés sur un seuil de 40% de lymphocytes pour distinguer la PHS chronique des autres PID (49). Ils ont ainsi pu établir un algorithme qui intègre ce critère, ainsi que d'autres items sélectionnés selon la méthode Delphi. La lymphocytose > 40% associée à l'identification d'une exposition environnementale et à un pattern scannographique évocateur de PHS chronique permet alors de poser le diagnostic sans recourir à une biopsie pulmonaire. Toutefois, les auteurs rapportent que, lors de la première interrogation, certains des experts avaient proposé des seuils de 20 ou 30%. Ceci souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour déterminer le seuil optimal de lymphocytose pour diagnostiquer une PHS.

3) Le profil d'alvéolite immune

Le LBA semble être un outil intéressant dans la démarche diagnostique d'une PID par sa relative bonne accessibilité, son profil de sécurité et les analyses réalisables sur ce type de prélèvement. Son utilité reste malgré tout débattue du fait qu'il est parfois mis en défaut dans certaines situations. Encore de nos jours, des critères

diagnostiques supplémentaires sont donc recherchés, tels que l'importance de la lymphocytose, pour optimiser la rentabilité diagnostique de cet examen.

L'alvéolite immune est un profil lésionnel de LBA décrit par *Sagan et al.* (18). Cette atteinte se manifeste, au niveau de la formule cellulaire, par une cellularité totale importante (jusqu'à 1 millions de cellules/mL) et par une alvéolite lymphocytaire marquée (entre 30 et 80% environ). L'alvéolite immune est principalement caractérisée par l'analyse anatomopathologique qui met en évidence un aspect modifié des lymphocytes et des macrophages. Il est possible d'observer des lymphocytes activés, qui ont des cytoplasmes plus abondants, des noyaux réniformes et parfois des grains azurophiles. Les macrophages présentent également un aspect particulier : une transformation épithélioïde, une desquamation en amas ou en paquets et un caractère « spumeux » (défini par des vacuoles intra-cytoplasmiques) (**Figure 11**). Ce profil lésionnel, peu décrit dans la littérature, est surtout rapporté dans la PHS, mais peut également s'observer dans d'autres contextes tels que la pneumopathie médicamenteuse, la PID associée à une connectivite, la pneumopathie infectieuse et en particulier virale, le déficit immunitaire commun variable. Dans la PHS, ce profil peut même s'associer à la présence de plasmocytes, ou à une élévation des mastocytes ou des PNN.

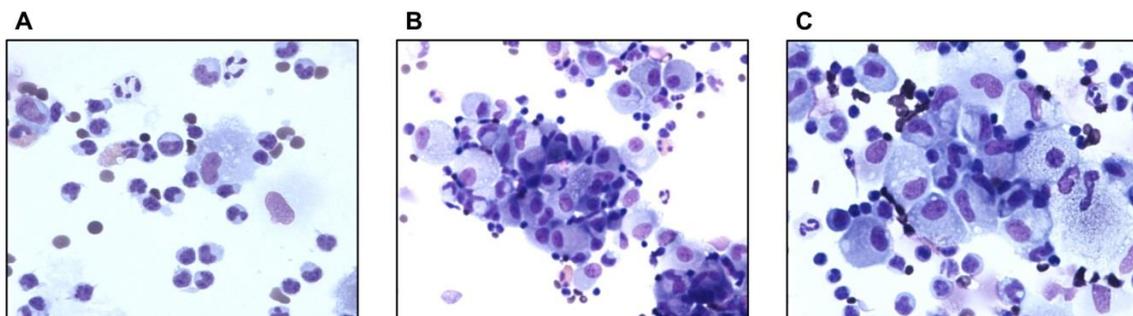


Figure 11 : Profil d'alvéolite immune sur le LBA au microscope optique.

(A) Lymphocytes activés, (B) desquamation des macrophages en paquets, (C) macrophages en transformation épithélioïde et ayant un aspect « spumeux » (vacuoles intra-cytoplasmiques).

L'alvéolite immune n'est pas décrite en tant que telle dans d'autres études. Toutefois, l'aspect « spumeux » des macrophages, une des caractéristiques de ce profil, a souvent été décrit auparavant (12,20,21,36–39).

D. Justification et objectifs de l'étude

Une première étude réalisée dans notre équipe en 2020 avait pour objectif de déterminer la prévalence des différentes étiologies de PID qui présentaient un profil cytologique d'alvéolite immune au LBA. Deux-cent-quarante-neuf patients ont été inclus, entre 2012 et 2018, sur le site du CHU de Nantes. Dans cette cohorte, les diagnostics de PID les plus fréquents étaient la pneumocystose (24%), les pneumopathies médicamenteuses (20%), les pneumopathies infectieuses et notamment virales (14%), les PHS (10%) et les granulomatoses (10%). La moyenne de la lymphocytose au LBA était de $51 \pm 18\%$. Par ailleurs, un modèle Random Forest a été développé afin de déterminer les facteurs prédictifs les plus importants du diagnostic étiologique. Ainsi, des signes cliniques extra-thoraciques, une présence de micronodules au scanner, une fièvre, une présence de kystes de *Pneumocystis jirovecii* à l'examen direct, une positivité de la PCR virale dans le LBA, un traitement par chimiothérapie et une prophylaxie pour la pneumocystose étaient les variables qui avaient l'impact le plus important pour prédire la cause de la PID.

Ces résultats mettaient en évidence un nombre non négligeable de patients avec une PID qui présentaient une alvéolite immune au LBA. Ce profil semblait donc intéressant pour orienter le diagnostic préférentiellement vers certaines étiologies, en particulier la pneumocystose chez les patients immunodéprimés. Cette étude ne comportait pas de « groupe contrôle » et c'est la raison pour laquelle nous avons souhaité étudier l'apport du profil d'alvéolite immune. Ainsi nous avons sélectionné les patients qui avaient une lymphocytose au LBA $\geq 40\%$. Le choix de ce seuil de 40% repose sur les données de l'étude de *Morisset et al.* dans laquelle les experts avaient retenu cette donnée comme un critère significatif pour le diagnostic de PHS chronique, ainsi que sur celles de la cohorte du CHU de Nantes (49).

L'objectif principal de notre étude était de déterminer s'il existait des étiologies différentes de PID selon qu'il y ait une alvéolite immune ou non sur le LBA.

L'objectif secondaire était d'évaluer s'il existait une association entre ce profil au LBA et les signes cliniques, biologiques et radiologiques dans cette population présentant une PID.

2. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude

Pour évaluer l'apport du profil d'alvéolite immune dans les PID présentant une lymphocytose à plus de 40% au LBA, nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et descriptive au CHU de Nantes.

B. Sélection des patients

Les patients ont été sélectionnés sur la période s'étendant entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2020, selon les critères d'inclusion suivants :

- Patient ayant eu une fibroscopie bronchique avec réalisation d'un LBA au CHU de Nantes
- Alvéolite lymphocytaire sur le LBA $\geq 40\%$
- Pattern de pneumopathie infiltrante diffuse à la radiographie ou au scanner (tels que définis au paragraphe 1. A. 4))

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Patient mineur (âge < 18 ans)
- Données manquantes (résultats du LBA disponible mais suivi sur un autre site)
- Anomalies radiologiques évocatrices d'atteinte alvéolaire, bronchique ou pleurale, sans atteinte du secteur interstitiel

L'identification des patients éligibles a été réalisée grâce au logiciel métier DIAMIC. Ce programme, utilisé au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Nantes, a permis d'obtenir par le code ADIPAC (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique) la liste des patients avec un prélèvement de LBA présentant une lymphocytose $\geq 40\%$. Les dossiers ont ensuite été étudiés pour inclure les patients présentant une PID sur les données radiologiques.

Au total, 189 patients ont été sélectionnés au CHU de Nantes, sur une période de 4 ans.

C. Recueil des données

Les données nécessaires à la sélection et l'étude des patients ont été recueillies par le biais du dossier informatisé sur le logiciel POWERCHART MILLENIUM.

1) Données cliniques

Les caractéristiques cliniques recueillies comprenaient l'âge, le sexe, le statut tabagique, les principaux antécédents, les traitements immunosuppresseurs, la présence ou non d'une prophylaxie anti pneumocystose et les signes cliniques ayant conduit à la réalisation de la fibroscopie bronchique avec LBA. Un patient était considéré comme étant immunodéprimé en cas de cancer solide évolutif ou sous traitement systémique (type chimiothérapie ou immunothérapie), d'hémopathie, de transplantation d'organe solide, de greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'infection à VIH ou en cas de traitement immunosuppresseur prescrit dans le cadre d'une pathologie inflammatoire.

2) Données biologiques

Les principales données biologiques analysées étaient celles de la numération formule sanguine (NFS) ainsi que la CRP. Les chiffres retenus étaient ceux du prélèvement sanguin le plus proche de la date de la fibroscopie bronchique.

3) Données radiologiques

Les différentes lésions élémentaires des PID et leur répartition ont été étudiées. En l'absence d'atteinte homogène, les régions dans lesquelles les lésions prédominaient étaient précisées. La présence d'un « trapping » en mosaïque était également notée. Dans le cas de l'existence de plusieurs imageries thoraciques disponibles, l'analyse était faite sur le dernier scanner réalisé avant la fibroscopie bronchique.

4) Données de la fibroscopie bronchique

Les résultats des analyses microbiologiques (bactériologique, virologique, mycologique, parasitologique et mycobactériologique) ont été renseignés. Par ailleurs, les données de l'analyse cellulaire du LBA ont été recueillies, comprenant le compte cellulaire total exprimé en cellules/mL et la formule cellulaire où chaque population est exprimée en pourcentage. Enfin, les différentes altérations morphologiques qui caractérisent le profil d'alvéolite immune ont été rapportées, ainsi que le nombre total de patients pour lesquels ce profil cytologique a été confirmé par le médecin anatomopathologiste.

Le profil d'alvéolite immune était posé devant l'association d'une lymphocytose ($\geq 40\%$ dans notre étude) et des critères morphologiques suivants :

- Lymphocytes activés
- Transformation épithélioïde des macrophages
- Desquamation des macrophages en paquets
- Macrophages « spumeux » (vacuoles intra-cytoplasmiques).

L'intégralité de ces critères n'était pas forcément nécessaire pour que l'anatomopathologiste propose le profil d'alvéolite immune.

5) Diagnostic final

Les diagnostics finaux, c'est-à-dire l'étiologie de la PID finalement retenue, ont tous été rapportés. Les dossiers ont été étudiés jusqu'en février 2021, date de la fin du recueil. Les dossiers étaient discutés en DMD lorsque les données cliniques, biologiques et radiologiques ne permettaient pas d'emblée de poser un diagnostic. Cette réunion, comprenant en général des médecins pneumologues, radiologues et anatomopathologiste, aboutissait parfois à la réalisation d'exams complémentaires, tels que des biopsies pulmonaires (notamment des biopsies transbronchiques ou des cryobiopsies). L'évolution des patients sous certains traitements spécifiques permettait aussi d'étayer le diagnostic. Malgré cette

démarche, l'étiologie n'a pas pu être déterminée chez certains patients qui ont donc été classés en « diagnostic incertain ».

D. Procédure de réalisation du lavage broncho-alvéolaire au CHU de Nantes

Lorsqu'il existe une indication à réaliser un LBA, la procédure est standardisée selon le protocole du service de pneumologie. Les patients reçoivent une anesthésie locale par pulvérisation nasale et pharyngée de Xylocaïne à 5 %, en l'absence d'allergie connue. Une prémédication par hydroxyzine 50 mg en perfusion intraveineuse lente est réalisée au préalable. Elle peut parfois être complétée par une injection intraveineuse directe de midazolam de 2 à 3 mg, dont l'indication se discute au cas par cas. Le LBA est réalisé à l'aide d'un fibroscope souple, en administrant de la Xylocaïne liquide à 1% par voie endobronchique pour améliorer la tolérance du geste. Le choix du site de LBA se fait au préalable par analyse du scanner thoracique, en sélectionnant la zone atteinte de manière significative par le processus lésionnel, ou en privilégiant le lobe moyen ou la lingula en cas d'atteinte diffuse. L'instillation du sérum physiologique se fait alors par 3 seringues de 30 mL chacune, soit un total de 90 mL. Le produit du lavage est récupéré en appliquant une pression négative manuelle entre chaque seringue. Le prélèvement est ensuite directement acheminé au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques à l'état frais pour l'analyse cellulaire. Par ailleurs, une analyse bactériologique et mycobactériologique est systématiquement demandée lors de la première fibroscopie bronchique. L'analyse virologique, mycologique et parasitologique est demandée au cas par cas. Plus spécifiquement, la PCR pneumocystis est réalisée lorsqu'il existe un terrain d'immunodépression avec une présentation compatible avec le diagnostic de pneumocystose. La quantification de la charge fongique à l'aide des copies et des cycles est classée en colonisation (< 1000 copies ou > 30 cycles), intermédiaire (1000 à 10 000 copies ou entre 28 et 30 cycles) ou infection (>10 000 copies ou < 28 cycles).

E. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la répartition des différentes étiologies de PID selon la présence ou non du profil d'alvéolite immune au LBA, parmi les patients avec une lymphocytose $\geq 40\%$.

Les critères de jugement secondaires sont :

- L'association des facteurs cliniques, radiologiques et biologiques avec le profil de LBA
- La fréquence des diagnostics étiologiques des PID chez les patients recevant une corticothérapie ou une immunothérapie, associés au profil de LBA
- La fréquence des diagnostics étiologiques des PID chez les patients immunodéprimés ou transplantés, associés au profil de LBA
- La fréquence des germes microbiologiques associés au profil de LBA
- Les performances diagnostiques du profil d'alvéolite immune dans la PHS et la pneumocystose.

F. Analyses statistiques

Le logiciel R (version 3.3.0) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques. Les variables continues ont été décrites selon leur moyenne et écart-type. Les variables catégorielles ont été décrites selon leur effectif et pourcentage.

Une analyse descriptive univariée a été réalisée pour étudier la population globale et pour analyser les diagnostics étiologiques finaux en fonction du profil de LBA. Nous avons utilisé le test du Chi-2 d'indépendance pour évaluer la significativité de l'association entre deux variables catégorielles quand les conditions de validité du test étaient remplies. Dans le cas contraire, le test exact de Fisher a été utilisé. Pour les variables continues, l'homogénéité des variances et la distribution normale des variables ont d'abord été testées respectivement par le test de Levene et de Shapiro-Wilk. La significativité des différences de moyennes a été évaluée à l'aide du test de Student lorsque deux moyennes ont été comparées. Si les conditions d'application de ces tests n'étaient pas respectées (normalité des distributions), nous avons eu

recours au test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Nous avons considéré à 5% le seuil de significativité statistique pour l'ensemble des tests.

3. RESULTATS

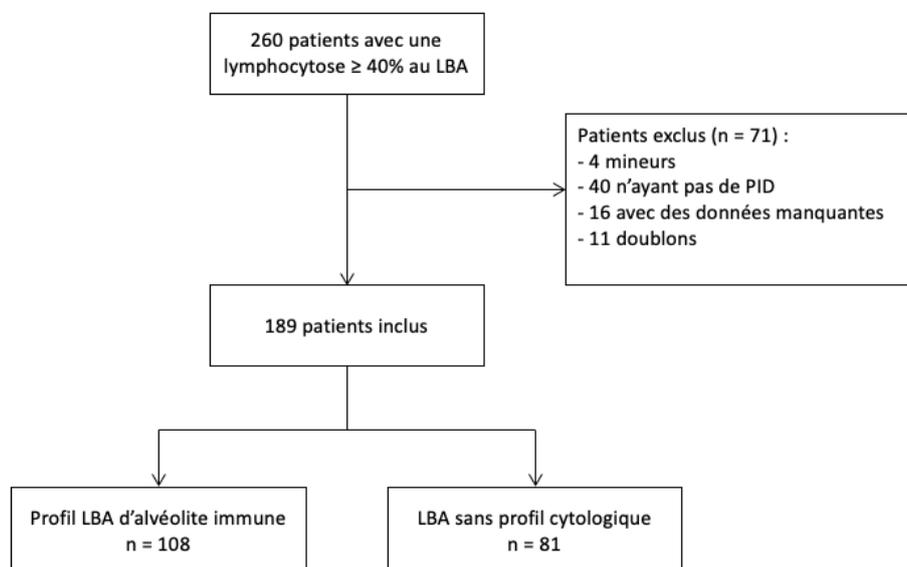


Figure 12 : Diagramme de flux de l'étude.

A. Caractéristiques de la population générale

1) Caractéristiques cliniques (Tableau 1)

Entre janvier 2017 et décembre 2020, 189 patients ont été inclus (**Figure 12**). L'âge moyen était de 61 ± 16 ans avec une majorité d'hommes ($n = 110$, 58%). Un antécédent de tabagisme était constaté chez 46% des patients, dont la majorité était sevrée au moment de la réalisation du LBA.

La principale comorbidité représentée dans cette cohorte était l'immunodépression, constatée dans 71% des cas ($n = 135$). Les causes d'immunodépression étaient réparties de la manière suivante : cancer solide évolutif ou sous traitement systémique type chimiothérapie ou immunothérapie ($n = 49$, 26%), hémopathie ($n = 36$, 19%), transplantation d'organe solide ($n = 22$, 12%), allogreffe ou autogreffe de

Caractéristiques cliniques des patients	Total (n=189)
Âge, années	61 ± 16
Sexe Masculin, n (%)	110 (58)
Tabagisme, n (%)	
Fumeur (actif ou sévère) (NA=26)	87 (46)
Fumeur actif (NA=102)	9 (5)
Nombre de paquets-années pour fumeurs	25 ± 20
Antécédents, n (%)	
Diabète	30 (16)
Insuffisance rénale (clairance < 60 ml/min)	22 (12)
Insuffisance cardiaque	16 (8)
Insuffisance respiratoire	2 (1)
Cancer solide	49 (26)
Cancer hématologique	36 (19)
Transplantation d'organe solide	22 (12)
Transplantation de moelle osseuse	10 (5)
Connectivite	15 (8)
VIH	8 (4)
Immunodépression	135 (71)
Traitements, n (%)	
Corticothérapie	42 (22)
Dose de corticoïdes, mg/jour	19 ± 22
Méthotrexate	14 (7)
Cellcept	7 (4)
Ciclosporine	5 (3)
Chimiothérapie	19 (10)
Immunothérapie	33 (17)
Prophylaxie Pneumocystose	19 (10)
Clinique, n (%)	
Fièvre	80 (42)
AEG	63 (33)
Toux	105 (56)
Dyspnée	133 (70)
Expectorations	35 (15)
Signes extra-thoraciques	47 (25)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients.

NA : non applicable ; AEG : altération de l'état général.

cellules souches hématopoïétiques (n = 10, 5%), infection VIH (n = 8, 4%) et traitement immunosuppresseur à type de corticoïdes (n = 42, 22%) ou méthotrexate (n = 14, 7%). La dose quotidienne moyenne de corticothérapie chez les patients concernés était de 19 ± 22 mg. Dix-neuf patients (10%) étaient sous chimiothérapie

pour une néoplasie solide ou une hémopathie, et 33 patients (17%) étaient sous immunothérapie. Les principaux traitements immunosuppresseurs prescrits chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide étaient le tacrolimus (n = 15, 8%), le mycophénolate mofétil (n = 7, 4%), l'évérolimus (n = 7, 4%) et la ciclosporine (n = 5, 3%). Malgré une forte proportion de patients immunodéprimés, seulement 19 patients de la population générale (10%) recevaient une prophylaxie anti pneumocystose.

Les autres comorbidités associées étaient le diabète (n = 30, 16%), l'insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 l/min/1,73 m² (n = 22, 12%) et l'insuffisance cardiaque (n = 16, 8%). Une insuffisance respiratoire chronique sous-jacente était présente chez seulement 2 patients de la cohorte, avec 1 cas de bronchopneumopathie chronique obstructive et 1 cas de rejet chronique d'une transplantation pulmonaire (1%). Enfin, 15 patients (8%) étaient suivis pour une connectivite.

Les manifestations cliniques étaient le plus souvent aspécifiques. Les signes fonctionnels respiratoires étaient au premier plan (dyspnée chez 133 patients [70%], toux chez 105 patients [56%], expectorations chez 35 patients [15%]) et fréquemment associés à des signes généraux (fièvre chez 80 patients [42%], altération de l'état général chez 63 patients [33%]). Les principaux signes extra-thoraciques, présents chez 47 patients (25%), étaient des troubles digestifs (n = 16, 8%), des sueurs (n = 11, 6%), des adénopathies périphériques (n = 7, 4%) et des syndromes grippaux (n = 4, 2%)

2) Caractéristiques biologiques (**Tableau 2**)

Au niveau biologique, les valeurs moyennes de la numération formule sanguine étaient dans les normes : leucocytes 8 ± 12 G/l, lymphocytes $2,2 \pm 11,8$ G/l, polynucléaires neutrophiles $5,1 \pm 3,6$ G/l, polynucléaires éosinophiles $0,19 \pm 0,25$ G/l, plaquettes 244 ± 122 G/l. Seule l'hémoglobine était légèrement abaissée avec une valeur moyenne à $11,8 \pm 2,3$ g/dl. La CRP moyenne était élevée à $72 \pm 78,9$ mg/l (sous réserve de données manquantes chez 33% des patients).

Les prélèvements microbiologiques en fibroscopie bronchique ont permis d'isoler, à l'examen direct ou à la culture, une bactérie dans 8% des cas (n = 15), une mycobactérie dans 5% des cas (n = 9) et un champignon ou un parasite dans 44% des cas (n = 81). Le taux élevé de prélèvements mycologiques correspondait en très grande majorité à une colonisation de l'arbre bronchique par des levures (n = 79, soit 98%). La PCR multiplex réalisée sur le LBA permettait d'identifier un virus dans 23%

Caractéristiques biologiques des patients	Total (n=189)
Biologie sanguine	
Leucocytes, giga/L	8,0 ± 12,0
Neutrophiles, giga/L	5,1 ± 3,6
Lymphocytes, giga/L	2,2 ± 11,8
Éosinophiles, giga/L	0,19 ± 0,25
Hémoglobine, g/dL	11,8 ± 2,3
Plaquettes, giga/L	244 ± 122
CRP, mg/L	72,6 ± 78,9
Fibroscopie, n (%)	
Bactériologie positive	15 (8)
Mycobactériologie positive	9 (5)
PCR virale positive (NA= 33)	36 (23)
Mycologie ou parasitologie positive	81 (44)
Kystes pneumocystis au direct	11 (8)
PCR Pneumocystis positive (NA= 45)	57 (40)
PCR Pneumocystis copies	
Colonisation	21 (38)
Intermédiaire	18 (32)
Infection	18 (32)
Cellularité au LBA, cellules / ml	179 591 ± 145 146
Populations cellulaires au LBA, %	
Macrophages	33 ± 15
Lymphocytes	59 ± 14
Neutrophiles	5 ± 8
Éosinophiles	1,6 ± 3
Anomalies morphologiques au LBA, n (%)	
Lymphocytes activés	124 (66)
Macrophages en paquets	117 (62)
Macro. en transformation épithélioïde	132 (70)
Macro. spumeux	131 (69)
Profil d'alvéolite immune au LBA	108 (57)

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques des patients.

des cas (n = 36). La PCR pneumocystis était positive chez 57 patients (40%). Le nombre de copies orientait vers une colonisation dans 38% des cas (n = 21), une infection dans 32% des cas (n = 18) et était en zone intermédiaire dans 32% des cas (n = 18).

En moyenne, les LBA réalisés avaient une cellularité augmentée à 179 591 cellules/mL, permettant d'affirmer la présence d'une alvéolite. La principale population cellulaire représentée était les lymphocytes (en moyenne $59 \pm 14\%$). Les polynucléaires neutrophiles étaient légèrement supérieurs à la normale ($5 \pm 8\%$) et les polynucléaires éosinophiles étaient à $1,6 \pm 3\%$. Les macrophages étaient en moyenne à $33 \pm 15\%$. Les anomalies morphologiques des lymphocytes et des macrophages observées au LBA, évocatrices du profil d'alvéolite immune, étaient réparties de façon globalement équitable : 66% de lymphocytes activés (n = 124), 62% de macrophages en paquets (n = 117), 70% de macrophages en transformation épithélioïde (n = 132) et 69% de macrophages « spumeux » (n = 131).

3) Caractéristiques radiologiques (Tableau 3)

La lésion élémentaire la plus fréquemment rencontrée au scanner était le verre dépoli (n = 140, 77%), suivie par les condensations parenchymateuses (n = 73, 40%), les réticulations (n = 59, 32%) et les micronodules (n = 58, 32%). L'aspect en mosaïque du parenchyme pulmonaire n'était observé que chez 4 patients (2%). L'atteinte parenchymateuse était très majoritairement bilatérale (n = 161, 88%) et diffuse (n = 104, 57%). Une prédominance des lésions pouvait être observée dans les lobes inférieurs dans 16% des cas (n = 32) et dans les lobes supérieurs dans 12% des cas (n = 24). Une atteinte unilatérale était présente dans 15% des cas (n = 29).

Caractéristiques radiologiques des patients	Total (n=189)
Lésions au scanner thoracique, n (%) (NA=6)	
Verre dépoli	140 (77)
Réticulations	59 (32)
Micronodules	58 (32)
Condensations	73 (40)
Épaississement des septas	29 (16)
Trapping en mosaïque	4 (2)
Atteinte bilatérale, n (%)	161 (88)
Lobes principalement atteints, n (%) (NA=21)	
Diffus	104 (57)
Inférieurs	32 (16)
Supérieurs	24 (12)
Unilatéral	29 (15)

Tableau 3 : Caractéristiques radiologiques des patients.

4) Diagnosics étiologiques de la population globale (Tableau 4)

Les principaux diagnostics observés en cas de lymphocytose $\geq 40\%$ sur le LBA étaient la pneumocystose (n = 39, 21%), la pneumopathie médicamenteuse (n = 28, 15%), la pneumopathie virale (n = 24, 13%) et la pneumopathie d'hypersensibilité (n = 15, 8%). Parmi les patients ayant été diagnostiqués d'une pneumocystose, une prophylaxie par cotrimoxazole, atovaquone ou aérosol de pentamidine était prescrite dans 15% des cas (n = 6). Les principaux traitements mis en cause dans les cas de pneumopathie médicamenteuse étaient des inhibiteurs de checkpoint immunitaire avec 10 cas secondaires au nivolumab, 4 cas au pembrolizumab et 2 cas au durvalumab. Les autres traitements imputés étaient l'évérolimus (2 cas), les inhibiteurs de tyrosine kinase prescrits dans le cadre d'une néoplasie (2 cas), les chimiothérapies (2 cas), les anti-TNF α (2 cas) et l'amiodarone (1 cas).

Les pneumopathies bactériennes et fongiques étaient présentes chez 4 et 3% des patients respectivement (n = 7 et n = 5). Les infections à mycobactéries étaient confirmées chez 12 patients (5,5%) avec une nette prédominance d'infection à *Mycobacterium tuberculosis* (n = 10, 5%).

Des maladies de système étaient également observées dont la plus fréquente était la sarcoïdose (n = 9, 5%). Les connectivites représentaient 4% des patients (n = 7) et le

déficit immunitaire commun variable (DICV) était la cause de la pneumopathie chez 0,5% des patients (n = 2). Les autres étiologies étaient plus rares, en particulier les pneumopathies en lien avec une pathologie tumorale (3 pneumopathies néoplasiques [2%] et 3 pneumopathies radiques [2%]) et les pneumopathies idiopathiques (3 pneumopathies organisées cryptogéniques [2%] et 1 PINS idiopathique [0,5%]). Enfin, chez 26 patients (14%), le diagnostic final n'a pas pu être déterminé avec les résultats des explorations à disposition.

Diagnostic étiologique, n (%)	Total (n=189)
Pneumocystose	39 (21)
Médicamenteux	28 (15)
Incertain	26 (14)
Pneumopathie virale	24 (13)
Pneumopathie d'hypersensibilité	15 (8)
Autres	15 (8)
Atteinte néoplasique	3 (2)
Pneumopathie radique	3 (2)
POC	3 (2)
Pneumopathie lymphoïde à CD8	2 (0,5)
Pneumoconiose	2 (0,5)
PINS	1 (0,5)
Vascularite	1 (0,5)
Pneumopathies bactériennes ou fongiques	12 (6)
Pneumopathies bactériennes	7 (4)
Pneumopathies fongiques	5 (3)
Mycobactérie	12 (5,5)
Mycobactérie tuberculeuse	10 (5)
Mycobactérie non tuberculeuse	2 (0,5)
Granulomateuse	11 (5,5)
Sarcoïdose	9 (5)
DICV	2 (0,5)
Connectivite	7 (4)

Tableau 4 : Diagnostics étiologiques de la population globale
DICV : déficit immunitaire commun variable.

La **Figure 13** représente le ratio de patients immunodéprimés et non immunodéprimés en fonction des différents diagnostics retenus. Tous les patients avec un diagnostic de pneumocystose avaient un terrain d'immunodépression : 9 patients atteints d'hémopathie, 8 transplantés d'organe solide, 5 patients sous

corticothérapie pour une pathologie systémique, 5 patients sous immunothérapie, 3 patients sous chimiothérapie, 3 infections à VIH, 3 greffes de cellules souches hématopoïétiques, 2 cancers évolutifs récemment diagnostiqués et 1 hypercorticisme endogène. Il en était de même pour les patients ayant une pneumopathie fongique : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 3 patients, 1 diagnostic de leucémie aiguë, et 2 patients avec une transplantation d'organe solide. Une immunodépression était constatée chez une majorité de patients en cas de pneumopathie médicamenteuse, de pneumopathie virale, bactérienne ou fongique ou en cas d'étiologie indéterminée. A l'inverse, les PHS, granulomatoses et connectivites étaient principalement observées dans la population des patients non immunodéprimés.

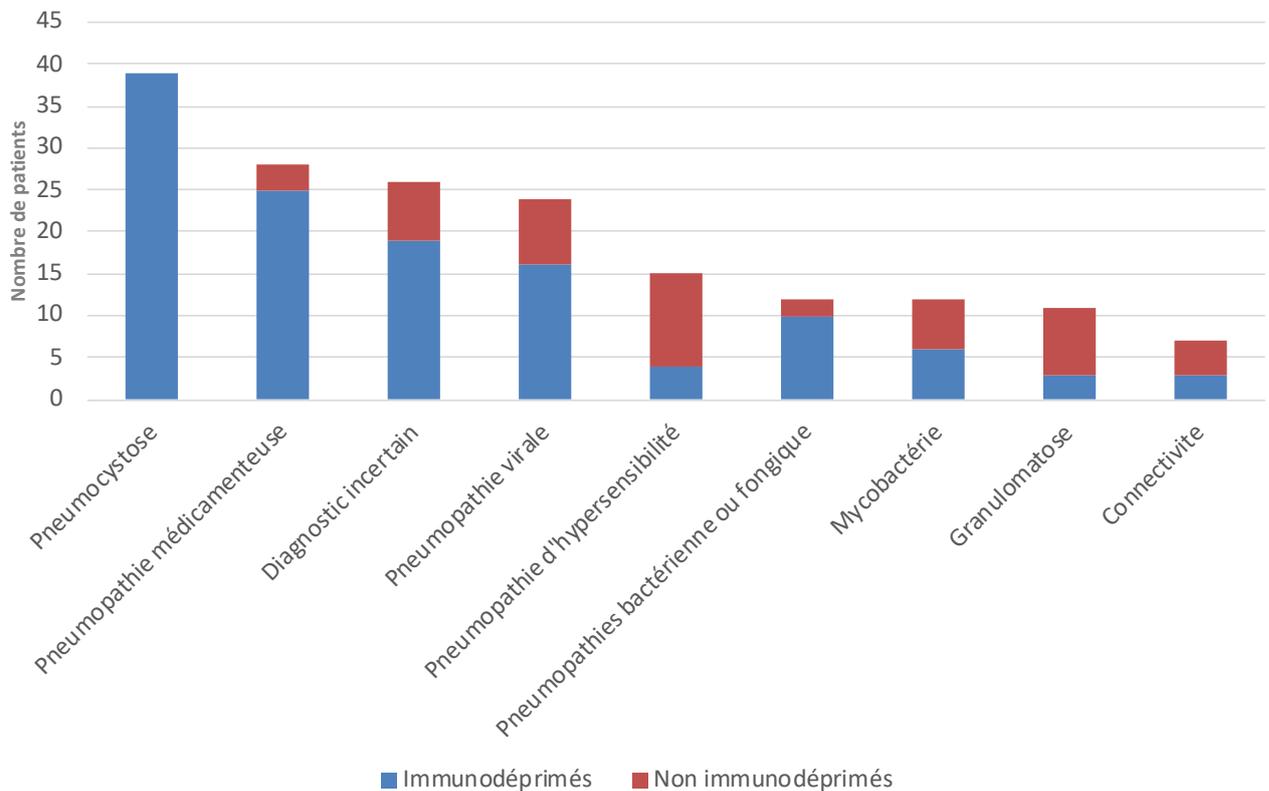


Figure 13 : Statut d'immunodépression selon l'étiologie de la PID.

L'importance de l'alvéolite lymphocytaire selon l'étiologie de la PID est illustrée par la **Figure 14**. Ces données montrent que 3 diagnostics sont associés à une lymphocytose en moyenne supérieure à 60% : la pneumocystose, la pneumopathie d'hypersensibilité et les connectivites. A l'inverse, les pneumopathies bactérienne,

fongique et mycobactériologique sont les groupes dans lesquels la lymphocytose était la moins élevée (53%).

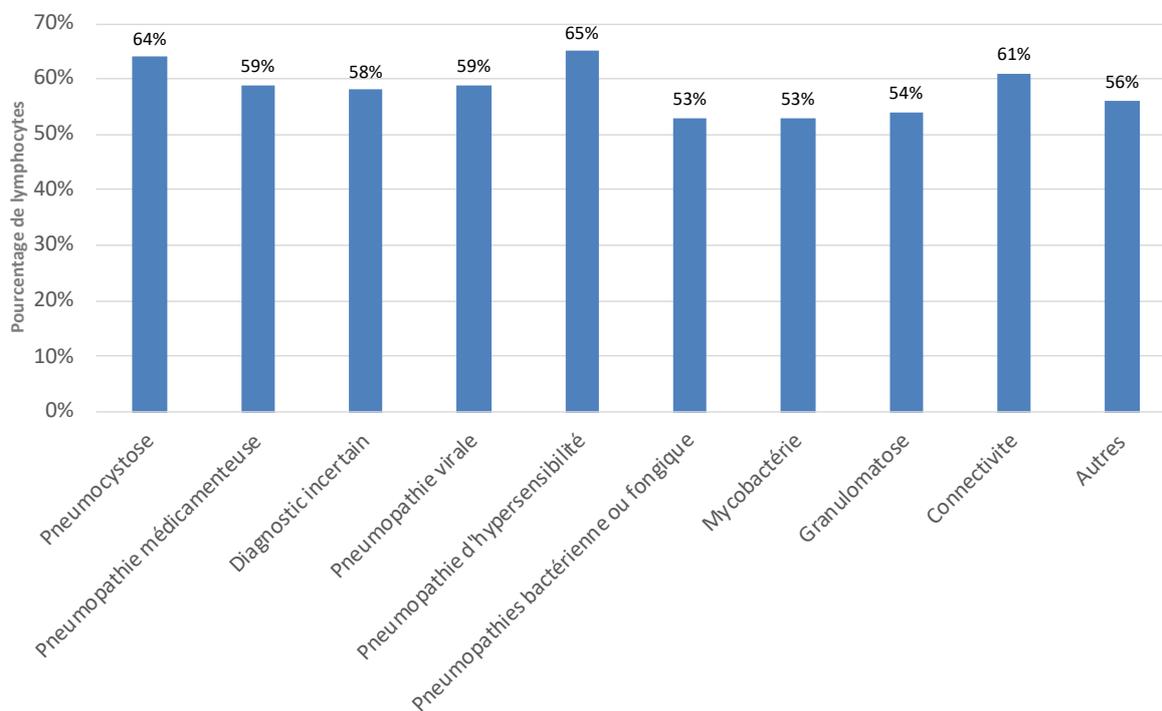


Figure 14 : Pourcentage de lymphocytes dans le LBA selon l'étiologie de la PID.

B. Analyses univariées selon le profil de lavage broncho-alvéolaire

Dans cette cohorte, 108 patients présentaient un profil d'alvéolite immune (57%) vs 81 patients sans profil cytologique au LBA (43%). Le nombre de patients ayant un profil d'alvéolite immune était variable selon les années (**Figure 15**). Cette population représentait entre 21 et 33 patients par an au CHU de Nantes.

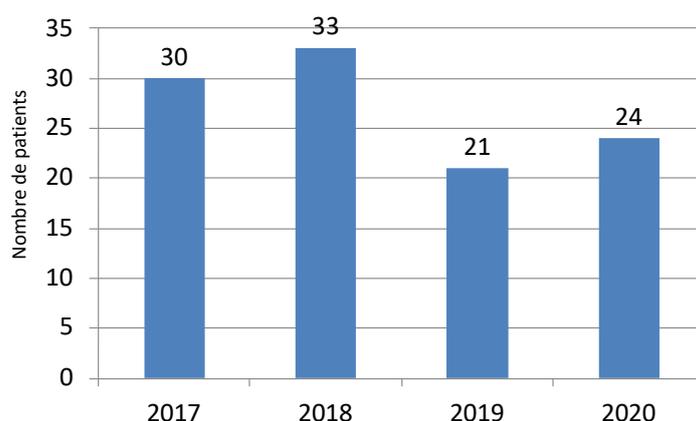


Figure 15 : Répartition annuelle des patients avec un profil d'alvéolite immune au CHU de Nantes.

1) Caractéristiques cliniques (Tableau 5)

Les 2 groupes de patients étaient comparables en termes d'âge, de sexe ratio et de statut tabagique. Le nombre de paquets-années était en revanche significativement augmenté chez les patients sans profil cytologique au LBA (32 PA vs 20 PA, $p = 0,01$).

Les comorbidités, les causes d'immunosuppression et les traitements immunosuppresseurs ne variaient pas de manière significative en fonction du profil de LBA. Cependant, toutes les causes d'immunodépression étudiées étaient plus fréquentes dans le groupe alvéolite immune, en dehors des patients ayant une infection à VIH qui avaient tendance à avoir plus souvent des LBA sans profil identifié (7% vs 2%, $p = 0,08$). Il en est de même pour les traitements

Caractéristiques cliniques selon profil du LBA (n= 189)	Alvéolite immune (n=108)	Pas de profil (n=81)	Univarié p
Âge, années	61 ± 14	60 ± 17	0,8
Sexe Masculin, n (%)	60 (55)	50 (62)	0,4
Tabagisme, n (%)			
Fumeur (NA=26)	53 (49)	36 (44)	0,59
Fumeur actif (NA=102)	4 (4)	5 (6)	0,47
Nombre de PA	20 ± 15	32 ± 24	0,01
Antécédents, n (%)			
Diabète	15 (14)	15 (18)	0,51
Insuff. rénale	14 (13)	8 (10)	0,67
Insuff. cardiaque	11 (10)	5 (6)	0,47
Insuff. respiratoire	2 (2)	0 (0)	0,5
Cancer solide	32 (30)	17 (21)	0,24
Cancer hématologique	25 (23)	11 (13)	0,14
TOS	16 (15)	6 (7)	0,17
TM	8 (7)	2 (2)	0,19
Connectivite	8 (7)	7 (8)	0,9
VIH	2 (2)	6 (7)	0,07
Immunodépression	83 (77)	52 (64)	0,08
Traitements, n (%)			
Corticothérapie	26 (24)	16 (20)	0,59
Dose, mg/jour	16 ± 19	26 ± 26	0,20
Méthotrexate	5 (4)	9 (11)	0,16
Cellcept	5 (5)	2 (2)	0,7
Ciclosporine	4 (4)	1 (1)	0,39
Chimiothérapie	11 (10)	8 (10)	1
Immunothérapie	21 (20)	12 (15)	0,52
Prophylaxie Pneumocystose	14 (15)	5 (6)	0,19
Clinique, n (%)			
Fièvre	44 (41)	36 (44)	0,71
AEG	30 (27)	33 (41)	0,08
Toux	62 (57)	43 (53)	0,65
Dyspnée	77 (71)	56 (69)	0,87
Expectorations	24 (22)	11 (13)	0,18
Signes extra-thoraciques	21 (20)	26 (32)	0,06

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients selon le profil anatomopathologique du LBA.

TOS : transplantation d'organe solide ; TM : transplantation de moelle osseuse.

immunosuppresseurs, qui étaient plus souvent prescrits dans le groupe de patients qui présentaient une alvéolite immune, à l'exception du méthotrexate (11% vs 4%, $p = 0,16$).

Les signes cliniques ne différaient pas de façon significative entre les 2 groupes avec une proportion globalement comparable pour les signes respiratoires et la fièvre. En revanche, l'altération de l'état général et les signes extra-thoraciques avaient une tendance à être plus fréquents chez les patients sans profil cytologique au LBA ($p = 0,08$ et $p = 0,06$ respectivement).

2) Caractéristiques biologiques (Tableau 6)

Les éléments de la biologie sanguine ne variaient pas significativement selon le profil de LBA, en dehors du taux de PNN qui était augmenté en l'absence d'alvéolite immune (5,9 G/l vs 4,5 G/l, $p = 0,01$).

Les analyses microbiologiques des prélèvements réalisés en fibroscopie bronchique ont montré qu'un LBA sans profil cytologique était significativement plus fréquent en cas de documentation de mycobactérie (7 patients [9%] en cas d'absence de profil cytologique au LBA vs 2 patients [2%] en cas d'alvéolite immune ; $p = 0,03$). Il existait également une tendance similaire pour les prélèvements positifs en bactériologie, sans que le seuil de significativité ait été atteint (10 patients [12%] vs 5 patients [5%] ; $p = 0,08$). L'effet inverse a été constaté en cas de PCR pneumocystis positive avec une proportion plus importante dans le groupe alvéolite immune (42 patients [39%] avec une alvéolite immune vs 15 patients [18%] sans profil cytologique au LBA ; $p = 0,046$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative entre les 2 groupes selon le nombre de copies de la PCR pneumocystis.

En moyenne, la cellularité des LBA réalisés n'était pas différente entre les 2 populations. Le taux de lymphocytes était significativement plus important chez les patients qui présentaient un profil d'alvéolite immune (62% dans le groupe « alvéolite immune » vs 56% dans le groupe « pas de profil cytologique au LBA », $p = 0,002$).

Caractéristiques biologiques selon profil au LBA (n= 189)	Alvéolite Immune (n=108)	Pas de profil (n=81)	Univarié p
Biologie sanguine			
Leucocytes, giga/L	6,7 ± 3,6	10 ± 18	0,06
Neutrophiles, giga/L	4,5 ± 2,9	5,9 ± 3,7	0,01
Lymphocytes, giga/L	1,3 ± 0,9	3,6 ± 18,5	0,59
Éosinophiles, giga/L	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,3	0,46
Hémoglobine, g/dL	12,1 ± 2,3	11,6 ± 2,3	0,18
Plaquettes, giga/L	244 ± 119	243 ± 126	0,87
CRP, mg/L	70 ± 81	76 ± 75	0,35
Fibroscopie, n (%)			
Bactérie (NA= 1)	5 (5)	10 (12)	0,08
Mycobactérie (NA= 7)	2 (2)	7 (9)	0,03
PCR virale positive (NA= 33)	19 (18)	17 (21)	0,29
Champignon ou parasite (NA= 5)	41 (38)	40 (50)	0,07
Kystes pneumocystis au direct (NA= 46)	8 (7)	3 (4)	0,70
PCR Pneumocystis positive (NA= 46)	42 (39)	15 (18)	0,046
PCR Pneumocystis copies (NA= 132)			
Colonisation	15 (14)	6 (7)	0,24
Intermédiaire	14 (13)	4 (5)	0,08
Infection	13 (12)	5 (6)	0,26
Cellules au LBA, cellules/ml (NA=96)	168534 ± 109599	197914 ± 190562	0,99
Populations au LBA, % (NA=2)			
Macrophages	33 ± 14	34 ± 16	0,41
Lymphocytes	62 ± 14	56 ± 14	0,002
Neutrophiles	3 ± 4	8 ± 11	0,002
Eosinophiles	2 ± 3	2 ± 3	0,61
Anomalies morpho., n (%)			
Lymphocytes activés	88 (81)	36 (44)	<0,001
Macrophages en paquets	105 (97)	12 (15)	<0,001
Macro. en TE	101 (94)	31 (38)	<0,001
Macro. spumeux	86 (80)	45 (55)	<0,001

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques selon le profil anatomopathologique du LBA.

TE : transformation épithélioïde.

Inversement, le taux de PNN était significativement plus élevé en l'absence de profil cytologique (3% dans le groupe alvéolite immune vs 8% en l'absence de profil cytologique au LBA ; $p = 0,002$). Les proportions de macrophages et d'éosinophiles ne variaient pas de façon significative entre les 2 populations (33% de macrophages dans le groupe « alvéolite immune » vs 34% dans le groupe « pas de profil cytologique au LBA », $p = 0,41$; 2% de polynucléaires éosinophiles dans les 2 groupes, $p = 0,61$).

Les anomalies morphologiques habituellement constatées dans l'alvéolite immune pouvaient également être observées chez les patients n'ayant pas de profil cytologique au LBA. En effet, les macrophages « spumeux » et les lymphocytes activés étaient présents chez environ la moitié des patients sans alvéolite immune (45 patients [55%] et 36 patients [44%] respectivement). Ces anomalies étaient soit isolées soit en quantité significativement peu importantes, alors qu'elles étaient toutes associées entre elles dans une grande majorité des cas d'alvéolite immune (chacune des caractéristiques était observée chez 80 à 97% des patients). En revanche, les macrophages en transformation épithélioïde et les macrophages en paquets étaient plus rarement observés en l'absence de profil cytologique ($n = 31$, 38% et $n = 12$, 15% respectivement).

3) Caractéristiques radiologiques (Tableau 7)

La proportion de patients présentant des opacités en verre dépoli et une atteinte bilatérale et diffuse ne différait pas de façon significative entre les 2 groupes. Les réticulations et l'épaississement des septas étaient en proportions équivalentes dans les 2 groupes (31% pour les réticulations et 16% vs 15% pour l'épaississement des septas). En revanche, la présence de micronodules et de condensations était significativement plus élevée chez les patients ne présentant pas de profil cytologique au LBA ($p = 0,02$ et $< 0,001$ respectivement). L'aspect du « trapping » en mosaïque était observé chez 3 patients ayant une alvéolite immune (3%) vs 1 patient sans profil identifié (1%, $p = 0,63$).

Caractéristiques radiologiques selon profil au LBA (n= 189)	Alvéolite Immune (n=108)	Pas de profil (n=81)	Univarié p
Lésions au TDM, n (%) (NA=6)			
Verre dépoli	83 (77)	57 (70)	0,3
Micronodules	25 (23)	33 (41)	0,02
Réticulations	34 (31)	25 (31)	1
Épaississement des septas	17 (16)	12 (15)	0,99
Condensations	27 (25)	46 (57)	<0,001
Trapping en mosaïque	3 (3)	1 (1)	0,63
Lésions bilatérales, n (%)	91 (84)	70 (87)	0,86
Lobes atteints, n (%) (NA=5)			
Diffus	62 (57)	42 (52)	0,54
Inférieurs	22 (21)	12 (15)	0,42
Supérieurs	10 (10)	14 (17)	0,15
Unilatéral	12 (11)	11 (14)	0,77

Tableau 7 : Caractéristiques radiologiques selon le profil anatomopathologique du LBA.

4) Diagnosics étiologiques (**Tableau 8**)

Les patients ayant une pneumocystose ou une pneumopathie d'hypersensibilité avaient en très grande majorité un profil d'alvéolite immune. En effet, parmi les 39 patients atteints de pneumocystose, 31 avaient un profil d'alvéolite immune (soit 28% de la cohorte globale) et 8 n'avaient pas de profil cytologique au LBA (soit 10%, $p = 0,002$). Cette différence était encore plus marquée chez les patients ayant un diagnostic final de pneumopathie d'hypersensibilité : tous présentaient un profil d'alvéolite immune, sauf un patient dont le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité a été confirmé par cryobiopsie pulmonaire ($p = 0,002$).

Diagnostic étiologique selon profil au LBA (n= 189)	Alvéolite immune (n=108)	Pas de profil (n=81)	Univarié p
Pneumocystose	31 (28)	8 (10)	0,002
Médicamenteux	18 (16)	10 (12)	0,53
Incertain	13 (12)	13 (16)	0,56
Pneumopathie virale	13 (12)	11 (13)	0,90
Pneumopathie d'hypersensibilité	14 (13)	1 (1)	0,002
Autres	5 (5)	10 (12)	0,15
Pneumopathies bactériennes ou fongiques	3 (3)	9 (11)	0,03
Mycobactérie	4 (4)	8 (10)	0,12
Granulomatose	5 (5)	6 (7)	0,62
Connectivite	2 (2)	5 (6)	0,14

Tableau 8 : Diagnostics finaux selon le profil anatomopathologique du LBA.

L'alvéolite immune a donc une valeur prédictive négative élevée pour ces deux diagnostics (90 et 98% respectivement). Il en est de même pour la sensibilité, qui est particulièrement élevée pour la pneumopathie d'hypersensibilité (79% pour la pneumocystose et 93% pour la PHS). Les chiffres de spécificité et de valeur prédictive positive sont en revanche faibles (**Tableau 9**).

	Pneumocystose	Pneumopathie d'hypersensibilité
Sensibilité	79%	93%
Spécificité	48%	46%
VPP	29%	13%
VPN	90%	98%

Tableau 9 : Performances diagnostiques du profil d'alvéolite immune sur le LBA pour le diagnostic de pneumocystose et de pneumopathie d'hypersensibilité.

Les pneumopathies bactériennes ou fongiques se manifestaient le plus souvent par une absence de profil cytologique au LBA (3 profils d'alvéolite immune [3%] vs 9 sans profil identifié [11%], $p = 0,03$). Cette tendance était également observée pour les infections à mycobactéries, sans que le seuil de significativité ait été atteint (4 patients [4%] vs 8 patients [10%], $p = 0,12$). Les pneumopathies virales étaient réparties de façon équitable dans les 2 groupes (13 patients avec alvéolite immune [12%] vs 11 patients sans profil identifié [13%], $p = 0,90$). Au sein des pneumopathies bactériennes et à mycobactéries, fongiques, et médicamenteuses, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de profil de LBA selon l'agent responsable. En revanche, parmi les pneumopathies virales, 4 patients infectés par le SARS Cov2 étaient inclus et chacun d'entre eux présentait une absence de profil identifié au LBA. Il n'y avait pas de différence notable pour les autres virus responsables de pneumopathies.

Les autres étiologies (pneumopathie médicamenteuse, granulomatose, connectivite) ne différaient pas de façon significative entre les 2 groupes, de même que la proportion de patients dont le diagnostic final n'a pas été établi (13 patients avec alvéolite immune [12%] vs 13 patients sans profil cytologique au LBA [16%], $p = 0,56$).

4. DISCUSSION

Dans cette étude observationnelle rétrospective portant sur 189 patients, nous avons mis en évidence une différence de prévalence des étiologies selon le résultat de l'analyse anatomopathologique du LBA. Chez les patients présentant une lymphocytose $\geq 40\%$ et un profil d'alvéolite immune, nous avons observé une proportion significativement plus importante de pneumocystoses et de PHS par rapport aux patients n'ayant pas de profil cytologique au LBA. Plus spécifiquement, nous avons même constaté que ce profil était présent chez la très grande majorité des patients atteints de ces 2 pathologies (45 patients sur 54). Ainsi, le profil d'alvéolite immune présentait une excellente valeur prédictive négative pour la pneumocystose et la PHS parmi les patients ayant une alvéolite lymphocytaire $\geq 40\%$ (90 et 98% respectivement). Il n'était en revanche pas spécifique de ces étiologies et pouvait se rencontrer dans chacune des pathologies diagnostiquées dans cette cohorte. A l'inverse, les pneumopathies bactériennes ou fongiques étaient plus fréquentes dans le groupe de patients ayant une lymphocytose $\geq 40\%$ sans profil cytologique au LBA. Une tendance similaire était observée pour les pneumopathies à mycobactérie, sans que le seuil de significativité ait été atteint.

Tous les patients avec une pneumocystose ne présentaient pas systématiquement une alvéolite immune au LBA : 8 patients sur 39 n'avaient pas de profil cytologique (soit 20,5%). Parmi les patients ayant une pneumopathie d'hypersensibilité, seul 1 cas n'avait pas de profil cytologique au LBA. Le diagnostic chez ce patient a été posé après réalisation de cryobiopsies et discussion du dossier en discussion multidisciplinaire, laissant peu de doute quant aux diagnostics différentiels. Ce profil d'alvéolite immune ne suffit donc pas à confirmer un diagnostic. Toutefois, il permet d'orienter le clinicien et doit être intégré à la discussion s'articulant autour des différentes données cliniques, biologiques et radiologiques. Ces résultats semblent soutenir l'intérêt de la réalisation d'un LBA au cours d'une fibroscopie bronchique dans la démarche diagnostique d'une pneumopathie infiltrante diffuse. Cet examen reste débattu malgré un grand nombre de publications à ce sujet. *Welker et al.* ont évalué la façon dont la probabilité d'un diagnostic donné face à une PID évoluait

avec la connaissance de la cytologie du LBA (50). Ils ont étudié rétrospectivement 710 patients présentant une PID, en les classant *a priori* (soit avant la réalisation du LBA), dans différentes catégories diagnostiques telles que la sarcoïdose, les connectivites, l'hémorragie intra-alvéolaire. Les patients sous corticothérapie ou ayant un autre traitement immunosuppresseur étaient exclus de la cohorte. L'analyse des LBA a constaté que la composition cellulaire avait un impact sur la probabilité diagnostique *a posteriori* de certaines pathologies. Cette différence était surtout marquée pour les cas de sarcoïdose, de pneumopathie d'hypersensibilité et de pneumopathie interstitielle commune. Par exemple, la probabilité de pneumopathie d'hypersensibilité était significativement augmentée lorsque le taux de lymphocytes dans le LBA était supérieur à 50% (probabilité passant de 3,1% *a priori* à 25-37% *a posteriori*, avec une différence variable selon la proportion de granulocytes). Plus récemment, une étude pilote a cherché à évaluer l'utilité clinique du LBA dans une cohorte de 184 patients présentant des images scannographiques de PID (51). Le rendement diagnostique du LBA était évalué entre 74 et 84%, selon que les patients étaient pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation. Les principaux diagnostics posés étaient la pneumopathie interstitielle diffuse associée aux connectivites (20%), la pneumopathie médicamenteuse (9%), la protéinose alvéolaire pulmonaire idiopathique ou auto-immune (7%), la pneumopathie bactérienne (7%), la sarcoïdose (5%) et la pneumopathie fongique (4%). Dans 10% des cas, il existait plusieurs étiologies associées et dans 22% des cas, il n'y avait pas de diagnostic final retrouvé. De plus, le LBA permettait de rectifier le diagnostic chez 70% des patients hospitalisés en secteur conventionnel et 61% des patients en unité de soins intensifs. L'étude de *Lee et al.* présentait des résultats moins concluants (30). Dans cette population de 69 patients ayant une PID, le pourcentage d'éosinophiles était significativement augmenté dans les pneumopathies à éosinophiles et les PNN étaient plus élevés dans le groupe des patients ayant une FPI par rapport au groupe sarcoïdose. En revanche, les autres populations cellulaires du LBA ne différaient pas de façon significative entre les différentes étiologies de PID. La conclusion des auteurs était donc que l'analyse du LBA n'était pas un élément discriminant satisfaisant pour un grand nombre de diagnostics de PID. C'est donc du fait que les résultats du LBA n'aident pas toujours à faire la distinction entre les différentes étiologies de PID que cet examen est controversé (27,30). Le LBA reste cependant

un élément clé pour le diagnostic de pathologies spécifiques : la protéinose alvéolaire pulmonaire, la pneumopathie à éosinophiles, l'hémorragie alvéolaire diffuse, les lymphomes pulmonaires et les pneumoconioses (8,19). Il faut toutefois retenir qu'une analyse cytologique normale du LBA n'est pas systématiquement le témoin de l'absence d'anomalies parenchymateuses sur le plan histologique (27).

L'un des principaux intérêts du LBA qui semble être consensuel dans la littérature est d'éliminer les diagnostics différentiels, en particulier infectieux. Dans le cadre des pathologies infectieuses, il n'y a pas de pattern radiologique spécifique d'une étiologie et le scanner seul ne permet pas de déterminer l'origine infectieuse de la PID. De plus, l'infection respiratoire peut parfois même être le facteur déclenchant d'une exacerbation d'une PID préexistante d'étiologie non infectieuse. *Arcadu et al.* ont montré que le LBA permettait de mettre en évidence une cause pouvant expliquer un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë chez 13% des patients ayant une PID sous-jacente (52). Dans l'ensemble des prélèvements contributifs qui ont permis d'avancer dans le diagnostic final, ils ont mis en évidence 75% d'infections respiratoires et 25% d'hémorragie alvéolaire. Ces résultats avaient pour conséquence une modification du traitement empirique dans 25% des cas. Il semble donc indispensable de demander systématiquement une analyse microbiologique lors de la réalisation d'un LBA devant un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë associé à une PID (19,21,27).

Il est important de noter que la plupart des études à ce sujet ont été publiées avant l'avènement du scanner haute résolution, qui a révolutionné la démarche diagnostique face à une PID (8,30). Dans certaines situations, le scanner permet même de surseoir à l'examen anatomopathologique du LBA ou des biopsies. Par exemple, dans le cas d'un pattern radiologique de « PIC certaine », il n'y a pas d'indication à réaliser d'autres examens que le bilan auto-immun pour poser le diagnostic de FPI (3). Les recommandations de 2011 sur la FPI préconisaient même de ne pas réaliser de LBA chez la plupart des patients (13). L'intérêt du LBA réapparaît cependant dans la mise à jour de ces recommandations en 2018 ainsi que dans celles sur la PHS en 2020 (3,12). Il est même identifié comme un critère important pour le diagnostic de PHS chronique : en cas d'exposition à un antigène identifié, de pattern scannographique typique et de lymphocytose au LBA, le diagnostic peut être confirmé avec une forte probabilité sans exploration

complémentaire (49). Ces recommandations soulignent une fois de plus le fait que le LBA ne doit pas être interprété de façon isolée et que les résultats doivent être intégrés aux autres données cliniques, radiologiques et fonctionnelles.

Au final, l'absence de consensus sur ce sujet provient du fait que les données reposent principalement sur des études observationnelles et des avis d'experts. Il n'y a en effet que très peu d'études contrôlées randomisées qui évaluent l'apport du LBA dans la démarche diagnostique des PID. Malgré les différences d'opinion, les experts semblent s'accorder sur le fait que le LBA peut aider à renforcer une hypothèse et éliminer les diagnostics différentiels, en particulier de cause infectieuse (20,27). Cet examen est d'autant plus intéressant qu'il est facilement réalisable et présente peu de risques pour le patient (40). Les autres techniques de prélèvements histologiques telles que les biopsies transbronchiques ou les cryobiopsies restent toutefois indiquées en cas de situation atypique ou complexe.

Au vu des résultats de notre étude, il semble intéressant de mettre en avant l'analyse anatomopathologique du LBA lors du bilan étiologique d'une PID. Dans la majorité des centres, cette analyse n'est pas faite en routine et doit être spécifiquement demandée par le clinicien. Au CHU de Nantes, l'analyse anatomopathologique est systématiquement réalisée dès qu'une analyse cytologique est nécessaire. Ceci permet alors d'étudier l'aspect morphologique des cellules du LBA et de pouvoir proposer ce profil d'alvéolite immune lorsqu'il est présent. Ce que l'on constate dans notre cohorte, c'est que chacune des altérations morphologiques, caractéristiques du profil d'alvéolite immune, peut se voir en l'absence de profil identifié au LBA. Les macrophages « spumeux » et les lymphocytes activés sont présents chez environ la moitié des patients sans profil cytologique (55% et 44% respectivement). Isolément, l'aspect « spumeux » des macrophages peut être retrouvé dans de nombreuses pathologies : la pneumopathie à l'amiodarone, la PHS, la pneumopathie organisée, la protéinose alvéolaire pulmonaire ou la pneumopathie lipidique (12,20,21,36–39). Les macrophages en paquets et en transformation épithélioïde semblent en revanche plus spécifiques du profil d'alvéolite immune (15% et 38% dans le groupe « pas de profil cytologique au LBA » vs 97% et 94% dans le groupe « alvéolite immune » respectivement, $p < 0,001$). Ces données montrent que chacune de ces altérations isolées ne suffit pas à conclure au profil d'alvéolite immune. Il s'agit d'un

cortège de modifications cellulaires qui doivent être associées et présentes en quantité significative. Une des questions qui n'a pas été abordée dans cette étude est l'impact du tabagisme sur ces données de LBA. Ce facteur environnemental est connu pour entraîner des altérations morphologiques des macrophages alvéolaires (avec des inclusions cytoplasmiques pigmentées entre autres), des modifications locales du système lymphocytaire T (effet immunosuppresseur) et un afflux de PNN dans les voies aériennes distales (47). Il est donc possible qu'il s'agisse d'un facteur confondant, qu'il sera nécessaire d'évaluer dans les prochaines études.

Un des objectifs de l'étude était d'évaluer les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des patients qui présentent une PID avec une lymphocytose $\geq 40\%$ et d'évaluer s'il existait des associations avec le profil d'alvéolite immune. L'analyse des données démographiques des patients constatait que les 2 groupes étaient comparables entre eux. Ces données ne mettaient pas en évidence de signe clinique prédictif du profil d'alvéolite immune. Seuls l'altération de l'état général et les signes extra-thoraciques semblaient plus fréquents en l'absence de profil identifié au LBA, sans que le seuil de significativité ait été atteint ($p = 0,08$ et $0,06$ respectivement). Au final, les diagnostics les plus fréquents dans le groupe « pas de profil cytologique au LBA » étaient les pneumopathies d'origine infectieuse (virale, bactérienne, fongique et mycobactériologique) ainsi que la pneumopathie médicamenteuse. Or ces étiologies sont fréquemment associées à des signes généraux (type fièvre) ou à des atteintes extra-thoraciques. Dans le cadre des inhibiteurs de checkpoint immunitaire notamment, un large spectre d'effets indésirables immuno-induits est reconnu (53,54). Les organes ou systèmes les plus fréquemment atteints sont la peau, le système endocrinien, le foie et les poumons. Une méta-analyse de 36 études de phase II ou III a montré une incidence poolée d'effets indésirables entre 66 et 87% selon les molécules (54). Cette fréquence élevée de signes extra-thoraciques dans la littérature pourrait expliquer les chiffres observés dans notre cohorte.

L'analyse des scanners thoraciques ne montrait pas de différence de proportion de verre dépoli ou de réticulations. La répartition des lésions était également similaire dans les 2 groupes avec une majorité d'atteintes bilatérales et diffuses. Néanmoins, les condensations et les micronodules étaient plus fréquents en l'absence de profil cytologique au LBA. Il est possible que ce résultat soit, en partie, expliqué par une

plus grande proportion de pneumopathies bactériennes et fongiques dans ce groupe (3 patients atteints de pneumopathie bactérienne ou fongique avec une alvéolite immune [3%] vs 9 patients sans profil cytologique au LBA [11%], $p = 0,03$).

Concernant les données biologiques, seuls les PNN présentaient une différence entre les 2 groupes (4,5 G/l dans le groupe alvéolite immune vs 5,9 G/l dans le groupe LBA sans profil cytologique, $p = 0,01$). Ces chiffres restaient toutefois dans les normes (fixées entre 1,7 et 7 G/l), ce qui rend l'interprétation de cette différence difficile.

Au total, au vu de ces données, il ne semble pas exister de profil clinique, radiologique ou biologique prédictif du profil d'alvéolite immune.

Les résultats de l'analyse cytologique du LBA montraient qu'un taux élevé de lymphocytes semblait significativement associé au profil d'alvéolite immune ($62 \pm 14\%$ en cas d'alvéolite immune vs $56 \pm 14\%$ en l'absence de profil cytologique au LBA, $p = 0,002$). Ce taux semble inversement proportionnel à celui des PNN, qui est plus élevé en l'absence de profil identifié au LBA ($3 \pm 4\%$ vs $8 \pm 11\%$, $p = 0,002$). La lymphocytose présente face à un profil d'alvéolite immune était comparable aux résultats d'une étude préalablement menée dans notre équipe, qui visait à étudier les patients ayant une PID avec un profil d'alvéolite immune. Cette étude avait retrouvé un taux moyen de lymphocytes dans le LBA de $51 \pm 18\%$.

L'importance de la lymphocytose a déjà été identifiée comme critère diagnostique dans certaines étiologies : un pourcentage de lymphocytes $\geq 25\%$ doit faire évoquer une pathologie granulomateuse (sarcoïdose, PHS, béryllose), une PINS, une pathologie lymphoproliférative (8,27,36). Il est intéressant de noter que dans ces différentes revues, la pneumocystose n'est pas mentionnée comme étiologie associée à une lymphocytose au LBA, alors qu'il s'agit du diagnostic le plus fréquemment rencontré dans notre cohorte. Pourtant, dans certaines séries de patients atteints de pneumocystose, une alvéolite lymphocytaire intense à plus de 50% a déjà été décrite (55,56). Une lymphocytose $\geq 50\%$ est particulièrement évocatrice de PHS ou de PINS (27,32,36,38,39). Le degré d'alvéolite lymphocytaire pourrait même représenter un critère diagnostique permettant d'exclure une FPI. Dans l'étude de cohorte de *Morell et al.* portant sur la réévaluation du diagnostic final de 46 patients ayant un diagnostic de FPI (57), la lymphocytose au LBA supérieure à

30% était identifiée comme un élément significatif pour le diagnostic de PHS. Ces données sont conformes aux résultats de *Ohshimo et al.* qui ont démontré qu'aucun patient de leur étude ayant un taux de lymphocytes au-dessus de ce seuil n'avait de diagnostic de FPI (58). En effet, certains auteurs considèrent que la lymphocytose alvéolaire est un critère sensible mais non spécifique dans la sarcoïdose et la PHS. Ceci impliquerait qu'en l'absence d'alvéolite lymphocytaire et en l'absence d'élément radiologique typique de ces 2 diagnostics, il serait possible d'écarter ces pathologies (8,38,59).

Il n'y a en revanche pas de seuil de lymphocytose défini qui permette de différencier les étiologies de PID entre elles (39,59). *Adderley et al.* ont fait une méta-analyse sur 42 études sélectionnées portant sur la lymphocytose au LBA dans la PHS chronique (33). Ils ont évalué les performances diagnostiques selon l'importance de l'alvéolite lymphocytaire et ont conclu qu'un taux de lymphocytes à 21% permettait d'obtenir la meilleure sensibilité (67%) et spécificité (66%) pour le diagnostic de PHS chronique. *Patolia et al.* soutiennent qu'un seuil de 20% de lymphocytes au LBA permet de distinguer la PHS non fibrosante de la FPI et de la sarcoïdose avec une bonne sensibilité (95%) mais une faible spécificité (61% et 26% respectivement) (60). Ce seuil de lymphocytose à 20% a été appliqué par *Tzilas et al.* dans une cohorte rétrospective de patients présentant un pattern de PIC indéterminée (61). Ceci a permis de corriger le diagnostic de FPI pour le diagnostic de PHS dans 15% des cas. Enfin, une étude basée sur la méthode Delphi, ayant recours à 45 experts en pathologie interstitielle de 14 pays différents, a révélé qu'une grande majorité des experts considéraient le seuil de lymphocytose de 40% comme étant un critère diagnostique majeur pour la PHS chronique (49). Cependant, il semble nécessaire d'envisager d'autres travaux pour déterminer le seuil précis de lymphocytose au LBA qui permettrait d'orienter vers le diagnostic de PHS chronique. La variabilité des seuils de lymphocytose retrouvée dans la littérature peut s'expliquer par la grande hétérogénéité de populations et de méthodes diagnostiques. Nous avons choisi dans notre étude d'évaluer les patients ayant une lymphocytose $\geq 40\%$ en nous reposant essentiellement sur les résultats de l'étude de *Morisset et al.* (basée sur la méthode Delphi) et à la lecture des données du travail préalablement effectué dans notre équipe au CHU de Nantes (taux moyen de lymphocytes de $51 \pm 18\%$ chez les patients ayant un profil d'alvéolite immune) (49). Le risque de choisir un seuil plus

bas aurait été de générer un biais de sélection avec une prédominance de patients sans profil cytologique au LBA.

La principale caractéristique clinique marquante de cette cohorte était la proportion de patients immunodéprimés, qui représentait 71% de la population. Ce chiffre est en partie expliqué par l'effet centre. Le CHU de Nantes a une activité importante de transplantation d'organe solide avec 238 greffes réalisées durant l'année 2019 (rein, pancréas, cœur, poumon). Par ailleurs, 185 greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées sur la même année (auto et allogreffe). Une des conséquences directes de ce constat est la répartition des étiologies de PID. La pneumocystose était en effet le diagnostic le plus fréquemment observé dans notre cohorte. La lymphocytose au LBA dans cette pathologie a déjà été évaluée dans la littérature, de même que la polynucléose à neutrophiles qui serait un facteur de mauvais pronostic de la pneumocystose du fait de l'inflammation pulmonaire qu'elle entraîne (62). Ces modifications cellulaires sont expliquées par des interactions complexes du système immunitaire entre les lymphocytes T CD4+, les macrophages alvéolaires, les PNN et les médiateurs solubles (63).

Alors que la pneumocystose a classiquement été décrite chez les patients infectés à VIH, les données actuelles montrent une diminution de cas dans cette population, expliquée par l'arrivée des traitements anti-rétroviraux et la prescription d'une prophylaxie médicamenteuse. A l'inverse, le nombre de cas augmente chez les patients immunodéprimés non-VIH, qui sont devenus la principale cible de cette maladie. Il est important de distinguer ces 2 populations en raison de leur différence de pronostic, démontrée par *Roux et al.* (64). Dans cette cohorte prospective multicentrique de 544 patients, une progression plus rapide était observée chez les patients non-VIH avec une évolution plus fréquente vers une forme grave (reflétée par le degré d'hypoxémie, le recours à la ventilation mécanique, le nombre d'hospitalisation en unité de soins intensifs et d'état de choc). Ceci résultait en une proportion de décès significativement augmentée dans ce groupe de patients (27% chez les patients non-VIH vs 4% chez les patients VIH). Le risque de décès semble également conditionné par la cause d'immunodépression sous-jacente (63). Les patients atteints de cancer ont un pronostic plus sombre par rapport aux patients ayant eu une transplantation d'organe ou suivis pour une connectivite. Ces données

soulignent la nécessité de détecter précocement la pneumocystose chez les patients non-VIH, afin de débiter un traitement adapté le plus rapidement possible. Le profil d'alvéolite immune pourrait donc jouer un rôle clé pour le diagnostic précoce de cette pathologie, notamment dans les situations où les prélèvements respiratoires ne permettent pas de conclure avec certitude (en cas de PCR pneumocystis dans la zone intermédiaire par exemple). Par ailleurs, dans notre étude, seuls 6 patients sur 39 (15%) avaient un traitement prophylactique par cotrimoxazole ou aérosols de pentamidine. Aucun de ces patients n'était infecté par le VIH. La faible proportion de patients prenant une prophylaxie médicamenteuse résulte du fait qu'il existe encore certaines populations immunodéprimées pour lesquelles l'indication de ce traitement n'est pas consensuelle (65–67). Étant donné que les études ont montré une incidence plus élevée et un pronostic plus sombre chez les patients non-VIH, il pourrait être intéressant d'évaluer l'impact d'un élargissement des indications de prophylaxie médicamenteuse à cette population.

Les pneumopathies médicamenteuses sont la deuxième étiologie la plus fréquente dans cette cohorte. Cette proportion élevée est directement en lien avec le terrain d'immunodépression puisque les principaux traitements imputés étaient les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (16 patients), l'évérolimus (2 patients), les inhibiteurs de tyrosine kinase (2 patients), les chimiothérapies (2 patients) et les anti-TNF α (2 patients). Il est important d'être sensibilisé aux effets indésirables, notamment pulmonaires, de ces traitements car certains d'entre eux sont en plein essor. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire sont un des principaux pourvoyeurs de pneumopathie interstitielle avec une incidence globale de 2,7% tous stades confondus, d'après une méta-analyse (68). Cette incidence serait plus élevée en cas de cancer bronchique non à petites cellules et carcinome rénal avancé (4,1% en moyenne pour ces deux types de cancer vs 1,6% dans les études sur les mélanomes, $p = 0,002$) et en cas d'immunothérapie combinée (6,6% en cas de thérapie combinée vs 1,6% en cas de monothérapie, $p < 0,001$). Il est d'autant plus important de rester vigilant à l'apparition de cette pneumopathie immuno-induite car le délai de survenue en moyenne est de 2,3 mois (69). La symptomatologie étant aspécifique, le diagnostic repose principalement sur les données de la TDM et du LBA, associées au contexte oncologique. Les patterns radiologiques les plus souvent

rencontrés sur la TDM thoracique sont la pneumopathie organisée (entre 19 et 65% selon les séries), la PHS (entre 10 et 22%) et la PINS (entre 8 et 15%) (69–72). La mise en évidence d'une lymphocytose alvéolaire dans ce diagnostic a bien été décrite. Dans la cohorte de *Delaunay et al.*, une alvéolite lymphocytaire était retrouvée dans 38% des cas avec une médiane de 34% (69). Par ailleurs, une étude précédente décrivait le profil morphologique des cellules du LBA dans un cas de pneumopathie organisée en mentionnant un aspect « spumeux » des macrophages et une augmentation des lymphocytes à 20-40% (73).

Du fait d'une augmentation constante du nombre de transplantations d'organes solides, tout clinicien pourra être confronté au diagnostic de pneumopathie à l'évérolimus. La pneumopathie médicamenteuse est reconnue comme un effet indésirable de ce traitement avec une incidence estimée à 8 % dans une étude de phase III chez des patients atteints de néoplasie rénale (74). *Mizuno et al.* ont étudié les LBA réalisés chez 4 patients qui présentaient un pattern radiologique de pneumopathie organisée sous évérolimus avec une sévérité de grade 3 (75). Une alvéolite lymphocytaire était présente chez tous ces patients avec un taux très élevé de lymphocytes variant entre 43 et 81%. Il est important de noter que la plupart des études portant sur cette toxicité pulmonaire ont été réalisées chez des patients pris en charge pour un cancer rénal et donc avec des doses d'évérolimus plus élevées en comparaison aux patients greffés d'organe solide, population parmi laquelle certains cas ont tout de même été décrits (76,77). Ces données semblent renforcer l'utilité du LBA dans le cadre de l'exploration d'une PID suspecte d'être associée à une toxicité médicamenteuse, dont le principal objectif reste toutefois d'exclure une atteinte pulmonaire infectieuse.

Les pneumopathies bactériennes, fongiques, et virales surviennent également principalement sur un terrain immunodéprimé dans notre série. De nombreuses études ont évalué l'apport diagnostique du LBA dans les pneumopathies infectieuses, particulièrement chez les patients immunodéprimés étant donné qu'il s'agit d'une complication fréquente et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital. Toutefois, ces études n'évaluent en général que le rendement de l'examen direct et des cultures microbiologiques du LBA et non l'analyse

anatomopathologique du LBA, comme notamment dans la cohorte de 1066 patients immunodéprimés étudiée par *Joos et al.* (23).

Classiquement, il est reconnu que la pneumopathie bactérienne se manifeste par une alvéolite neutrophilique avec un taux de PNN pouvant être très élevé (jusqu'à 80% dans le rapport de cas de *Trisolini et al.*) (78). Néanmoins, une lymphocytose a été décrite par certains auteurs, en particulier chez des patients immunodéprimés. *Von Eiff et al.* ont étudié une cohorte de 100 patients immunodéprimés dont 30 avaient une neutropénie $< 1000/\text{mm}^3$ associée (56). Chez les patients dont le diagnostic de pneumopathie bactérienne a été porté, ils ont observé une élévation des lymphocytes à $24 \pm 23\%$ lorsque les PNN étaient $< 1000/\text{mm}^3$ et encore plus importante à $32 \pm 24\%$ lorsque les PNN étaient $\geq 1000/\text{mm}^3$. Certains auteurs suggèrent que la bactérie responsable de la pneumopathie influence le profil cellulaire du LBA. C'est le cas notamment des travaux de *Koh et al.* qui ont révélé un taux de lymphocytes alvéolaires significativement augmenté dans des cas de pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* (79). *Trisolini et al.* ont quant à eux observé un profil de LBA particulier dans des cas de *Legionella pneumophila* de sérotype 1, associant une neutrophilie marquée et des lymphocytes ayant des caractéristiques blastiques (78). Il n'est cependant pas possible de conclure sur ces études comprenant un faible nombre de patients (14 et 3 patients respectivement).

Les analyses cytologiques du LBA dans la littérature sont encore plus rarement rapportées dans les cas de pneumopathies fongiques. Dans la même série de *Von Eiff et al.*, une lymphocytose à $21 \pm 17\%$ était observée quel que soit le taux de PNN sur le LBA (56). *Baughman et al.* retrouvaient un taux moins élevé à $13 \pm 11\%$ mais avaient constaté une différence du taux de lymphocytes au LBA selon le statut d'immunodépression (lymphocytose s'élevant à 16.4% chez les patients non immunodéprimés vs 12.5% chez les patients immunodéprimés) (80). Les données cytologiques de notre étude sont à interpréter avec précautions et ne doivent pas être généralisées à toutes les pneumopathies bactériennes ou fongiques. Il existe en effet un biais de sélection constitué par le critère d'inclusion de lymphocytose $\geq 40\%$ au LBA et la proportion importante de patients immunodéprimés. Bien qu'il existe quelques séries dans lesquelles la population lymphocytaire était anormalement élevée, la plupart des pneumopathies bactériennes et fongiques se manifestent par des alvéolites à polynucléaires neutrophiles.

Ce groupe de pneumopathie infectieuse (bactérienne et fongique) était le seul qui était significativement associé à une absence de profil cytologique au LBA ($p = 0,03$). Une tendance a également été observée chez les patients présentant une pneumopathie à mycobactérie ($p = 0,12$). L'alvéolite lymphocytaire est en revanche une caractéristique plus fréquemment rencontrée et reconnue dans cette étiologie. *Hoheisel et al.* ont rapporté un taux de lymphocytes à $34 \pm 22\%$ chez 40 patients présentant un diagnostic de tuberculose pulmonaire (81). Il en est de même pour les infections à mycobactérie non tuberculeuse comme rapporté par *Yamazaki et al.* dans une cohorte de 20 patients présentant une pneumopathie à *Mycobacterium avium intracellulare* (lymphocytose au LBA en moyenne à $29 \pm 19\%$) (82). Le pourcentage de lymphocytes semble encore plus élevé dans les formes de tuberculose miliaire comme l'ont décrit *Sharma et al.* (en moyenne à 43%) (83). Cependant, les valeurs de lymphocytose sont hétérogènes selon les séries et seraient peut-être le signe de la variabilité intra-individuelle de la réaction immunitaire à *Mycobacterium tuberculosis* d'après *Ainslie et al.* (84).

Enfin, la lymphocytose alvéolaire est également une caractéristique qui a été décrite dans les pneumopathies virales et notamment lors des grandes épidémies de grippe A H1N1 et de COVID-19 (85,86). *Ishiguro et al.* ont souligné la difficulté qu'il peut exister pour différencier une pneumopathie virale d'autres types de PID (telles que la pneumopathie organisée ou la pneumopathie aiguë à éosinophiles) dans une cohorte de 109 patients (87). Ces 2 groupes d'étiologies se manifestaient par des signes aspécifiques et communs, en particulier sur le plan radiologique (condensations et verre dépoli observés dans les 2 groupes) et sur le plan de l'analyse cytologique du LBA (pas de différence de lymphocytose constatée avec une médiane de 36% dans le groupe des pneumopathies virales et 35% dans le groupe des PID). Tous les dossiers ont été revus en discussion multidisciplinaire, ce qui a permis de mettre en évidence une erreur diagnostique chez 22 patients : tous ces patients avaient initialement été étiquetés « PID » mais ont été reclassés en « pneumopathie virale ». Il faut donc rester vigilant aux erreurs diagnostiques, d'autant plus que le profil de LBA dans notre étude n'était pas un élément discriminant pour les PID d'origine virale ($p = 0,90$).

Dans notre cohorte, une faible proportion de patients immunodéprimés était retrouvée dans le groupe présentant un diagnostic de PHS. Seuls 4 des 15 patients atteints de cette pathologie étaient immunodéprimés : 3 patients étaient suivis pour un cancer évolutif (sans immunothérapie ou chimiothérapie) et 1 patient était sous un traitement anti IL-12/IL-23 pour une maladie de Crohn. Dans ce dernier cas, l'antigène responsable de la PHS n'a pas été identifié mais le patient avait évolué favorablement sous corticoïdes et avec la poursuite du traitement immunosuppresseur.

D'après nos résultats, il semblerait que le profil d'alvéolite immune au LBA présente un intérêt particulier dans cette étiologie puisque la valeur prédictive négative était de 98%. Cela signifie qu'en pratique, un diagnostic de PHS paraît peu probable en l'absence d'alvéolite immune chez des patients présentant une alvéolite lymphocytaire $\geq 40\%$. Bien que l'aspect « spumeux » des macrophages, une des caractéristiques de ce profil, ait déjà été décrit auparavant, en particulier dans des cas de PHS, les modifications morphologiques des cellules alvéolaires n'ont, à notre connaissance, jamais été étudiées comme critère diagnostique en tant que tel. Il semblerait donc qu'à ce jour, notre travail soit le premier à évaluer cette donnée dans la démarche diagnostique d'une PID.

Le principal argument en faveur d'une PHS sur les données du LBA est en général l'importance de la lymphocytose. *Adderley et al.* ont mis en évidence un pourcentage de lymphocytes poolé de 43% avec une différence significative par rapport aux chiffres de FPI et d'autres PID idiopathiques (33). Ce critère a même été intégré dans l'algorithme établi par un panel d'experts pour poser le diagnostic de PHS chronique, ainsi que dans les recommandations internationales de 2020 sur la PHS (12,49).

La PHS constitue un diagnostic difficile à poser étant donné qu'aucun critère clinique, biologique ou radiologique n'est nécessaire ou suffisant. Elle peut également se présenter sous la forme d'un pattern radiologique de PIC, rendant parfois le diagnostic différentiel avec une FPI difficile. Cette distinction diagnostique est pourtant indispensable en raison de la différence de pronostic et de traitements entre ces 2 étiologies. *Morell et al.* ont revu tous les patients entre 2004 et 2008 dont le diagnostic de FPI avait été retenu selon les guidelines internationales de 2000 et qui remplissaient les critères révisés de 2011 (57). Quarante-six patients ont été suivis tous les 4 mois pendant 18 mois et ont rempli un questionnaire sur les expositions

antigéniques à chaque visite. Au total, 43% des patients étiquetés « FPI » ont finalement été reclassés en « PHS chronique ». Par ailleurs, 34% des patients avaient une exposition occulte à des plumes de duvets ou d'oreillers, dont les deux tiers étaient des PHS chroniques. Ceci souligne, entre autres, la nécessité d'un interrogatoire exhaustif sur les facteurs environnementaux et les expositions potentiellement à risque qui permettraient d'orienter le clinicien vers le diagnostic de PHS.

Bien que le LBA soit désormais considéré comme un élément central pour le diagnostic de PHS, il a ses limites d'interprétation. D'une part, il ne permet pas de différencier les patients sensibilisés à un allergène, mais asymptomatiques, des patients atteints d'une véritable PHS (16,38). D'autre part, dans certaines pathologies telles que la PHS et le SDRA, la composition cellulaire du LBA peut évoluer dans le temps (19,20). La PHS aiguë et chronique sont 2 entités distinctes, qui se caractérisent par des présentations cliniques et radiologiques différentes (16). La PHS aiguë est en général plus facile à diagnostiquer du fait d'une symptomatologie bruyante et d'une exposition massive à un antigène souvent rapidement identifiée. A l'inverse, le diagnostic de PHS chronique peut être plus difficile à porter, et peut parfois être établi après plusieurs mois d'exploration diagnostique. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients présentent souvent une évolution clinique insidieuse, une exposition occulte, un pattern radiologique et histologique commun avec d'autres PID chroniques (la FPI notamment). Chez certains de ces patients, le LBA peut même présenter une répartition cellulaire normale. C'est donc pour cette raison qu'un effort a récemment été fait pour développer des critères diagnostiques afin de mieux reconnaître cette entité (16,49,57). Les sociétés savantes américaine, japonaise et sud-américaine ont même publié en 2020 des recommandations. L'objectif était d'aider les cliniciens à mieux identifier la PHS afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. Les critères qui semblent faire l'unanimité chez les experts sont l'identification d'un antigène reconnu, des lésions radiologiques et histologiques typiques. La lymphocytose alvéolaire et les immunoglobulines sériques spécifiques sont également considérées comme des éléments importants.

Cette étude présente plusieurs limites. Le caractère rétrospectif et monocentrique rend les données difficilement généralisables. Certaines des caractéristiques des

patients peuvent être expliquées par le biais de l'effet centre, notamment la proportion de patients immunodéprimés du fait de l'activité de transplantation d'organe solide au CHU de Nantes.

Par ailleurs, les modalités de réalisation du LBA dans notre centre diffèrent légèrement des recommandations internationales (27). Le volume de sérum physiologique instillé lors de la fibroscopie bronchique est plus faible, ce qui pourrait influencer les résultats du LBA, comme le suggèrent *Ziegenhagen et al.* (31). Il semblerait que plus le volume de lavage est important, plus le nombre de PNN et de cellules épithéliales décroît, alors qu'en parallèle, les anomalies cellulaires secondaires à des pathologies interstitielles deviennent plus marquées. Toutefois, *White et al.* ont constaté que le volume de sérum physiologique instillé n'influçait pas de façon significative le compte cellulaire total ou la composition cellulaire (55). De plus, il existe dans notre étude une proportion non négligeable de patients dont le diagnostic final n'a pas été déterminé (14%). Toutefois, ce chiffre est cohérent avec les données de la littérature, qui montrent un taux variable selon les séries : 7% dans la cohorte de *Duchemann et al.*, 21% dans celle de *Chang et al.* (5,51).

Une autre limite est que certains diagnostics ont été posés sans preuve formelle d'une exposition antigénique pour la PHS ou sans identification de germe pour les pneumopathies infectieuses. Bien que l'évolution du patient sous traitement et la discussion en réunion pluridisciplinaire aient permis d'orienter le diagnostic, il peut persister malgré tout un risque d'erreur de classification.

Enfin, il peut exister certains facteurs confondants tels que le tabac, les données de la NFS du fait que certains de nos résultats sont basés sur des analyses univariées.

Au vu des résultats de notre étude, il serait intéressant d'étudier le profil d'alvéolite immune de patients d'autres centres, ce qui permettrait d'avoir une population plus représentative. L'intérêt serait de confirmer si ce profil apporte réellement une valeur diagnostique pour certaines étiologies de PID. Une question qui n'a pas été soulevée dans cette étude est le rapport entre le profil de LBA et le pronostic ou la réponse thérapeutique du diagnostic final retenu. Dans la pneumocystose, l'impact pronostique de la répartition cellulaire du LBA a déjà été étudié par plusieurs auteurs. *Tamai et al.* ont constaté que les patients non-VIH qui présentaient une augmentation des PNN à plus de 31% dans le LBA avaient un risque de mortalité

significativement augmenté par rapport à ceux qui présentaient une neutrophilie plus modérée ($p = 0,001$) (88). La valeur pronostique du LBA dans les autres étiologies est plus débattue. Les données concernant la sarcoïdose sont contradictoires. Certains auteurs considèrent qu'une alvéolite lymphocytaire ou à PNN marquée est indicatrice de mauvais pronostic, alors que d'autres suggèrent qu'une augmentation du ratio CD4+/CD8+ ou des lymphocytes serait prédictive d'une évolution favorable (89,90). *Ziegenhagen et al.* ont considéré que les informations apportées par le taux de lymphocytes et le ratio CD4+/CD8+ dans le LBA ne permettaient pas de prédire la sévérité de la maladie (31). Dans la FPI, une augmentation des PNN et des éosinophiles a été associée à une progression plus rapide de la maladie dans certaines études (36,91). Enfin, pour ce qui est de la PHS, *De Sadeleer et al.* ont constaté qu'un faible taux de lymphocytes ($< 20\%$) dans le LBA et la présence de rayon de miel au scanner étaient associés à une diminution de la survie à 10 ans (hazard ratio de 2,66 et 3,80 respectivement) (92). Il faut toutefois noter qu'il s'agissait d'une étude rétrospective et monocentrique. Des études ultérieures sont donc nécessaires pour préciser l'intérêt pronostique du LBA dans ces différentes étiologies.

5. CONCLUSION

Le profil d'alvéolite immune au LBA semble donc présenter un intérêt diagnostique dans la démarche étiologique des patients présentant une PID et une lymphocytose alvéolaire à plus de 40%. Nous démontrons dans notre étude que ce profil est plus souvent rencontré chez les patients dont le diagnostic de PHS ou de pneumocystose a été retenu, alors que l'absence de profil cytologique au LBA est plus fréquente en cas de pneumopathie bactérienne ou fongique. L'alvéolite immune présente notamment une valeur prédictive négative très intéressante pour la pneumocystose et la PHS (90 et 98% respectivement) lorsqu'il existe une alvéolite lymphocytaire $\geq 40\%$. En l'absence de ce profil au LBA, ces deux diagnostics sont donc très peu probables. Il n'y a en revanche pas de caractéristique clinique, biologique ou radiologique qui soit prédictive de ce profil alvéolaire. Ces données semblent donc soutenir que le LBA peut permettre d'orienter le clinicien face à une PID, qui reste un véritable challenge diagnostique malgré l'avènement de nouvelles techniques telles que le scanner thoracique à haute résolution et les cryobiopsies pulmonaires. En effet, les PID présentent souvent des caractéristiques communes rendant la différenciation entre les étiologies parfois complexe, d'où l'intérêt d'étudier l'apport de nouveaux outils diagnostiques.

L'alvéolite immune, caractérisée par une lymphocytose intense associée à des lymphocytes activés et à une modification de la morphologie des macrophages, n'a jamais été évaluée en tant que critère diagnostique auparavant. De manière plus générale, il en est de même, à notre connaissance, pour l'analyse morphologique des cellules du LBA chez des patients présentant une PID. Des modifications des macrophages ont été décrites dans certaines étiologies, sans que le rendement diagnostique ait été évalué. Les résultats de notre étude suggèrent que l'alvéolite immune pourrait constituer un nouveau critère dans la démarche diagnostique face à une PID. Ceci renforce la place du LBA qui reste encore débattue à l'heure actuelle, même s'il a été intégré dans les recommandations récentes sur la FPI et la PHS. Au-delà de l'intérêt diagnostique dans les PID, cet examen conserve un rôle important dans le domaine de la recherche. Il permet effectivement de continuer à mieux

préciser les processus physiopathologiques des différentes étiologies et de rechercher de nouveaux biomarqueurs. Certaines équipes cherchent même à identifier des marqueurs pronostiques à partir des analyses du LBA.

Notre étude ayant été réalisée au CHU de Nantes et dans une population principalement constituée de patients immunodéprimés, il serait intéressant d'étendre l'étude de ce profil cytologique de LBA à une population plus générale. Cela impliquerait de mettre en place une évaluation morphologique cellulaire systématique du LBA, en plus de l'analyse quantitative effectuée de manière habituelle dans les autres centres, face à une PID. Cela impliquerait de déployer les ressources matérielles et humaines nécessaires, et de former les médecins anatomopathologistes à l'identification de ce profil.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
3. 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.* 2018;198(5):e44-68.
4. Kreuter M, Herth FJF, Wacker M, Leidl R, Hellmann A, Pfeifer M, et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry—The EXCITING-ILD Registry. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-9.
5. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602419.
6. Jenkins PF. *Maîtriser la radiographie du thorax: guide pratique.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. 80-97 p.
7. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.
8. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(S10):S996-1010.
9. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial Biopsy for Sarcoidosis. *Chest.* 2001;120(1):109-14.
10. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and

Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1828-38.

11. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration.* 2016;91(3):215-27.

12. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-69.

13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.

14. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir.* 2013;30(10):879-902.

15. Cottin V, Loire R, Chalabreysse L, Thivolet F, Cordier JF. [Nonspecific interstitial pneumonitis: a new anatomoclinical entity among idiopathic diffuse interstitial pneumonias]. *Rev Mal Respir.* 2001;18(1):25-33.

16. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):65.

17. Cantrell ET, Warr GA, Busbee DL, Martin RR. Induction of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase in Human Pulmonary Alveolar Macrophages by Cigarette Smoking. *J Clin Invest.* 1973;52(8):1881-4.

18. Sagan C, Bégueret H. Cas pratiques : du lavage broncho-alvéolaire à la biopsie pulmonaire. *Ann Pathol.* 2009;29(5):S103-4.

19. Israël-Biet D, Danel C. Apport du lavage bronchoalvéolaire dans le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses. *Ann Pathol.* 2009;29(5):S98-102.

20. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various

lung diseases. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):4991-5019.

21. Meyer K. Bronchoalveolar Lavage as a Diagnostic Tool. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(5):546-60.
22. Brownback K, Simpson S. Association of bronchoalveolar lavage yield with chest computed tomography findings and symptoms in immunocompromised patients. *Ann Thorac Med.* 2013;8(3):153-9.
23. Joos L, Chhajed PN, Wallner J, Battegay M, Steiger J, Gratwohl A, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med.* 2007;101(1):93-7.
24. Slebos D-J, Postma DS, Koëter GH, van der Bij W, Boezen M, Kauffman HF. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics in acute and chronic lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(5):532-40.
25. Parrot A, Voiriot G, Canellas A, Gibelin A, Nacacche J-M, Cadranel J, et al. Hémorragies intra-alvéolaires. *Médecine Intensive Réanimation.* 2018;27(4):331-43.
26. Drent M, Wagenaar SS, Mulder PHG, Van Velzen-Blad H, Diamant M, Van den Bosch JMM. Bronchoalveolar Lavage Fluid Profiles in Sarcoidosis, Tuberculosis, and Non-Hodgkin's and Hodgkin's Disease. *Chest.* 1994;105(2):514-9.
27. 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(9):1004-14.
28. Febvre M, Trosini-Desert V, Atassi K, Hermant C, Colchen A, Raspaud C, et al. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007. *Rev Mal Respir.* 2007;24(10):1363-92.
29. Collège Français des Pathologistes. Pneumopathie interstitielle diffuse [Internet]. 2013 [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_45/site/html/2.html#2
30. Lee W, Chung WS, Hong K-S, Huh J. Clinical Usefulness of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis and Lymphocyte Subsets in Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Ann Lab Med.* 2015;35(2):220-5.
31. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2003;21(3):407-13.

32. M. Caillaud D, M. Vergnon J, Madroszyk A, M. Melloni B, Murriss M, C. Dalphin J. Bronchoalveolar Lavage in Hypersensitivity Pneumonitis: A Series of 139 Patients. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2012;11(1):15-9.
33. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000206.
34. Heron M, Grutters JC, ten Dam-Molenkamp KM, Hijdra D, van Heugten-Roeling A, Claessen AME, et al. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung: BAL cell pattern in healthy subjects. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):523-31.
35. Domagała-Kulawik J. BAL in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases: Review of literature and analysis of our experience. Michael CW, éditeur. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(12):909-15.
36. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J*. 2011;38(4):761-9.
37. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):25-35.
38. Cordeiro C, Jones J, Alfaro T, Ferreira A. Bronchoalveolar Lavage in Occupational Lung Diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(5):504-13.
39. Bonella F, Costabel U. The perpetual enigma of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: is it of diagnostic value? *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001534.
40. Klech H, Hutter C. Side-effects and safety of BAL. *Eur Respir J*. 1990;3(8):939-40, 961-9.
41. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-75.
42. Amundson WH, Racila E, Allen T, Dincer HE, Tomic R, Bhargava M, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after procedures. *Respir Med*. 2019;150:30-7.
43. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar Lavage as a Possible Cause of Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Tohoku J Exp Med*. 1994;174(4):379-86.

44. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Wakai K, Kimura T, Kataoka K, et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med.* 2012;106(3):436-42.
45. Molyneaux PL, Smith JJ, Saunders P, Chua F, Wells AU, Renzoni EA, et al. BAL Is Safe and Well Tolerated in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Analysis of the PROFILE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):136-9.
46. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(5 Pt 2):169-202.
47. Costabel U, Guzman J. Effect of smoking on bronchoalveolar lavage constituents. *Eur Respir J.* 1992;5(7):776-9.
48. Dorfmueller P, Ghigna M-R, Thomas de Montpréville V. Lavage bronchioloalvéolaire. *EMC - Pneumol.* 2011;8(4):1-12.
49. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(8):1036-44.
50. Welker L. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2004;24(6):1000-6.
51. Chang S-L, Tsai H-C, Lin F-C, Chao H-S, Chou C-W, Chang S-C. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung diseases: a pilot study. *J Thorac Dis.* 2020;12(6):3125-34.
52. Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease: Bronchoscopy, ILD and respiratory failure. *Respirology.* 2017;22(2):352-9.
53. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):38.
54. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4226.
55. White DA, Gellene RA, Gupta S, Cunningham-Rundles C, Stover DE. Pulmonary Cell Populations in the Immunosuppressed Patient. *Chest.*

1985;88(3):352-9.

56. Von Eiff M, Schlingheider O, Schulze F, Zühlendorf M, van de Loo J. Differential cell count and lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage during pneumonia with and without peripheral neutropenia. *Lung*. 1995;173(1):25-33.
57. Morell F, Villar A, Montero M-Á, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-94.
58. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):1043-7.
59. Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar Lavage in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(5):486-95.
60. Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, Chua A, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1455-67.
61. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, Karampitsakos T, Ntasiou M, Katsaras M, et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1901144.
62. Lee JY, Park HJ, Kim YK, Yu S, Chong YP, Kim S-H, et al. Cellular Profiles of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Their Prognostic Significance for Non-HIV-Infected Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1310-6.
63. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487-98.
64. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1490-7.
65. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation*. 2010;19(4):327-38.
66. Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, Pourcher V, Saadoun D. Risk Factors and Prevention of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Autoimmune and

Inflammatory Diseases. *Chest*. 2020;158(6):2323-32.

67. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cité 2 août 2021];(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3>
68. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-16.
69. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounaut V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700050.
70. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing Pneumonia as a Side Effect of Ipilimumab Treatment of Melanoma. *Chest*. 2013;143(3):858-61.
71. Leroy V, Templier C, Faivre J-B, Scherpereel A, Fournier C, Mortier L, et al. Pembrolizumab-induced pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2017;3(2):00081-2016.
72. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190012.
73. Fragkou P, Souli M, Theochari M, Kontopoulou C, Loukides S, Koumariou A. A Case of Organizing Pneumonia (OP) Associated with Pembrolizumab. *Drug Target Insights*. 2016;10:DTI-S31565.
74. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-56.
75. Mizuno R, Asano K, Mikami S, Nagata H, Kaneko G, Oya M. Patterns of Interstitial Lung Disease During Everolimus Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):442-6.
76. Expósito V, González-Vilchez F, Llano-Cardenal M, García-Camarero T, Fernández-Valls M, Ruano J, et al. Everolimus-related Pulmonary Toxicity in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(7):797-800.
77. Baas MC, Struijk GH, Moes D-JAR, de Fijter JW, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients.

Transpl Int. 2014;27(5):428-36.

78. Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, Procaccio L, Candoli P, Alifano M, et al. Bronchoalveolar lavage findings in severe community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup. *Respir Med*. 2004;98(12):1222-6.

79. Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of Interleukin-2, Interferon- γ , and Interleukin-4 in Bronchoalveolar Lavage Fluid From Patients With *Mycoplasma Pneumoniae*: Implication of Tendency Toward Increased Immunoglobulin E Production. *PEDIATRICS*. 2001;107(3):e39-e39.

80. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with Bronchoalveolar Lavage in Tuberculosis and Fungal Infections. *Chest*. 1991;99(1):92-7.

81. Hoheisel GB, Tabak L, Teschler H, Erkan F, Kroegel C, Costabel U. Bronchoalveolar lavage cytology and immunocytology in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):460-3.

82. Yamazaki Y, Kubo K, Sekiguchi M, Honda T. Analysis of BAL fluid in *M. avium-intracellulare* infection in individuals without predisposing lung disease. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1227-31.

83. Sharma SK, Pande JN, Verma K. Bronchoalveolar lavage (BAL) in miliary tuberculosis. *Tubercle*. 1988;69(3):175-8.

84. Ainslie GM, Solomon JA, Bateman ED. Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. *Thorax*. 1992;47(7):513-8.

85. Faverio P, Aliberti S, Ezekiel C, Messinesi G, Brenna A, Pesci A. Influenza A/H1N1 Severe Pneumonia: Novel Morphocytological Findings in Bronchoalveolar Lavage. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:1-4.

86. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):842-4.

87. Ishiguro T, Kobayashi Y, Uozumi R, Takata N, Takaku Y, Kagiya N, et al. Viral Pneumonia Requiring Differentiation from Acute and Progressive Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Intern Med*. 2019;58(24):3509-19.

88. Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al.

Prognostic Value of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Non-HIV Pneumocystis Pneumonia. *Intern Med.* 2014;53(11):1113-7.

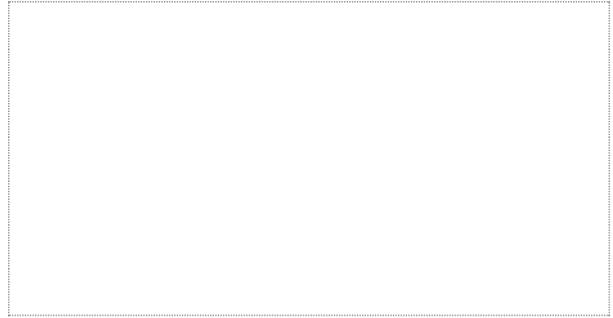
89. Foley NM, Coral AP, Tung K, Hudspith BN, James DG, Johnson NM. Bronchoalveolar lavage cell counts as a predictor of short term outcome in pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 1989;44(9):732-8.

90. Verstraeten A, Demedts M, Verxvilghen J, Eeckhout A van den, Mariën G, Lacquet LM, et al. Predictive Value of Bronchoalveolar Lavage in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 1990;98(3):560-7.

91. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment: International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2):646-64.

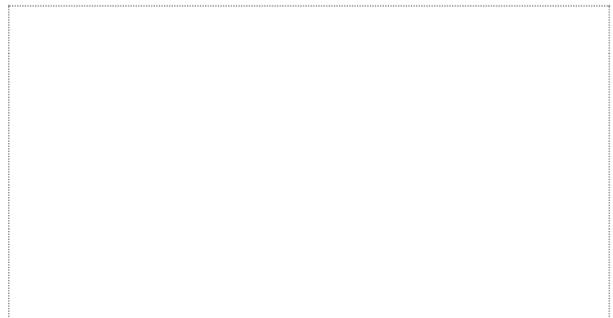
92. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901983.

Vu, le Président du Jury,



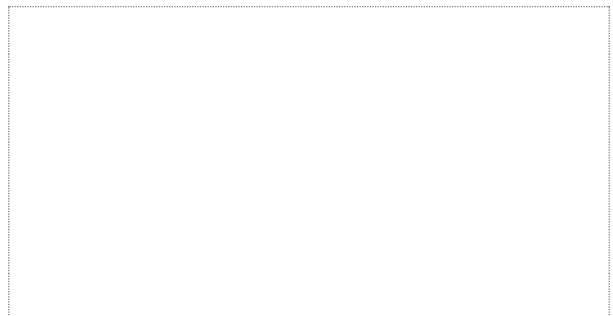
Professeur François-Xavier BLANC

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Stéphanie DIROU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DEUDON

PRENOM : Marie

Titre de Thèse :

**Alvéolite lymphocytaire de plus de 40% dans les pneumopathies infiltrantes
diffuses : apport du profil d'alvéolite immune**

RESUME (10 lignes)

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un outil dont l'apport diagnostique dans les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) est parfois débattu. L'alvéolite immune est un profil cytologique caractérisé entre autres par une lymphocytose et une modification des macrophages. Dans cette étude observationnelle rétrospective, 189 patients présentant une PID et une lymphocytose au LBA \geq 40% ont été inclus. La majorité des patients présentait une immunodépression (71%). L'alvéolite immune était plus fréquemment retrouvée en cas de pneumocystose ou de pneumopathie d'hypersensibilité et était caractérisée par une bonne valeur prédictive négative (90 et 98% respectivement). L'absence de profil cytologique était plus fréquente dans les pneumopathies bactériennes ou fongiques. Notre étude met en évidence l'intérêt diagnostique de l'alvéolite immune dans la démarche étiologique des PID.

MOTS-CLES

Pneumopathie infiltrante diffuse, Lavage broncho-alvéolaire, Alvéolite immune