

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

en Pneumologie

par

Antoine MOUI

Né le 25/11/1991 à Strasbourg

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2020

**Apport diagnostique de l'alvéolite immune dans les pneumopathies
infiltrantes diffuses : à propos d'une cohorte rétrospective de 249
patients au CHU de Nantes.**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Dr Stéphanie DIROU

Abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaires
ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ATS : American Thoracic Society
CCP : Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
CEPRO : Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle,
organisme de la Société Française de Pneumologie
CMEI : Conseiller Médical en Environnement Intérieur
CVF : Capacité Vitale Forcée
DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable
DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DRCI : Délégation à la recherche clinique et à l'innovation
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENA : Anti-antigènes nucléaires solubles
ERS : European Respiratory Society
ETT : Échographie cardiaque trans-thoracique
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique
GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte
HIA : Hémorragie Intra-Alvéolaire
HL : Histiocytose Langerhansienne
LAM : Lymphangioléiomyomatose
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
NA : Non applicable
PAP : Protéinose Alvéolaire Pulmonaire
PCR : Amplification en chaine par polymérisation
PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité
PIA : Pneumopathie Interstitielle Aigue
PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune
PID : Pneumopathie Infiltrante Diffuse
PIDI : Pneumopathie Infiltrante Diffuse Idiopathique
PIL : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

POC : Pneumopathie Organisée Cryptogénique

Table des matières

I. Introduction	6
A. Difficultés du diagnostic étiologique des pneumopathies infiltrantes diffuses.....	6
1) Classification des PID	6
2) Démarche diagnostique	9
a. Clinique	9
b. Biologie	10
c. Imagerie	11
d. Anatomopathologie	15
3) Enjeux du diagnostic.....	17
B. Les principes du lavage broncho-alvéolaire	20
1) Techniques de réalisation.....	20
2) Différentes analyses du LBA	22
3) Résultats normaux.....	24
C. Apports au diagnostic du LBA et des profils anatomopathologiques	26
1) Profils anatomopathologiques	26
a. Différentes alvéolites inflammatoires	26
b. Alvéolite lymphocytaire	26
c. Alvéolite neutrophilique	28
d. Alvéolite éosinophilique	29
2) Apport diagnostique du LBA.....	29
a. Orientation diagnostique.....	29
b. Confirmation diagnostique	30
3) Le profil méconnu de l'alvéolite immune.....	33
D. Hypothèse et objectifs de l'étude	36
II. Matériels et méthodes	37
A. Schéma de l'étude	37
B. Patients	37
C. Définitions des critères d'inclusion	37
1) Diagnostic de pneumopathie infiltrante diffuse.....	37
2) Profil d'alvéolite immune	38
D. Recueil des données	38
1) Échantillon de patients analysé	38
2) Données recueillies.....	39
a. Données cliniques.....	39
b. Données radiologiques	39
c. Données biologiques	39
d. Données de la fibroscopie bronchique	39
e. Diagnostic retenu.....	40

E.	Description de la technique du LBA.....	41
F.	Critères de jugements	41
1)	Critère de jugement principal.....	41
2)	Critères de jugement secondaires	41
G.	Éthique	42
H.	Analyses statistiques	42
III.	Résultats	45
A.	Patients et caractéristiques de la population	45
1)	Diagramme de flux	45
2)	Caractéristiques globales des patients	46
3)	Répartition annuelle	49
B.	Diagnostic étiologique	50
1)	Population globale.....	50
2)	Sous populations	53
a.	Immunodéprimés	53
b.	Corticothérapie	53
c.	Immunothérapie.....	54
d.	Transplantation pulmonaire	54
C.	Facteurs associés avec le diagnostic étiologique	55
D.	Modèle de prédiction du diagnostic étiologique	59
1)	Variables prédictives	59
2)	Paramètres de performance du modèle Random Forest	60
3)	Apports du modèle Random Forest	63
IV.	Discussion.....	65
V.	Conclusion	75
VI.	Bibliographie	77
VII.	Annexes.....	86
VIII.	Résumé	93

I. Introduction

A. Difficultés du diagnostic étiologique des pneumopathies infiltrantes diffuses

1) Classification des PID

Le terme de pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) remplace parfois celui de pneumopathies interstitielles diffuses pour désigner un ensemble de pathologies respiratoires ayant comme point commun une présentation radiologique avec un syndrome interstitiel. Elles partagent comme caractéristique une altération de l'interstitium pulmonaire. Cependant, un syndrome alvéolaire accompagne souvent le syndrome interstitiel sans pour toutefois exclure le diagnostic de PID. D'un point de vue anatomopathologique, ces pneumopathies sont toujours causées par des infiltrats cellulaires ou fibreux. Le caractère infiltrant caractérise donc peut être mieux ce groupe de maladies. Le diagnostic de PID est assez aisé et se pose sur l'imagerie thoracique. La radiographie thoracique standard suffit pour identifier les syndromes interstitiels importants, mais la sensibilité est renforcée par la tomodensitométrie thoracique avec la visualisation d'au moins une des 5 lésions élémentaires : le nodule, les réticulations, l'épaississement péri-bronchovasculaire, les hyperdensités (verre dépoli) et le rayon de miel.

A contrario, la démarche étiologique est beaucoup plus complexe. Les différentes étiologies de PID sont très hétérogènes et une classification a été proposée pour les regrouper. La première classification multidisciplinaire internationale de 2002 réalisée conjointement par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS), avait pour but de mieux définir les pneumopathies interstitielles idiopathiques (1). Elle fut révisée en 2013 pour aboutir à l'identification de quatre groupes de pneumopathies infiltrantes diffuses : les PID de cause connue, les PID idiopathiques (PIDI), les granulomatoses et les formes particulières de PID ([Figure 1](#)) (2). Les PID de cause connue regroupent les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) liées à l'inhalation d'un antigène organique, les pneumopathies médicamenteuses, les pneumoconioses induites par l'inhalation d'un agent minéral (amiante ou silice) et les pneumopathies liées aux connectivites (Dermato/Polymyosite, Polyarthrite rhumatoïde, Lupus, Sclérodermie, syndrome de

Gougerot-Sjögren, Connectivite mixte) ou aux vascularites. Les PID sont représentées essentiellement par la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) mais comprennent également les Pneumopathies Interstitielles Non Spécifiques (PINS), les pneumopathies desquamatives et les bronchiolites respiratoires avec pneumopathies interstitielles liées au tabac, les Pneumopathies Organisées Cryptogéniques (POC), les Pneumopathies Interstitielles Aigues (PIA), les Pneumopathies Interstitielles Lymphocytaires (PIL) et la Fibroélastose Pleuroparenchymateuse. Les granulomatoses comprennent la sarcoïdose mais également le déficit immunitaire commun variable (DICV). Les PID particulières regroupent la lymphangioléiomyomatose (LAM), l'Histiocytose Langerhansienne (HL), les pneumopathies à éosinophiles et la protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP).

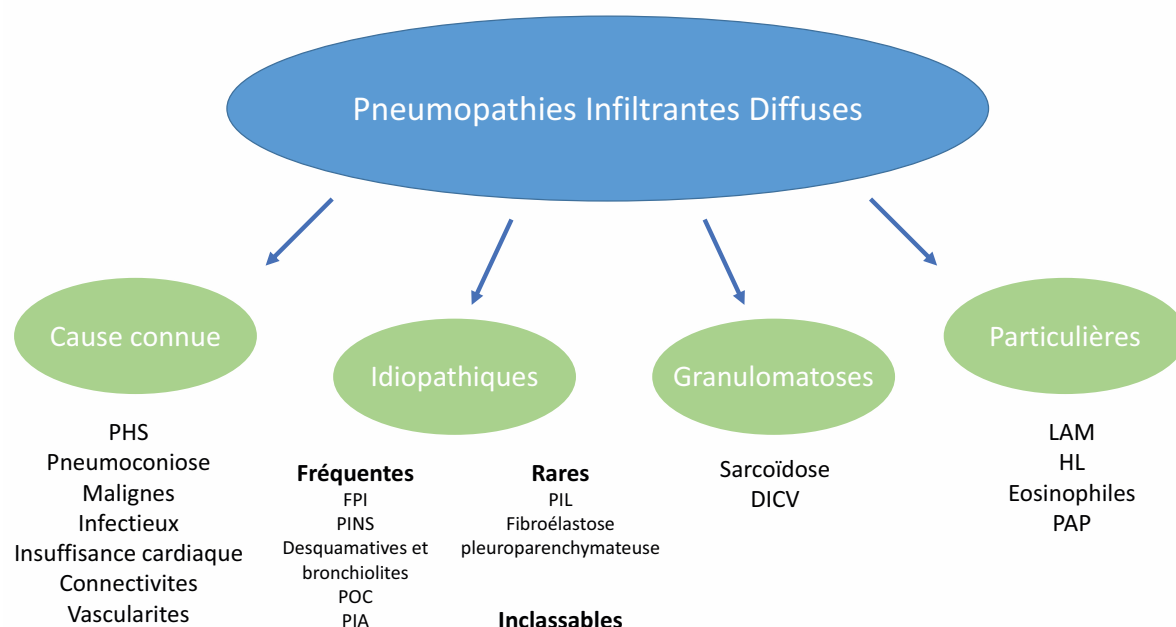


Figure 1 : Classification des Pneumopathies Infiltrantes Diffuses.

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

Les apports principaux de la classification de 2013 étaient la confirmation des PINS comme entité clinique, et la distinction des PIDI fréquentes, rares et inclassables. La complexité de ces classifications ont néanmoins permis de faciliter la prise en charge diagnostique des patients atteints de PID, notamment en insistant sur l'intérêt des réunions de discussion multidisciplinaire. Elles permettent le partage des connaissances entre les cliniciens, les radiologues et les anatomopathologistes pour aboutir au diagnostic le plus juste.

Peu d'études épidémiologiques existent sur les PID. Les diagnostics les plus fréquents dans une cohorte de plus de 1000 patients en France étaient la sarcoïdose (42,6%), les PID associées aux connectivites (16%), la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (11,6%) et les pneumoconiose (5,0%) (3).

Parmi les PID de cause connue, nous pouvons également inclure trois étiologies dont l'identification est souvent plus aisée ([Figure 1](#)). En effet, elles s'inscrivent dans des contextes cliniques facilitant la démarche diagnostique. Les PID associées à une prolifération tumorale sont essentiellement liées à la lymphangite carcinomateuse (4), mais peuvent plus rarement conclure au diagnostic d'adénocarcinome lépidique ou de lymphome pulmonaire primitif. L'insuffisance cardiaque gauche est également une cause très fréquente de pneumopathie interstitielle mais demeure facilement identifiable par le contexte clinico-biologique et son caractère aigu. Enfin, de nombreux agents infectieux peuvent provoquer un syndrome interstitiel radiographique ([Tableau 1](#)). On retrouve aussi bien des pneumopathies virales, bactériennes ou fongiques. Ces infections surviennent souvent chez des hôtes immunodéprimés et l'atteinte pulmonaire est d'ailleurs la première atteinte infectieuse chez ces patients (5). *Pneumocystis jiroveci*, anciennement appelé *Pneumocystis carinii*, est l'agent pathogène fongique le plus fréquent chez les patients immunodéprimés, notamment chez les transplantés d'organes solides qui ne bénéficient pas d'une prophylaxie efficace (6,7).

PID Infectieuses			
Virus	Bactéries	Mycobactéries	Champignons
VRS	Mycoplasme	<i>Mycobacterium</i>	<i>Pneumocystis</i>
Adénovirus	Chlamydia	<i>Tuberculosis</i>	<i>jiroveci</i>
Grippe	Légionelle	Mycobactérie	Aspergillose
Herpès virus (HSV, VZV, CMV, EBV)	Nocardiose	atypique	
VIH	Actinomycose		

[Tableau 1](#) : Différentes étiologies des principales PID infectieuses.

Les pneumopathies infiltrantes diffuses regroupent donc un grand nombre d'étiologies, parfois difficilement identifiables. La bonne connaissance des dernières classifications est une aide cruciale à la prise en charge des patients mais une démarche diagnostique étayée est également nécessaire.

2) Démarche diagnostique

L'enjeu dans un premier temps va être de préciser le caractère idiopathique ou non de la pneumopathie interstitielle. Ainsi, la recherche d'une PID de cause connue est primordiale. Pour ce faire, la collection de données cliniques, biologiques, radiologiques et éventuellement anatomopathologiques doit être réalisée rigoureusement. Ce processus peut parfois s'avérer long et difficile.

a. Clinique

Il conviendra tout d'abord de préciser le délai d'apparition de la PID pour différencier les PID aiguës et chroniques. Par exemple, les pneumopathies infectieuses ont le plus souvent une présentation aiguë alors que les pneumopathies fibrosantes sont caractérisées par une chronicité des symptômes (supérieure à 3 mois). L'interrogatoire est essentiel pour la recherche d'éléments en faveur d'une cause connue de la PID : d'antécédents, notamment néoplasiques ou cardiaques, de prises médicamenteuses, d'expositions particulières à des aérocontaminants. Les PHS se recherchent à travers la mise en évidence d'une exposition à un antigène répété, dont les plus fréquents sont des espèces thermophiles d'actinomycètes, des champignons et des protéines d'oiseaux (8). Cette exposition peut être professionnelle ou environnementale. Les prises médicamenteuses récentes ou anciennes sont à relever pour ne pas méconnaître une pneumopathie médicamenteuse. L'amiodarone, le méthotrexate et la bléomycine font partie des agents responsables les plus fréquents (9). D'autres éléments pouvant aider à orienter le diagnostic d'une PID de cause inconnue sont à rechercher comme l'âge et le sexe. Par exemple, la FPI est beaucoup plus fréquente chez l'homme âgé de plus de 50 ans et sa survenue avant cet âge doit faire suspecter d'autres diagnostics comme une connectivite ou une fibrose familiale (10). Il en est de même pour le tabagisme qui est un facteur de risque de la FPI (11), et qui peut être responsable de PID spécifiques (pneumopathie desquamative, bronchiolite respiratoire avec PID).

A l'examen physique, l'auscultation pulmonaire est souvent anormale mais aspécifique. Les crépitants velcro sont souvent présents chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique mais également dans d'autres PID fibrosantes, telles que l'asbestose et les PINS. Cependant, ils sont minimes voire absents dans la sarcoïdose puisque cette pneumopathie affecte préférentiellement les zones pulmonaires centrales (12). Il en est de même pour l'hippocratisme digital qui est fréquent dans certaines PID (FPI, asbestose) et plus rare dans d'autres (sarcoïdose, PHS) (13). Pour terminer, des manifestations extra pulmonaires peuvent orienter vers une maladie systémique telle qu'une connectivite ou la sarcoïdose. C'est le cas parmi d'autres d'un syndrome sec, d'une altération de l'état général, des arthralgies, d'une dermite, d'une photosensibilité, d'un syndrome de Raynaud ou encore d'une faiblesse musculaire proximale (14).

b. Biologie

La biologie est à mettre en relation avec l'évaluation clinique. Les tests de routine devant une PID comprennent généralement un ionogramme sanguin, une numération de la formule sanguine, une fonction hépatique et rénale pour rechercher d'éventuelles atteintes d'une maladie systémique ou une cirrhose évoluant dans le cadre d'une téloméropathie (forme familiale de FPI associant fibrose pulmonaire, cirrhose et anémie) (15). S'additionnent des tests sérologiques pour ne pas méconnaître une connectivite subclinique avec des anticorps anti-nucléaires (AAN), le facteur rhumatoïde et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) (16). Des tests supplémentaires pour les anticorps anti-ADN double brin, anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) (SSA, SSB, Sm, Rnp, Scl 70, centromère B), les anticorps de myosite (anti-t-RNA synthétases) avec la créatine kinase et les anticorps anti-cytoplasmique des neutrophiles (ANCA) ont été recommandés uniquement dans des cas sélectionnés ([Tableau 2](#)) (17,18). Le dépistage d'une maladie auto-immune systémique est d'autant plus important que la PID peut précéder l'apparition d'une myosite chez environ 70% des patients atteints du syndrome des anti-synthétases (19). L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peut être dosée à la recherche d'arguments pour une sarcoïdose mais certains ne la recommandent pas systématiquement du fait de sa faible sensibilité et spécificité (20). L'électrophorèse des protéines sériques et le dosage des immunoglobulines éliminent un DICV. La sérologie VIH est à réaliser pour rechercher une immunodépression. Un dosage de

NT-proBNP pourra compléter le bilan notamment en cas de suspicion d'une participation cardiaque à la PID.

Devant une suspicion de PHS, la recherche de l'antigène responsable est primordiale mais l'intérêt des tests sérologiques par anticorps immunoglobuline G (précipitines sériques) est controversée dans la littérature. La sensibilité et la spécificité semblent varier selon l'antigène, la durée et la fréquence d'exposition, le tabagisme et le stade de la maladie. Ces tests sont à considérer principalement comme une preuve d'exposition, car des résultats positifs sont observés chez des individus exposés asymptomatiques et des résultats négatifs ne peuvent pas être utilisés pour exclure une PHS (21,22).

Auto-anticorps	Maladies associées
Anti-Ro (SSA)	Lupus, Gougerot-Sjögren
Anti-La (SSB)	Gougerot-Sjögren
Anti-Sm	Lupus
Anti-RNP	Lupus, Connectivite mixte
Anti-Scl 70	Sclérodémie systémique cutanée diffuse
Anti-synthétases (Jo1, PL7, PL12)	Polymyosite
Anti-Mi2	Dermatomyosite
Anti-centromères	Sclérodémie systémique cutanée limitée
Anti-ADN natif double brin	Lupus
Anti-CCP	Polyarthrite rhumatoïde
Facteur rhumatoïde	
c-ANCA	Polyangéite microscopique
p-ANCA	Granulomatose avec polyangéite

Tableau 2 : Principaux auto-anticorps et maladies associées à rechercher en fonction du contexte clinique devant une PID. Adapté d'après l'étude de *Stevenson et al.* (23)

c. Imagerie

L'imagerie thoracique fait partie intégrante de la démarche diagnostique d'une PID. Son intérêt se retrouve principalement dans la mise en évidence de différents patterns radiologiques aidant à la classification de la PID. Sur la radiographie standard

on distingue le syndrome réticulaire, nodulaire (le plus souvent en association avec des réticulations) ou l'association d'un syndrome alvéolaire avec le syndrome interstitiel ([Figure 2](#)).

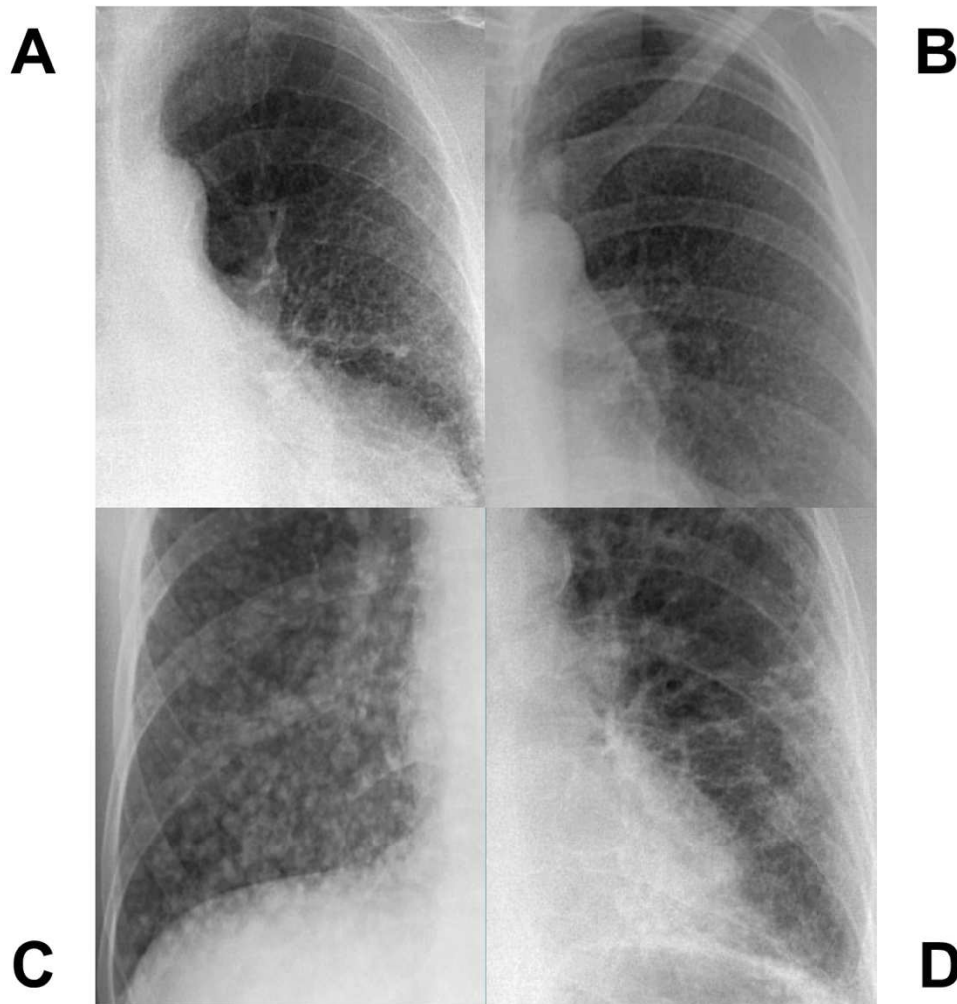


Figure 2 : Différents profils radiologiques à la radiographie thoracique standard d'une PID. Réalisée à partir des images de la Fleischner Society (24). **(A)** Syndrome réticulaire. **(B)** Miliaire. **(C)** Syndrome nodulaire. **(D)** Syndrome réticulo-nodulaire.

Un syndrome nodulaire prédominant se retrouve par exemple dans la sarcoïdose, la silicose, la tuberculose miliaire, une infection fongique, ou encore dans l'histiocytose langerhansienne (25). Un syndrome réticulaire se retrouve dans la FPI, l'asbestose et la pneumopathie d'hypersensibilité chronique. Néanmoins ces anomalies peuvent parfois n'être visibles qu'à un stade avancé de la maladie. La comparaison avec des radiographies antérieures chez un patient suspect d'être porteur d'une PID peut aider à valider la présence d'anomalies interstitielles. Ainsi, la

réalisation d'une tomодensitométrie thoracique pourra être proposée même devant une radiographie thoracique standard normale si l'existence d'une PID est suspectée, en particulier devant une auscultation pathologique avec des crépitaпts secs. La radiographie bien que réalisée en routine, possède un intérêt limité pour le diagnostic étiologique et nécessitera une caractérisation plus fine des lésions élémentaires par une tomодensitométrie thoracique.

La tomодensitométrie thoracique de haute résolution en coupe fines (< 2mm) est recommandée systématiquement pour le diagnostic étiologique des PID par les sociétés savantes de radiologie et de pneumologie (26,27). Cet examen a pour intérêt de confirmer le diagnostic de PID, de préciser le pattern (ou profil) radiologique qui permettra d'orienter vers une étiologie particulière, ou de restreindre les hypothèses diagnostiques, de rechercher des complications (pneumothorax pour les PID kystiques) et éventuellement d'orienter les prélèvements anatomopathologiques. L'analyse sémiologique va permettre d'identifier différents patterns radiologiques. Ceci s'effectue en prenant en compte les lésions élémentaires prédominantes (nodule, réticulations, épaississement péri-bronchovasculaire, verre dépoli et le rayon de miel) et leur répartition topographique (basale, centrolobulaire ou encore péri-lymphatique). Par exemple, le pattern radiologique typique d'une PHS aigue inclut un syndrome micronodulaire centrolobulaire diffus, des hyperdensités en verre dépoli et une atténuation en mosaïque (parfois accompagné d'une zone de piégeage), principalement dans les lobes moyens et supérieurs ([Figure 3](#)) (21,28).

Un autre pattern radiologique intéressant est celui de la Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC). Il associe des réticulations, des bronchiectasies de traction et du rayon de miel dans une distribution à prédominance sub-pleurale et basale ([Figure 4](#)) (26,27). Lorsque toutes ces caractéristiques sont présentes, et ce sans autre lésion élémentaire prédominante, on évoque le pattern de « PIC certaine » permettant de poser le diagnostic de Fibrose Pulmonaire Idiopathique, en l'absence d'exposition toxique ou d'arguments pour une connectivite notamment. Ce pattern n'est cependant pas exclusif à la FPI puisqu'il est également observé dans les pneumopathies d'hypersensibilité chroniques et l'asbestose. Les connectivites, telles que la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie ont plus souvent un pattern de PINS associant des réticulations intra-lobulaires prédominantes aux bases, des bronchiectasies par traction mais avec des lésions en verre dépoli prédominantes.

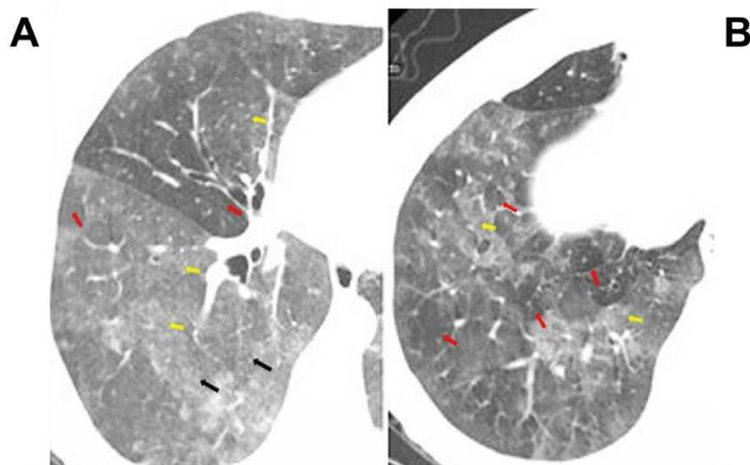


Figure 3 : Tomodensitométrie à haute résolution d'une PHS aigue (21).

(A, B) PHS aigue et subaigüe. Opacités en verre dépoli liées à des alvéolites (flèches jaunes), micronodules centrolobulaires (flèches noires), zones de piégeage aérien expiratoire (flèches rouges).

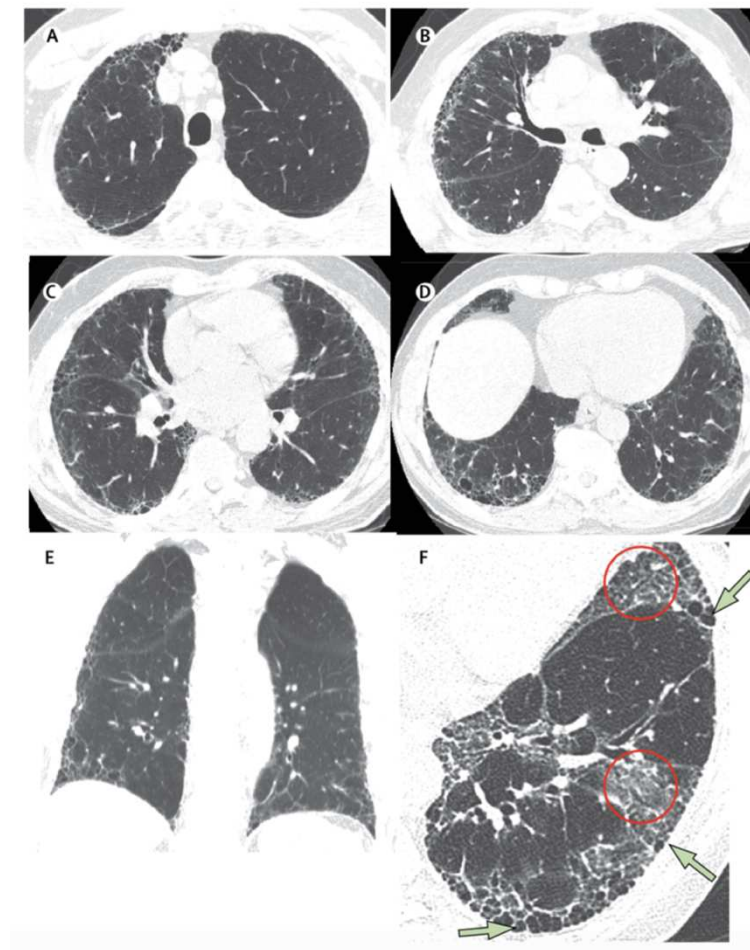


Figure 4 : Pattern de Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) certaine (26).

(A-F) Anomalies réticulaires prédominantes en sous-pleurale, bronchiectasies de traction et rayon de miel (flèches), avec un gradient craniocaudal sur les images coronales (E).

De plus, la tomodensitométrie permet parfois de distinguer les lésions inflammatoires actives des lésions de fibrose comme l'ont démontré *Rémy-Jardin et al.* (29). Après confirmation par biopsie pulmonaire, 65% des hyperdensités en verre dépoli étaient inflammatoires, 13% fibreuses et 22% mixtes. Cet examen possède donc de multiples avantages qui en font une pierre angulaire de la prise en charge diagnostique de toute pneumopathie infiltrante diffuse.

Nous ne détaillerons pas les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) ni l'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) qui ont généralement peu d'intérêt pour la démarche étiologique mais servent surtout à évaluer le retentissement fonctionnel respiratoire ou vasculaire de la PID. Les EFR peuvent mettre en évidence un syndrome restrictif dans les PID fibrosantes mais aussi un syndrome obstructif dans certaines étiologies (Sarcoïdose, PHS). La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) peut être abaissée (< 70%) à cause d'un infiltrat alvéolo-interstitiel ou d'une hypertension pulmonaire. Cette dernière est d'ailleurs dépistée par l'ETT à la recherche d'une élévation des pressions artérielles pulmonaires systémiques (> 35 mmHg).

d. Anatomopathologie

Une analyse histologique est parfois nécessaire pour obtenir une orientation diagnostique voire une confirmation étiologique. La fibroscopie et le lavage broncho-alvéolaire seront détaillés dans le chapitre suivant. Pour ce qui est de l'obtention d'une biopsie pulmonaire, l'indication est réservée aux PID dont les démarches diagnostiques précédentes n'ont pas permis de poser un diagnostic formel, et ce après décision au cours d'une discussion multidisciplinaire.

Les techniques validées sont la fibroscopie bronchique souple, la vidéo-thoracoscopie ou la thoracotomie. La cryobiopsie est une méthode prometteuse qui n'est pas encore validée par les sociétés savantes. Les biopsies trans-bronchiques par fibroscopie peuvent être préférées à la vidéo-thoracoscopie pour la sarcoïdose, la pneumopathie d'hypersensibilité, la lymphangite carcinomateuse, la pneumonie à éosinophiles, la protéinose alvéolaire. Lors d'une suspicion de sarcoïdose avec des adénopathies médiastinales, le diagnostic peut également être obtenu par ponction-biopsie à l'aiguille ou par echo-endoscopie bronchique. Les indications de la biopsie et les caractéristiques de l'échantillon (nombre, taille, localisation) sont toujours à évaluer en

réunion de discussion multidisciplinaire. Le radiologue joue notamment un rôle essentiel dans la sélection des meilleurs sites à biopsier (30). La prise en compte des risques de la biopsie chirurgicale est indispensable. Dans une série espagnole évaluant sur 15 ans les biopsies chirurgicales réalisées pour les suspicions de FPI, 5% des patients sont décédés à cause d'exacerbation de leur PID, d'hémorragie intra-alvéolaire, ou d'insuffisance cardiaque (31). A noter que les deux diagnostics finaux prédominants étaient la FPI et la PHS ([Figure 5](#)).

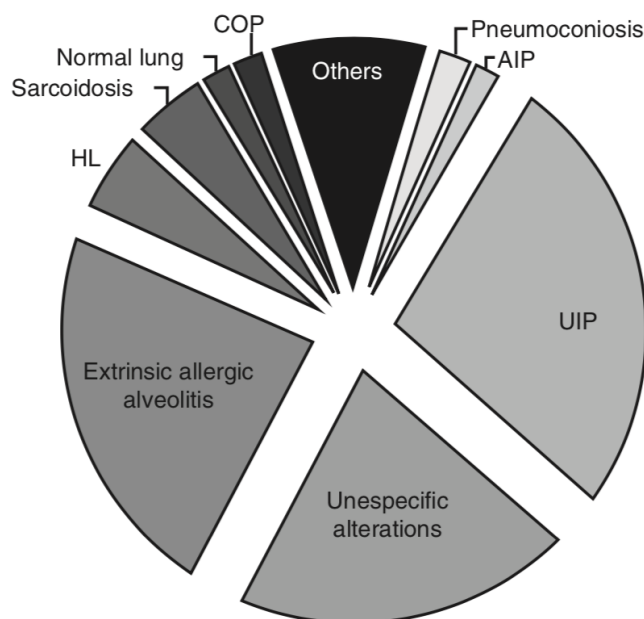


Figure 5 : Répartition des diagnostics anatomopathologiques après biopsie chirurgicale pour une PID, dans une série espagnole sur 15 ans (31).

UIP : Pneumopathie interstitielle commune ; Unespecific alterations : Diagnostic incertain ; Extrinsic allergic alveolitis : Pneumopathie d'hypersensibilité ; HL (Honeycomb lung) : Rayon de miel ; COP : Pneumopathie organisée cryptogénique ; AIP : Pneumopathie interstitielle aigue.

Néanmoins, dans certaines situations bien précises, la biopsie pulmonaire ne va pas être nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. En effet, en cas d'association d'un pattern radiologique évocateur de Pneumopathie d'Hypersensibilité, d'une histoire clinique confirmant l'exposition à un antigène connu pouvant être responsable de PHS (+/- une sérologie positive) et la présence d'une alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire, la biopsie pulmonaire ne sera pas nécessaire (21). Il en est de même pour la Fibrose Pulmonaire Idiopathique car dans les dernières recommandations de 2018, l'association d'une histoire clinique

compatible et d'un pattern radiologique de PIC certaine permettent de surseoir à la fois au lavage broncho-alvéolaire et à la biopsie pulmonaire pour initier un traitement (27). Toutefois la décision finale du diagnostic étiologique de la PID devra dans tous les cas être validée en réunion de discussion multidisciplinaire (1,2). Il est à noter que malgré toute cette démarche, seulement un tiers des PID ont une cause identifiée (3).

3) Enjeux du diagnostic

Les choix thérapeutiques ainsi que le pronostic varient entre les différentes étiologies de pneumopathies infiltrantes diffuses. La FPI par exemple, a un mauvais pronostic, avec une survie médiane de 2 à 3 ans à compter du diagnostic (17). En ce qui concerne les autres étiologies de PID idiopathiques, leur pronostic reste méconnu. Il semble varier pour chaque étiologie mais un registre multinational est en cours de mise en place pour mieux préciser les différences (32). Il permettra en effet de collecter des données prospectives sur l'évolution de chaque étiologie. Les PID associées aux connectivites sont un des sous-groupes les plus étudiés à ce sujet, et leur pronostic semble meilleur avec une bonne réponse aux immunosuppresseurs (33). En effet, une étude a retrouvé un meilleur pronostic des patients atteints de PID associées aux connectivites en comparaison aux pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques, et ce, même avec un pattern radiologique de PIC (34). Néanmoins, la présence d'une PID chez les patients avec une sclérodermie ou une polyarthrite rhumatoïde sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic dans l'évolution de leur maladie auto-immune (35,36). Ainsi, la détection d'une étiologie sous-jacente à la PID peut réellement influencer le pronostic, notamment grâce à la mise en route plus précoce de traitements efficaces. En effet, le pronostic des PHS chroniques dépend grandement de l'identification de l'antigène responsable et de son éviction (21). Dans une étude de cohorte, la baisse mensuelle du pourcentage de CVF prévue sur un an chez des patients porteurs d'une PHS chronique, était similaire à celle de patients atteints de FPI (37). L'identification antigénique, bien que parfois compliquée, fait partie intégrante du traitement de la PHS. Les prises en charges diagnostiques et thérapeutiques sont donc parfois étroitement liées.

Pour les PID inclassables, une étude de cohorte a évalué leur pronostic par rapport aux patients atteints de FPI ou aux autres PID (38). Ils représentaient 10% de

la cohorte de 1000 patients atteints de PID. L'absence de classification de ces PID était principalement liée à l'absence de données anatomopathologiques en rapport avec un risque élevé liée à la réalisation de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Ils avaient une survie plus longue comparée aux patients ayant une FPI et une survie similaire à ceux présentant des PID non-FPI. Même sans données histologiques, la démarche diagnostique des PID inclassables est donc primordiale pour les différencier ou non des FPI.

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis le développement de nouvelles thérapeutiques pour certaines PID. Deux molécules ont vu le jour relativement récemment dans la prise en charge thérapeutique de la FPI, la pirféridone (inhibiteur du TGF- β et TNF- α) et le nintedanib (inhibiteur de tyrosine kinase) (39,40). Ces traitements n'améliorent pas la survie globale mais ralentissent la progression de la maladie. Une détection plus précoce de la pathologie pourrait donc améliorer le pronostic mais des avancées dans la démarche diagnostique (biomarqueurs, nouvelles techniques de biopsie par exemple) restent nécessaires. En revanche pour d'autres PID pour lesquelles les mécanismes physiopathologiques sont moins établis comme les PID associées aux connectivites, la mise en place d'immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophénolate mofetil, rituximab) a un effet bénéfique sur la fonction respiratoire (41–44). Enfin, dans les pneumopathies d'hypersensibilité, l'identification de l'agent responsable est primordiale et la visite d'un Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CMEI) au domicile du patient semble indispensable.

L'identification d'un diagnostic précis de la PID permet aussi d'envisager le développement de la recherche fondamentale et clinique dans ce domaine. La recherche se poursuit que ce soit au niveau des mécanismes physiopathologiques, la mise en évidence de facteurs de susceptibilité génétique (45), de biomarqueurs (46) ou encore de nouvelles voies thérapeutiques. Les enjeux du diagnostic vont évoluer avec une importance croissante attachée au phénotypage des patients atteints de PID et la création de clusters (37), comme dans la sclérodermie par exemple avec la mise en évidence de 3 groupes différents de survie en fonction du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) aux EFR (47,48).

Points Clés

Difficultés du diagnostic étiologique des pneumopathies infiltrantes diffuses

- La classification des PID bien que complexe, est une aide précieuse dans la prise en charge.
- Les PID infectieuses sont à éliminer lors de la démarche diagnostique.
- L'examen clinique recherche des arguments pour une PID de cause connue.
- Les auto-anticorps permettent le dépistage de connectivites, dont l'atteinte pulmonaire peut parfois précéder les autres signes systémiques.
- Les différents patterns radiologiques peuvent parfois suffire à classer la PID.
- L'obtention d'une biopsie pulmonaire peut être nécessaire.
- Les discussions multidisciplinaires sont essentielles et comprennent au moins un clinicien, un radiologue, un chirurgien et un anatomopathologiste.
- L'impact sur le pronostic de l'étiologie de la PID fait de la phase diagnostique une étape clé.

B. Les principes du lavage broncho-alvéolaire

1) Techniques de réalisation

Nous avons détaillé la stratégie diagnostique des pneumopathies infiltrantes diffuses qui repose sur des étapes clés comme le recueil des données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques. Un autre examen peut s'avérer utile. Il s'agit de l'endoscopie bronchique avec le lavage broncho-alvéolaire (LBA), une technique peu invasive permettant de recueillir du matériel cellulaire libre et du matériel acellulaire présent dans les alvéoles (49).

Cet examen est indiqué dans la plupart des PID pour son aide au diagnostic et ses faibles risques. Les contre-indications sont similaires à celles de la fibroscopie bronchique, à savoir essentiellement une hypoxémie réfractaire, une faible capacité à coopérer pendant la procédure, un infarctus du myocarde récent ou des troubles de la coagulation. Les effets secondaires sont le plus souvent minimales à type de fièvre quelques heures après l'examen mais des complications significatives peuvent survenir (50). Une hypoxémie importante peut en effet conduire à la mise en place d'une oxygénothérapie ou un arrêt de l'examen. Ces risques sont donc à prendre en compte mais à nuancer par rapport au bénéfice diagnostique escompté.

Une fois l'indication posée, une bonne sélection du site où effectuer le lavage broncho-alvéolaire est nécessaire. Celui-ci doit être choisi à l'aide de l'analyse radiologique de la tomodensitométrie thoracique haute résolution, dans l'objectif de diriger le prélèvement au site où les anomalies radiologiques prédominent (49). Si les lésions sont diffuses, on préférera les sites classiques tels que le lobe moyen ou la lingula pour leur meilleur rendement. En effet, chez un patient couché, la gravité facilite la récupération d'une quantité maximale de LBA dans le lobe moyen et la lingula. Il a été suggéré de réaliser l'examen dans les 6 semaines suivant le scanner thoracique (49). A noter que le LBA peut être responsable d'une image alvéolaire à la tomodensitométrie thoracique au site de prélèvement qui peut persister au moins 24 heures après l'examen.

En pratique, le LBA est réalisé après une sédation modérée et une anesthésie locale efficace pour éviter la toux qu'engendre l'examen et qui peut entraver sa bonne

réalisation. Elle repose sur l'emploi de lidocaïne, en spray pour les voies aériennes supérieures et en instillation directe par le canal du fibroscope pour la trachée, la carène et les bronches. Cette anesthésie locale est également nécessaire chez un patient intubé sous sédation profonde. Le lavage est généralement réalisé après une inspection complète de l'arbre trachéo-bronchique et avant d'éventuelles biopsies pour qu'une hémorragie ne gêne pas son interprétation.

Ensuite, le fibroscope souple à fibre optique est positionné dans une bronche sous-segmentaire jusqu'à ce que la lumière soit obstruée dans le site sélectionné pour effectuer le lavage. Le volume total instillé de solution saline normale ne doit pas être inférieur à 100 ml ni supérieur à 300 ml selon les dernières recommandations de l'ATS (49). De petits volumes instillés inférieurs à 100 ml augmentent le risque de contamination du liquide de lavage par le mucus et les grandes cellules des voies respiratoires, plutôt que par un échantillonnage des sites distaux alvéolaires. Il a été suggéré de préchauffer le liquide de lavage à 37 °C pour réduire la toux et augmenter le rendement cellulaire, mais la plupart des centres continuent à utiliser une solution saline à température ambiante. Le volume est instillé successivement en fractions de 20 à 60 ml et récupéré au fur et à mesure par aspiration douce, afin d'éviter le collapsus bronchique et un saignement. En effet, le collapsus peut entraîner un mauvais rendement d'un LBA car il empêche la réaspiration du sérum salé instillé. Pour un échantillonnage optimal des espaces aériens distaux, le volume total récupéré doit être supérieur ou égal à 30% du volume total instillé. Un volume total de fluide récupéré inférieur à 30% peut entraîner un reflet non représentatif de l'espace alvéolaire, en particulier si le volume total recueilli est inférieur à 10% du volume total instillé. Schématiquement, sur les 180 ml injectés, 100 ml sont réaspirés avec 60% de ce qui a été injecté dans les alvéoles, 40% de ce qui provient de l'influx alvéolo-capillaire et 2% du liquide de revêtement épithélial ([Figure 6](#)) (51). Ce liquide représente les fluides des voies respiratoires distales et des alvéoles. Enfin, le liquide de LBA doit être transporté dans les meilleurs délais au laboratoire où il sera analysé. Il peut attendre 24h pour l'analyse cytologique, à condition que le liquide soit conservé à 4° (52).

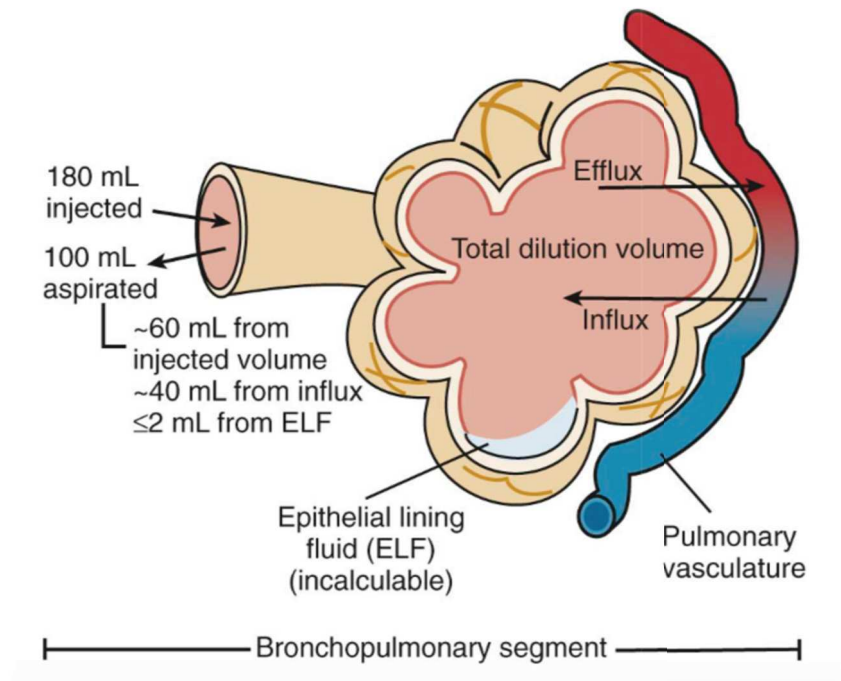


Figure 6 : Présentation schématique des constituants du LBA (51).

ELF : liquide de revêtement épithélial ; Pulmonary vasculature : vascularisation pulmonaire. Bronchopulmonary segment : segment broncho-pulmonaire.

2) Différentes analyses du LBA

Dans un premier temps, l'analyse de l'aspect macroscopique du LBA est réalisée. Parmi les aspects particuliers, on retient l'aspect brunâtre du patient fumeur, hémorragique de l'hémorragie intra-alvéolaire, ou encore lactescent pour la protéinose alvéolaire pulmonaire. Le volume total est ensuite mesuré. L'hématocytomètre permet d'apprécier la répartition entre les grandes cellules (macrophages) et les petites cellules (lymphocytes, polynucléaires) après retrait du mucus bronchique. On obtient alors le nombre total de globules blancs par ml de liquide récupéré. Les globules rouges et les cellules épithéliales sont également comptabilisés. La technique de coloration de May-Grünwald-Giemsa permet une identification cellulaire plus précise après centrifugation ou filtration. D'autres colorations peuvent être réalisées en fonction de la suspicion diagnostique. C'est le cas de la coloration de Perls (hémorragie intra-alvéolaire), la coloration Oil Red O (lipidoses exogènes) ([Figure 7](#)) et la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) (protéinose alvéolaire pulmonaire). L'étude phénotypique lymphocytaire a également un intérêt dans certaines PID (Sarcoïdose, PHS, lymphome pulmonaire primitif) et s'effectue à l'aide d'anticorps dirigés contre les clusters de différenciation (CD) cellulaires. Ainsi, il est possible

d'identifier les populations lymphocytaires B (CD19), T (CD3) et leurs sous-populations (CD4 et CD8). Plus rarement on identifie les cellules de Langerhans (CD1a) lorsque le diagnostic d'histiocytose langerhansienne est suspecté, ou encore des cellules tumorales. Le diagnostic de pneumoconiose doit être anticipé avant la réalisation du LBA. En effet, la recherche minéralogique est très spécifique et nécessite certaines précautions. Il est conseillé de ne pas filtrer le liquide du LBA et de l'adresser sur formol dépoussiéré au laboratoire d'étude des particules inhalées en précisant les agents minéraux suspectés.

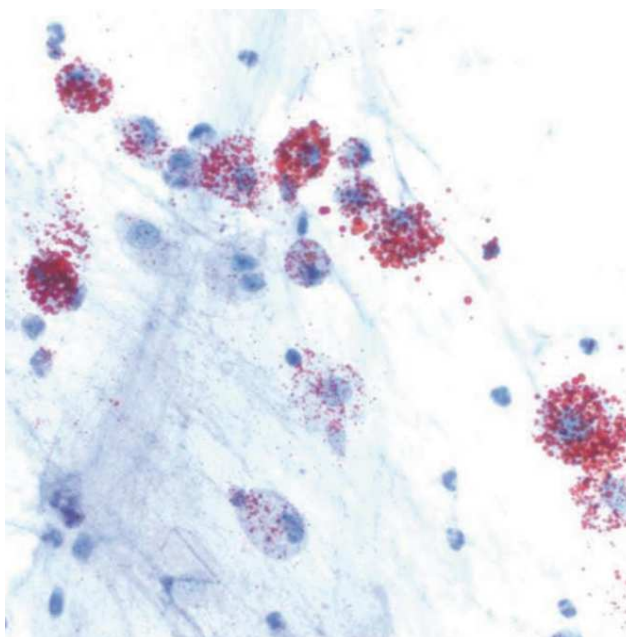


Figure 7 : Coloration par Oil Red O d'un LBA (53).

Échantillon de lavage broncho-alvéolaire présentant une coloration positive de l'Oil Red O de nombreux macrophages et neutrophiles alvéolaires. C'est un diazo-colorant lysochrome (liposoluble) utilisé pour la coloration de triglycérides et de lipides neutres dans des coupes de tissu congelées ou des lames de cytologie.

L'analyse microbiologique du LBA est essentielle notamment dans les formes de PID d'installation aiguë, parfois fébriles. Une recherche systématique est d'autant plus justifiée que certaines PID sont associées à un risque de surinfection majoré comme c'est le cas pour la protéinose alvéolaire pulmonaire compliqué de *Nocardia asteroïdes* et de mycobactéries (54,55). Le LBA permet l'identification des différents agents pathogènes, soit directement sur lame à l'examen direct, soit après mise en culture, soit par utilisation d'anticorps monoclonaux ou par amplification en chaîne par polymérisation (PCR) (PCR *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, CMV,

Multiplex). Cette méthode est notamment excellente pour éliminer des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés (56). Lors d'une suspicion d'infection invasive à *Aspergillus*, la recherche de l'antigène de la paroi cellulaire du galactomannane dans le LBA a une très bonne performance diagnostique et peut donc avoir un intérêt.

3) Résultats normaux

Avant d'aborder les différents profils anatomopathologiques du LBA, une bonne connaissance de la répartition cellulaire normale chez un sujet sain est nécessaire. Quelques études ont permis d'en savoir plus à ce sujet, en analysant les populations cellulaires du LBA de volontaires sains (57,58). Le nombre moyen de cellules récupérées chez des adultes sains non-fumeurs varie entre 100 000 et 150 000 par ml de liquide de lavage récupéré. Ce nombre augmente chez les fumeurs par augmentation des macrophages (59). Chaque population cellulaire est représentée habituellement soit en pourcentage de cellules récupérées ([Figure 8](#)), soit en nombre absolu par ml.

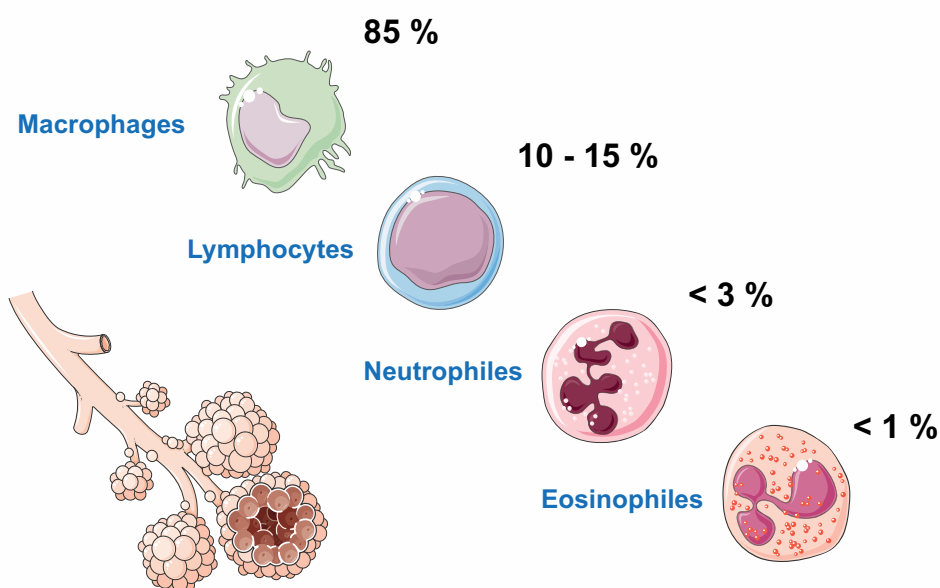


Figure 8 : Formule cellulaire alvéolaire chez les sujets normaux non-fumeurs.

Réalisée à l'aide des résultats provenant de l'étude de *Heron et al.* (58).

Les macrophages sont largement majoritaires (85%), suivi par les lymphocytes (10 à 15%). Les neutrophiles (<3%) et les éosinophiles (<1%) sont présents en faible quantité. Il est important de savoir qu'une variation physiologique avec l'âge de la

répartition cellulaire existe. En effet, *Meyer et al.* ont démontré que chez des volontaires sains, le taux de lymphocytes augmentait significativement (de 12 à 18% en médiane) entre un groupe de sujet jeunes (<35 ans) et de sujet âgés (>65 ans) (60). Les caractéristiques phénotypiques lymphocytaires se modifiaient également avec une augmentation du ratio CD4/CD8, alors qu'il diminue avec le tabagisme.

Points Clés

Les principes du lavage broncho-alvéolaire

- Le LBA est un examen peu invasif nécessitant quelques précautions.
- Le site de prélèvement est déterminé à l'aide du scanner thoracique.
- L'aspect macroscopique et le nombre de cellules totales sont analysés.
- Certaines colorations et analyses phénotypiques sont guidées par le contexte clinico-radiologique.
- L'analyse microbiologique est indispensable, surtout chez les patients immunodéprimés.
- Le nombre de cellules totales augmente chez le sujet fumeur.

C. Apports au diagnostic du LBA et des profils anatomopathologiques

1) Profils anatomopathologiques

a. Différentes alvéolites inflammatoires

L'analyse du LBA a toute sa place dans la démarche diagnostique d'une PID lors d'une réunion de discussion multidisciplinaire. L'interprétation des profils anatomopathologiques du LBA pourra orienter la suite des investigations. Une alvéolite inflammatoire se définit par l'augmentation relative ou absolue de l'une des catégories de cellules inflammatoires présentes dans l'alvéole. Elle est due à un recrutement de ces cellules dans le poumon causée par l'étiologie responsable de la PID, mais n'a que peu de spécificité diagnostique. En fonction du type cellulaire augmenté, différents profils anatomopathologiques existent (49). Ils constituent un élément d'orientation étiologique s'additionnant aux autres éléments cliniques, biologiques et radiologiques. Ainsi, devant tout type d'alvéolite, certaines étiologies seront à privilégier et certaines pourront même être éliminées. On distingue principalement trois types d'alvéolites inflammatoires, les alvéolites à prédominance lymphocytaire, neutrophilique et éosinophilique ([Figure 9](#)). Les recommandations de l'ATS ont dressé une liste des étiologies de PID à évoquer devant chaque profil ([Tableau 3](#)). Les alvéolites macrophagiques ont une forte cellularité et regroupent l'alvéolite du fumeur (macrophages pigmentés), l'alvéolite de l'histiocytose langerhansienne (immunomarquage CD1a positif) et l'alvéolite à macrophages spumeux (lipidose exogène, surcharge héréditaire). Une alvéolite inflammatoire mixte peut être observée avec n'importe quelle PID, allant de la pneumopathie organisée cryptogénique à la PINS. Le type cellulaire prédominant peut alors être le plus représentatif de l'étiologie sous-jacente.

b. Alvéolite lymphocytaire

L'alvéolite lymphocytaire se rencontre dans un grand nombre d'étiologies (PHS, sarcoïdose, VIH, pneumopathies médicamenteuses, connectivites, etc...). Dans les pneumopathies d'hypersensibilité, ce profil augmente la probabilité de poser ce diagnostic. Dans une série sur les poumons d'éleveurs d'oiseaux, plus de 80% des patients avaient un taux de lymphocytes supérieur à 20% dans le LBA (61). Un taux

normal, voire inférieur à la normale a cependant été retrouvé chez certains patients atteints de PHS chronique (62). Le nombre de lymphocytes reflète également les différents profils histopathologiques retrouvés à la biopsie pulmonaire dans la PHS, les taux les plus élevés étant corrélées à des lésions histologiques évocatrices de pneumonie organisée et de PINS cellulaire, et des comptes plus bas à des lésions évocatrices de PIC (63).

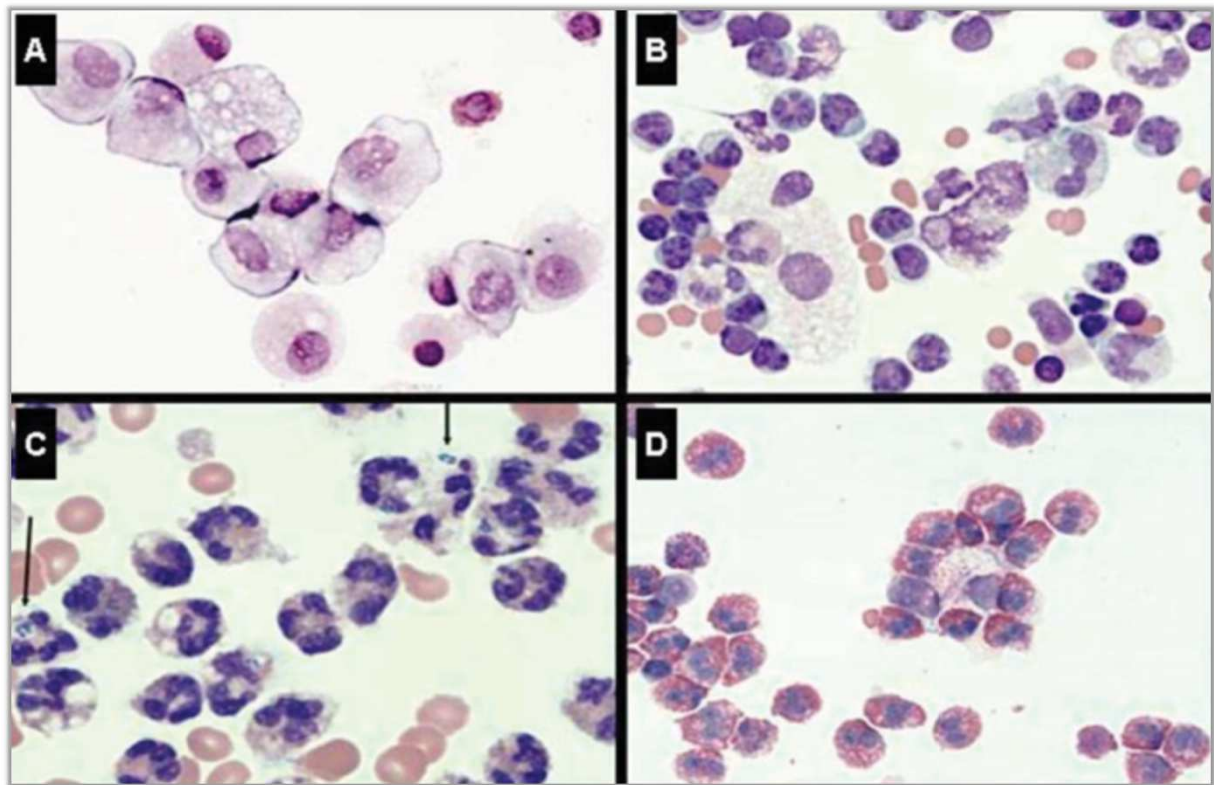


Figure 9 : Microphotographies de profils de LBA après centrifugation (49).

(A) Prédominance de macrophages alvéolaires dans le LBA chez un sujet normal. **(B)** Lymphocytose. **(C)** Neutrophilie avec des bactéries intracellulaires (flèches). **(D)** Éosinophilie. Coloration des coupes au May-Grünwald-Giemsa **(A-D)**.

Bien qu'aspécifique, ce profil contribue à privilégier un diagnostic plus qu'un autre en tenant compte du pattern radiologique ou des anomalies biologiques notamment. En effet, devant un pattern radiologique de PIC probable, une lymphocytose au LBA oriente plutôt le diagnostic vers une PHS plutôt que vers une FPI (61,62). Le profil du LBA peut aussi varier en fonction du délai écoulé entre l'examen et la dernière exposition à l'antigène responsable. Il reflète également le stade de la maladie (PHS aigue vs chronique) et l'intensité de l'exposition. Enfin, un

ratio CD4/CD8 inférieur à 1 peut suggérer le diagnostic mais devant un manque de spécificité et de sensibilité, sa mesure en routine n'est pas recommandée (21).

Bien qu'une confirmation histologique soit le plus souvent nécessaire, le profil anatomopathologique du LBA dans la sarcoïdose est également intéressant. La lymphocytose est plutôt inférieure à 50%, avec un phénotype CD4+ et un rapport CD4/CD8>3,5 (64,65). Comme pour la PHS, la composition cellulaire peut refléter le stade de la maladie avec une lymphocytose élevée pour les premiers stades, et l'apparition d'une neutrophilie pour les stades de fibrose plus tardifs (66).

Alvéolites inflammatoires et étiologies		
Lymphocytaire	Neutrophilique	Eosinophilique
> 15% lymphocytes	> 3% neutrophiles	> 1% éosinophiles
Sarcoïdose	FPI	Poumon Éosinophile
PINS	Pneumopathie d'inhalation	Médicamenteux
PHS	Infectieux	Asthme
Médicamenteux	Asbestose	GEPA
Connectivite	Domage alvéolaire diffus	ABPA
Poumon radique	Connectivite	Infectieux
POC		Hodgkin
Virale		Transplantation de moelle
Lympho-prolifération		FPI

Tableau 3 : Différentes alvéolites inflammatoires et leurs étiologies associées.

Adapté d'après les recommandations 2012 de l'ATS (49).

c. Alvéolite neutrophilique

Les alvéolites neutrophiliques sont largement représentées par les pneumopathies infectieuses. En dehors de ce contexte, elles peuvent être rapportées aux PID idiopathiques (FPI, PINS fibrosante liée à une connectivite) ou secondaires au tabagisme (desquamatives ou bronchiolites). Néanmoins leur manque de spécificité ne permet pas de discerner une exacerbation de FPI idiopathique d'une cause infectieuse. Ceci a été démontré par une étude rétrospective concluant à un

faible impact diagnostique du LBA pour discerner ces deux étiologies (67). De même, sur une petite cohorte rétrospective de patients porteurs de FPI et de PINS fibrosante, aucune différence de population cellulaire n'était retrouvée dans le LBA (68). L'orientation diagnostique devant une PID n'est donc que peu guidée par une alvéolite neutrophilique. C'est seulement devant une neutrophilie supérieure à 50% que *Meyer et al.* limitent les hypothèses diagnostiques à une pneumopathie interstitielle aigue, une pneumopathie d'inhalation ou une infection purulente (49).

d. Alvéolite éosinophilique

Toute éosinophilie au lavage broncho-alvéolaire est pathologique. Devant une augmentation franche (>25%), les diagnostics à évoquer sont la pneumopathie aigue idiopathique à éosinophile et la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (souvent > 40% d'éosinophilie). Une alvéolite éosinophilique peut également être retrouvées dans les pneumopathies médicamenteuses et toxiques, ou encore dans les infections parasitaires (*Coccidioidomycosis*) (69). Une hyperéosinophilie sanguine (> 1,5 G/L) est souvent associée. L'histoire clinique permettra d'aider au diagnostic étiologique pour différencier notamment les pneumopathies aigue et chroniques idiopathiques à éosinophiles. Pour les pneumopathies aiguës, les symptômes à type de dyspnée ou d'insuffisance respiratoire aigue surviennent avec un début rapide inférieur à 30 jours et même souvent inférieur à une semaine. Les pneumopathies chroniques sont caractérisées par un début progressif des symptômes supérieur à 30 jours avec une dyspnée, une toux, des myalgies, de la fièvre et parfois une perte pondérale (69). La Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (Syndrome de Churg et Strauss) s'accompagne d'une alvéolite éosinophilique à cause de sa composante asthmatique bronchique ou d'une réelle pneumopathie éosinophilique. C'est également le cas de l'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA). Lorsqu'elle est modérée (<10%), l'alvéolite éosinophilique peut être liée à une PID idiopathique ou une PHS (49).

2) Apport diagnostique du LBA

a. Orientation diagnostique

Nous avons vu que l'endoscopie bronchique constitue avec le lavage broncho-alvéolaire la quatrième étape de la démarche diagnostique. Elle peut parfois fournir le

diagnostic mais le plus souvent, elle n'apporte qu'un reflet du paysage cytologique inflammatoire endo-alvéolaire. Ainsi, les différents profils du LBA ne doivent pas être utilisés comme résultats isolés pour établir un diagnostic, mais doivent toujours être interprétés dans le contexte de l'historique de la maladie, de l'examen clinique, des résultats biologiques et radiologiques. Ceci permet parfois devant des contextes évocateurs, d'orienter et de poser le diagnostic de PHS ou de pneumopathie médicamenteuse devant une alvéolite lymphocytaire.

L'identification d'un profil anatomopathologique va ainsi permettre d'orienter le cadre nosologique mais ne suffira pas toujours à surseoir à la biopsie pulmonaire. Dans certaines pathologies la réalisation d'un LBA n'est d'ailleurs pas recommandée par les sociétés savantes. Par exemple dans les dernières recommandations pour le diagnostic d'une FPI, la réalisation d'une fibroscopie bronchique devant un tableau typique de FPI clinico-radiologique (PIC certaine) ne doit pas être systématique (27). Le LBA est proposé lorsque l'imagerie n'est pas assez évocatrice (PIC probable ou indéterminée) pour rechercher une alvéolite lymphocytaire qui serait en faveur d'un diagnostic alternatif (PHS par exemple). Mais la mise en évidence d'une alvéolite neutrophilique attendue dans la FPI, n'est pas un argument diagnostique suffisant dans ce cas pour surseoir à la biopsie pulmonaire, limitant ainsi l'intérêt de sa recherche systématique.

De même pour les suspicions de PID associées aux connectivites, le LBA semble avoir une valeur limitée dans le diagnostic, l'évaluation et la surveillance (70). Les profils anatomopathologiques varient en fonction du pattern histopathologique (PINS cellulaires vs fibrosantes) et ne permettent pas à eux seuls de poser un diagnostic. De plus, des résultats cellulaires normaux au LBA, n'éliminent en rien des anomalies microscopiques dans le parenchyme pulmonaire (49). L'apport diagnostique du LBA dans les pneumopathies infiltrantes diffuses a donc ses propres limites.

b. Confirmation diagnostique

Cependant, grâce à la reproductibilité de ses résultats, le lavage broncho-alvéolaire s'est progressivement imposé comme un outil fondamental du diagnostic positif des PID, mais surtout de leur diagnostic étiologique (71,72). Quelques caractéristiques du LBA sont pathognomoniques de certaines étiologies ([Tableau 4](#)).

Il a permis ainsi de réduire considérablement les indications de la biopsie pulmonaire (73).

La sensibilité du LBA pour diagnostiquer une pathologie tumorale dépend du type histologique et de sa présentation histologique. Dans une série de *Poletti et al.* elle était de 93% pour le diagnostic d'adénocarcinome lépidique et de 83% pour celui de lymphangite carcinomateuse (74). Son intérêt pour les autres tumeurs pulmonaires périphériques est plus limité. Pour le lymphome pulmonaire non hodgkinien de type MALT, la détection d'une forte population clonale de cellules B dans le LBA, a été associée au diagnostic avec une spécificité de 97% et une valeur prédictive négative de 95% (75). L'immunophénotypage des lymphocytes sur le LBA est important dans ce contexte et l'absence de détection d'un clone de lymphocytes B dominant permettrait d'éviter d'autres investigations invasives tout en éliminant le diagnostic de lymphome pulmonaire. Bien qu'une biopsie soit le plus souvent nécessaire pour préciser les caractéristiques du lymphome et discuter du traitement à entreprendre, la forte spécificité du LBA en fait un outil diagnostique de choix.

La protéinose alvéolaire pulmonaire est caractérisée par un comblement alvéolaire de grandes quantités d'un matériel phospholipoprotéinacé, PAS positif. Bien que sa pathogénie exacte reste incertaine, il existe une altération de la clairance pulmonaire du surfactant contemporaine d'anomalies morphologiques et fonctionnelles des macrophages alvéolaires conduisant à une accumulation intra alvéolaire de certaines fractions de surfactant anormal. Son diagnostic repose désormais sur l'analyse du LBA avec un aspect macroscopique laiteux. Quand l'aspect est normal, une analyse en microscopie optique permet de rectifier le diagnostic en retrouvant une diminution du nombre de macrophages alvéolaires, la présence éventuelle de macrophages contenant des granules éosinophiles, des amas de matériel amorphe éosinophile sur fond de granulations éosinophiles, et une forte positivité de la coloration à l'acide périodique de Schiff associée à une négativité de la coloration au bleu acian (76,77). Il est donc exceptionnel d'avoir recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale.

Les lipidoses exogènes sont causées par des inhalations répétées d'huiles minérales (liquide paraffine) contenues par exemple dans les laxatifs. Elles peuvent être favorisées par un reflux gastro-œsophagien ou un trouble de la déglutition. Leur

profil anatomopathologique au LBA est peu spécifique et variable. Dans une série française, 23% des patients avaient une alvéolite lymphocytaire, 14% une alvéolite neutrophilique et 31% une alvéolite inflammatoire mixte (78). Cependant le diagnostic est tout de même posé par cet examen en mettant en évidence un aspect macroscopique huileux. Des vacuoles intra-macrophagiques sont retrouvées et leur nature lipidique est confirmée par la coloration Oil Red O ([Figure 7](#)) (79).

Nous pouvons également évoquer une autre PID particulière, l'histiocytose langerhansienne. Une biopsie pulmonaire est le plus souvent réalisée pour confirmer le diagnostic. Néanmoins quand elle n'est pas réalisable, un diagnostic présomptif peut être posé sur l'association d'un contexte clinico-radiologique typique et d'un LBA macrophagique (patients fumeurs). L'étude phénotypique macrophagique conforte le diagnostic quand le taux de macrophages CD1a positifs est supérieur à 5% (mauvaise sensibilité, excellente spécificité) (80).

Le lavage broncho-alvéolaire confirme aussi le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) même s'il a peu d'intérêt dans leur diagnostic étiologique. L'examen macroscopique peut suffire en retrouvant un liquide très hématique alors que la fibroscopie n'a pas été traumatique. Quand l'examen macroscopique est normal, la coloration de Pearls est utilisée. Elle colore les macrophages contenant des hématies (sidérophages), et un taux supérieur à 30% conforte le diagnostic d'HIA. Le score de Golde calcule pour 100 macrophages une cote entre 0 et 4 du contenu en fer des macrophages. Une hémorragie alvéolaire sévère se définit par un score supérieur à 100 (81).

Comme décrit précédemment, la confirmation diagnostique peut être apportée pour une étiologie infectieuse (surtout opportuniste). Les pneumopathies aiguës et chroniques idiopathiques à éosinophiles font partie des seules étiologies diagnostiquées par le profil anatomopathologique seul (alvéolite éosinophilique > 25%). Certaines pneumoconioses sont validées par le LBA. Dans la Beryllose chronique, les lymphocytes du LBA prolifèrent lorsqu'ils sont stimulés in vitro avec des sels solubles de béryllium, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% (82).

Étiologies confirmées par le LBA	
Diagnostic	Caractéristiques au LBA
Cancer (solide, lymphome)	Cellules tumorales, population clonale B
Protéïnose Alvéolaire Pulmonaire	Aspect laiteux, coloration PAS +
Lipidoses exogènes	Aspect huileux, coloration Oil Red O +
Histiocytose Langerhansienne	Cellules Langerhans CD1a + > 5%
Hémorragie intra-alvéolaire	Aspect hématique, Sidérophages, Golde
Infections opportunistes	Examen direct, culture, PCR
Poumons à éosinophiles	Éosinophiles > 25% au LBA
Pneumoconioses	Agent minéral identifié

Tableau 4 : Différentes étiologies confirmées par le LBA et leurs caractéristiques associées.

3) Le profil méconnu de l'alvéolite immune

L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est très important dans la prise en charge des pneumopathies infiltrantes diffuses. Il permet le plus souvent une orientation diagnostique à interpréter avec un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Bien que la modification des taux des populations cellulaires ne constitue pas un outil diagnostique suffisant, une analyse qualitative pourrait permettre de proposer des profils morphologiques ou lésionnels et d'orienter vers certains diagnostics privilégiés.

L'alvéolite immune (ou alvéolite immuno-allergique) est un profil lésionnel au LBA très peu décrit dans la littérature. A l'analyse anatomopathologique, il est retrouvé une cellularité abondante (parfois jusqu'à 1 million de cellules par ml), une lymphocytose souvent entre 30% et 80% (plutôt à CD8, avec des lymphocytes activés à cytoplasme plus abondant, au noyau réniforme avec parfois des grains azurophiles, et même des plasmocytes), quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des

mastocytes et des macrophages particuliers (spumeux et/ou en transformation épithélioïde desquamant en amas cohésifs +/- mêlés aux lymphocytes) (**Figure 10**) (83).

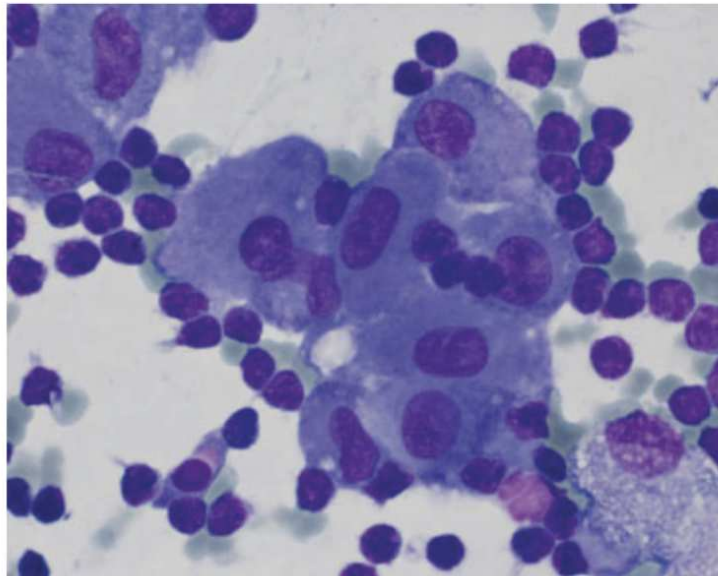


Figure 10 : Profil d'alvéolite immune sur le LBA au microscope (84).

Alvéolite lymphocytaire avec des macrophages activés (présence d'un macrophage spumeux avec des microvésicules) et un plasmocyte. Coloration au May-Grünwald Giemsa x 100.

Dans la littérature, ce profil lésionnel est décrit essentiellement dans les pneumopathies d'hypersensibilité reflétant la réaction immune pulmonaire après inhalation d'un allergène chez un patient sensibilisé (84–86). On le retrouve également dans certaines pneumopathies médicamenteuses notamment celles induites par l'amiodarone (87).

Points Clés

Apports au diagnostic du LBA et des profils anatomopathologiques

- Les alvéolites lymphocytaires, neutrophiliques et éosinophiliques sont les principaux profils anatomopathologiques retrouvés au LBA devant une PID.
- Les PHS, la sarcoïdose et les PINS sont les principales étiologies d'alvéolite lymphocytaire.
- Un taux d'éosinophiles supérieur à 25% au LBA doit faire évoquer une pneumopathie à éosinophiles idiopathique.
- Les différents profils orientent le diagnostic étiologique à l'aide du contexte clinique, biologique et radiologique.
- Le LBA permet la confirmation diagnostique de certaines PID.
- L'alvéolite immune est un profil méconnu associant une lymphocytose élevée et des modifications morphologiques des lymphocytes et des macrophages.

D. Hypothèse et objectifs de l'étude

Comme nous l'avons décrit, le lavage broncho-alvéolaire est un examen utile à la prise en charge diagnostique d'une majorité de pneumopathies infiltrantes diffuses. L'analyse quantitative des populations cellulaires du LBA apporte une orientation diagnostique une fois interprétée dans un contexte clinique, biologique et radiologique. L'analyse morphologique des populations cellulaires, comme dans le profil d'alvéolite immune, est encore peu étudiée, mais semble tout aussi importante si ce n'est davantage que l'analyse quantitative.

Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'alvéolite immune, pourrait restreindre les hypothèses étiologiques et être prise en compte dans la démarche diagnostique face à une PID. De plus l'analyse simultanée d'autres facteurs cliniques, radiologiques et biologiques pourraient guider le clinicien devant une alvéolite immune au LBA. Pour essayer de répondre à cette hypothèse, nous avons mené une étude observationnelle rétrospective sur 7 ans au CHU de Nantes, incluant 249 patients porteurs d'une alvéolite immune sur le LBA réalisé devant un tableau de PID.

L'objectif principal était de déterminer la prévalence des étiologies de PID devant un profil d'alvéolite immune au LBA.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'apport dans le diagnostic étiologique du profil d'alvéolite immune sur le LBA aux PID, en précisant les facteurs cliniques, radiologiques ou biologiques associés. Un modèle de prédiction de type Random Forest était utilisé pour compléter cet objectif.

II. Matériels et méthodes

A. Schéma de l'étude

Dans cette étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au CHU de Nantes, nous avons évalué l'impact diagnostique du profil anatomopathologique d'alvéolite immune chez les patients présentant une pneumopathie infiltrante diffuse, sur une période de 7 ans.

B. Patients

Les patients devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- Être majeur lors de l'endoscopie bronchique
- Avoir une pneumopathie infiltrante diffuse en cours d'exploration diagnostique
- Avoir bénéficié d'une endoscopie bronchique au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2018.
- Avoir un profil d'alvéolite immune diagnostiqué par l'anatomopathologiste sur l'analyse du LBA.

Les critères de non inclusion étaient :

- Avoir exprimé son refus de participation à l'étude après avoir lu la note d'information sur le traitement des données au CHU de Nantes, à l'entrée dans le service ([Annexe 1](#)).
- Être hospitalisé dans un autre centre de soin que celui du CHU de Nantes (Hôpital Hôtel Dieu et Hôpital Nord Laennec) lors de l'endoscopie bronchique posant le diagnostic d'alvéolite immune.

C. Définitions des critères d'inclusion

1) Diagnostic de pneumopathie infiltrante diffuse

Le diagnostic de PID était posé sur la présence d'un syndrome interstitiel à l'imagerie thoracique réalisée dans le délai le plus proche de l'endoscopie bronchique. Un syndrome interstitiel était défini par la mise en évidence des lésions élémentaires de ce syndrome à la radiographie thoracique standard (nodules ou micronodules, réticulations) ou à la tomodensitométrie thoracique (nodules, réticulations, épaississement péri-bronchovasculaire, hyperdensités en verre dépoli et rayon de miel). La présence de condensations à la tomodensitométrie thoracique n'excluait pas le diagnostic si d'autres lésions élémentaires du syndrome interstitiel étaient associées.

2) Profil d'alvéolite immune

Le profil d'alvéolite immune à l'analyse anatomopathologique du lavage broncho-alvéolaire était posé devant l'association d'une lymphocytose (supérieure à 10%), 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.

D. Recueil des données

1) Échantillon de patients analysé

Pour sélectionner les patients porteurs d'un profil d'alvéolite immune, le logiciel métier DIAMIC, a été utilisé au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Nantes. Le logiciel DIAMIC permettait d'obtenir par le code ADIPAC (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique, thésaurus de codifications pour les anatomopathologistes) la liste de tous les patients avec un prélèvement de lavage broncho-alvéolaire codé « Alvéolite immune » analysés dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Décembre 2018.

Par la suite, les critères d'inclusion et de non inclusion ont été appliqués à l'aide des données informatisées du patient recensées sur les logiciels CLINICOM et POWERCHART MILLENIUM de manière rétrospective.

2) Données recueillies

Une fois les patients considérés comme éligibles, leurs données jugées pertinentes ont été recueillies à l'aide des mêmes logiciels (**Annexe 2**).

a. Données cliniques

Les antécédents, le mode de vie, les traitements et les données de l'examen clinique pouvant participer au diagnostic étiologique de la PID ont été recueillis. Un patient était considéré immunodéprimé s'il était transplanté d'organe solide ou de moelle, s'il était suivi pour un cancer solide ou hématologique en cours de chimiothérapie, ou s'il était traité par corticothérapie ou un autre immunosuppresseur. La date des symptômes correspondait à la date du début des symptômes respiratoires rapportés à la PID dans le dossier médical. Les symptômes évalués étaient ceux présents lors de l'hospitalisation ayant encadrée l'endoscopie bronchique.

b. Données radiologiques

Les lésions élémentaires ainsi que leurs topographies retrouvées sur le scanner thoracique réalisé à la date la plus proche de l'endoscopie bronchique ont été analysées.

c. Données biologiques

Les résultats des examens biologiques pouvant aider au diagnostic étiologique de la PID ont été recueillis. Pour les données de la NFS, de la CRP et du gaz du sang, les résultats recueillis étaient ceux réalisés à la date la plus proche de l'endoscopie bronchique.

d. Données de la fibroscopie bronchique

Seules les données de l'endoscopie bronchique ayant retrouvé un profil anatomopathologique d'alvéolite immune ont été récupérées. La positivité des recherches bactériologiques, mycobactériologiques virales et parasitologiques ainsi que les germes retrouvés au LBA ont été relevés. Pour la PCR pneumocystose, la quantification de la charge fongique à l'aide des copies et des cycles a été 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). Cette classification est celle utilisée au CHU de Nantes. Concernant l'examen anatomopathologique, la cellularité totale était classée comme moyenne pour un taux inférieur à 150 000 cellules/mm³, et abondante pour un taux supérieur à ce seuil. Les taux en pourcentage de chaque population cellulaire étaient recueillis, ainsi que la présence des 4 anomalies morphologiques du profil d'alvéolite immune citées ci-dessus.

e. Diagnostic retenu

Le diagnostic étiologique final de la pneumopathie infiltrante diffuse était évalué. Celui-ci était recherché dans le dossier médical jusqu'au 1^{er} juillet 2019, date de la fin du recueil. En effet, certaines étiologies étaient parfois diagnostiquées plusieurs mois après la démarche diagnostique initiale. La date du diagnostic final était recueillie. Ces diagnostics pouvaient pour certains avoir été posés après discussion multidisciplinaire avec ou sans la réalisation d'une biopsie pulmonaire. Pour les diagnostics incertains, tous les dossiers médicaux ont été revus par un comité d'adjudication composé du Dr Stéphanie DIROU (Pneumologue) et du Dr Christine SAGAN (Anatomopathologiste). Ce comité avait pour objectif de redresser les diagnostics quand le dossier le permettait. Le diagnostic de pneumopathie infectieuse était retenu même en l'absence de documentation microbiologique quand le contexte clinique, les données paracliniques et l'évolution plaidaient en faveur de cette étiologie. Certains de ces dossiers ont été revus par le comité d'adjudication. Concernant la pneumocystose, quand la charge fongique n'était pas assez élevée, le diagnostic était retenu lorsque les β -D Glucanes étaient élevés ou après discussion multidisciplinaire (pneumologue, infectiologue, anatomopathologiste, radiologue).

E. Description de la technique du LBA

Dans notre centre, la technique de réalisation du lavage broncho-alvéolaire respectait les recommandations de l'ATS de 2012 (49). Néanmoins, seulement 90 ml (3 seringues de 30 ml) de sérum salé isotonique tiède étaient instillés après positionnement du fibroscope. Un rendement supérieur à 30% était également nécessaire pour proposer un taux de cellules totales par l'anatomopathologiste. Les prélèvements étaient immédiatement transmis au service d'anatomie et cytologie pathologiques après l'examen.

F. Critères de jugements

1) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la prévalence des étiologies de PID devant un profil d'alvéolite immune au LBA.

2) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires étaient :

- L'association des facteurs cliniques, radiologiques et biologiques aux différentes étiologies de PID avec une alvéolite immune au LBA
- Développer un algorithme Random Forest pour prédire les diagnostics étiologiques d'une PID devant une alvéolite immune au LBA
- Déterminer les facteurs cliniques, radiologiques et biologiques ayant le plus d'apport prédictif du diagnostic étiologique final d'une PID devant une alvéolite immune au LBA
- La fréquence des diagnostics étiologiques des PID chez les patients recevant une corticothérapie ou une immunothérapie, associés au profil d'alvéolite immune
- La fréquence des diagnostics étiologiques des PID chez les patients immunodéprimés ou transplantés associés au profil d'alvéolite immune
- La fréquence des germes microbiologiques associés au profil d'alvéolite immune

- Le délai entre le début des symptômes de la PID et le diagnostic final

G. Éthique

Le protocole de l'étude a été soumis et validé par la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du CHU de Nantes, et par le Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle, organisme de la Société de Pneumologie de Langue Française (CEPRO) ([Annexe 3](#)).

H. Analyses statistiques

Le logiciel R (version 3.3.0) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques et certains graphiques. Les variables continues ont été décrites selon leur moyenne et écart-type. Les variables catégorielles ont été décrites selon leur effectif et pourcentage. Nous avons considéré à 5% le seuil de significativité statistique pour l'ensemble des tests.

Une analyse descriptive univariée a été réalisée pour étudier la population globale et pour analyser les variables associées au diagnostic étiologique final (après exclusion des diagnostics incertains ou avec un faible effectif). Nous avons utilisé le test du Khi-deux 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, ou à l'aide d'une ANOVA à un facteur lorsque plus de deux moyennes ont été comparées. Si les conditions d'application de ces tests n'étaient pas respectées (normalité des distributions), nous avons respectivement eu recours au test de Mann-Whitney-Wilcoxon et au test non-paramétrique de Kruskal-Wallis.

L'algorithme de machine learning du Random Forest (version du package 4.6-12 sur R) a été utilisé pour construire un modèle de prédiction du diagnostic étiologique. Les données ont d'abord été préparées. Dans un premier temps les données manquantes ont été imputées après exclusion des variables ayant plus de 10% de valeurs manquantes. Les variables informatives pour la classification diagnostique ont été identifiées via l'algorithme Boruta sur R (version du package 5.2.0). C'est une méthode itérative de sélection de variables basée la permutation aléatoire des valeurs au sein d'un algorithme de classification de forêt d'arbres aléatoires. Les arbres sont développés sur différents échantillons *bootstrap*. L'importance d'une variable est calculée en mesurant la différence de performance obtenue par le classifieur (i) sans permutation des valeurs de cette variable et (ii) avec permutation aléatoire des valeurs. Ainsi, plus une variable est importante pour prédire correctement un diagnostic, plus la permutation aléatoire de cette variable va faire chuter les performances prédictives du classifieur. L'importance des variables est exprimée en moyenne d'importance (minimum d'importance ; maximum d'importance). Si cette moyenne est statistiquement supérieure à la moyenne d'importance de l'ensemble des variables permutées, la variable est sélectionnée par l'algorithme pour la modélisation.

Pour construire notre modèle Random Forest, seules les variables sélectionnées par l'algorithme Boruta ont été utilisées. Les données ont tout d'abord été séparées en deux échantillons : un échantillon d'apprentissage permettant de construire le modèle (75% du volume des données) et un échantillon de validation permettant d'en évaluer les performances de manière indépendante (25% du volume des données). La séparation (*split*) des données a été faite de manière aléatoire mais en stratifiant sur la variable à prédire (le diagnostic) afin que la fréquence de chaque diagnostic soit similaire dans les deux échantillons. La séparation stratifiée des données a été effectuée avec le package Caret (version du package 6.0-78).

Les deux principaux paramètres de l'algorithme Random Forest sont *ntree* (nombre d'arbres dans la forêt) et *mtry* (le nombre de variables tirées aléatoirement à chaque nœud pour sélectionner la variable la plus prédictive). La valeur de ces deux paramètres a été optimisée (phase de *tuning* du modèle), c'est à dire choisie comme celle engendrant les meilleures performances prédictives du modèle. Les paramètres de performance globale du modèle testé sur l'échantillon test ont été déterminés. Par

la suite, les résultats obtenus après 1000 *splits* des données ont été agrégés pour obtenir un modèle fiable. Les métriques permettant l'évaluation des performances prédictives du modèle sont la sensibilité ou *recall*, la valeur prédictive positive ou *precision*, et la moyenne pondérée de ces deux métriques : le *F1 score*. Elles ont été calculées pour chaque diagnostic comme ceci :

- *Recall* = Vrais positifs / (Vrais positifs + Faux négatifs) : Parmi les personnes diagnostiquées « A », combien sont prédites comme « A »

- *Precision* = Vrais positifs / (Vrais positifs + Faux positifs) : Parmi les personnes prédites « A », combien sont réellement diagnostiquées comme « A »

- *Score F1* = $2 \times (Precision \times Recall) / (Precision + Recall)$: moyenne pondérée du *Recall* et de la *Precision*

Enfin, l'importance des variables dans notre modèle final a été analysée. L'importance d'une variable est représentée par sa *Mean Decrease Accuracy*, c'est-à-dire la perte de précision imputée au modèle par son retrait, moyenné sur l'ensemble des arbres. Les variables les plus importantes sont celles avec la *Mean Decrease Accuracy* la plus élevée.

III. Résultats

A. Patients et caractéristiques de la population

1) Diagramme de flux

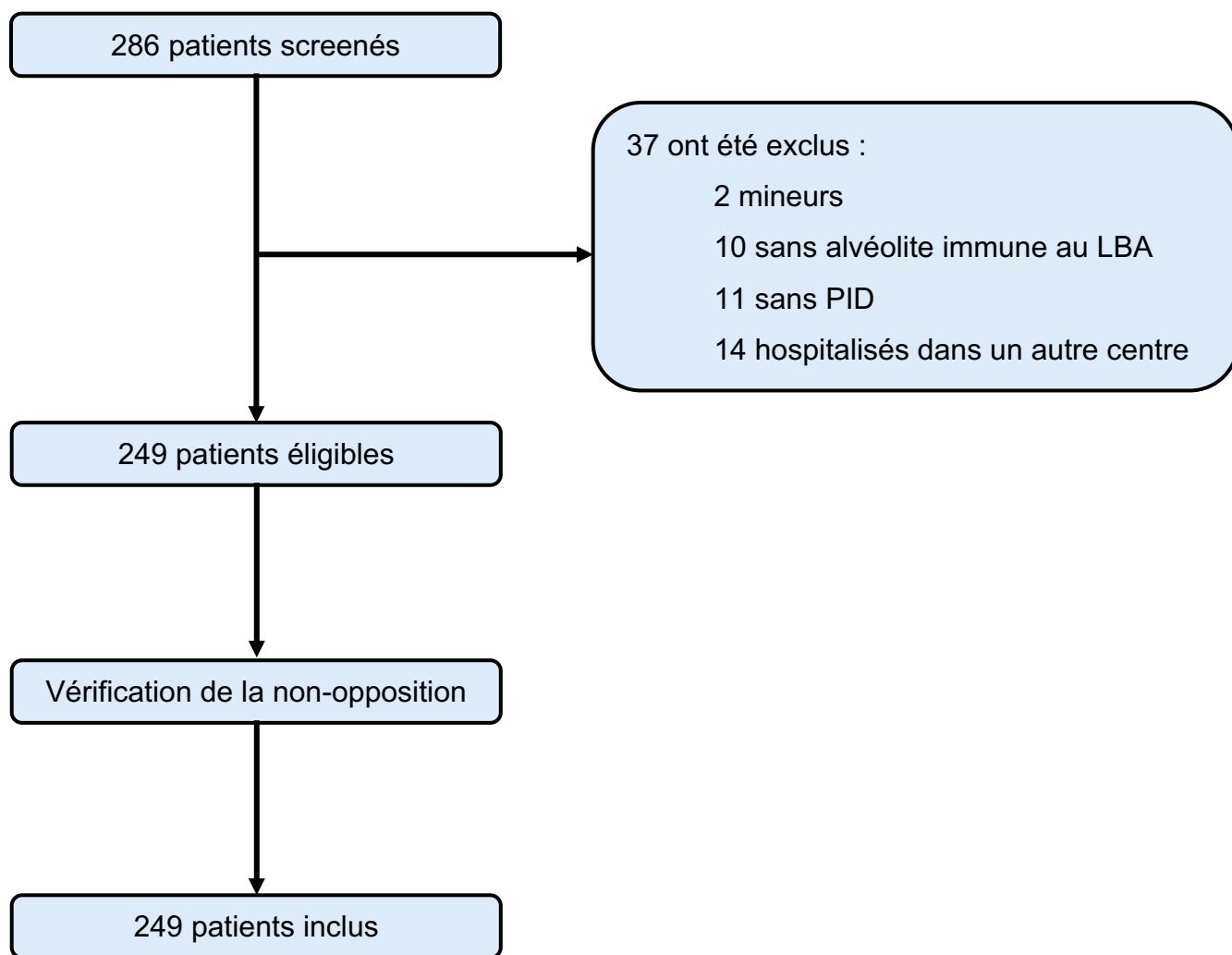


Figure 11 : Diagramme de flux de l'étude : screening, éligibilité, inclusion.

Entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 décembre 2018, 286 patients ont été screenés par l'extraction automatisée des dossiers avec un diagnostic d'alvéolite immune posé par l'anatomopathologiste sur le LBA ([Figure 11](#)). Parmi eux, 37 cas ont été exclus car ils ne respectaient pas les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude. Après vérification de la non-opposition d'inclusion des patients, 249 patients ont été inclus pour l'analyse rétrospective.

2) Caractéristiques globales des patients

Caractéristiques cliniques des patients	Total (n=249)
Âge, années	57 ± 16
Sexe Masculin, n (%)	140 (56)
Tabagisme, n (%)	
Fumeur (actif ou sevré) (NA=3)	98 (40)
Fumeur actif (NA=1)	12 (5)
Nombre de paquets-années pour fumeurs	21 ± 18
Antécédents, n (%)	
Diabète	32 (13)
Insuffisance rénale (clairance < 60 ml/min)	36 (14)
Insuffisance respiratoire chronique	17 (7)
Immunodéprimé	163 (65)
Cancer solide	65 (26)
Cancer hématologique	56 (22)
Transplantation d'organe solide	39 (16)
Transplantation de moelle osseuse	24 (10)
Connectivite	20 (8)
VIH	8 (3)
Traitements, n (%)	
Corticothérapie	75 (30)
Dose de corticoïdes, mg/jour	16,5 ± 16
Méthotrexate	18 (7)
Mycophénolate mofétil	20 (8)
Ciclosporine	20 (8)
Chimiothérapie	29 (12)
Immunothérapie	11 (4)
Prophylaxie Pneumocystose	43 (17)
Clinique, n (%)	
Fièvre	94 (38)
Altération de l'état général	40 (16)
Toux	145 (58)
Dyspnée	187 (75)
Expectorations	53 (21)
Signes extra-thoraciques	38 (15)

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients. NA : non applicable.

La moyenne d'âge des 249 patients porteurs d'une PID et d'une alvéolite immune était de 57 ans et 140 d'entre eux (56%) étaient des hommes ([Tableau 5](#)). Quatre-vingt-dix-huit patients (40%) présentaient un tabagisme (actif ou sevré) avec un nombre de paquets années moyen de 21. Environ un quart de la population (65 patients) présentait un antécédent de cancer solide et 22% (56 patients) de cancer hématologique. Les cancers du sein (31% des cancers solides), de la peau (21%) et

du poumon (17%) étaient les cancers les plus fréquents. Parmi les 39 patients transplantés d'un organe solide (16%), 21 (54%) étaient transplantés pulmonaires, 11 (28%) transplantés rénaux, 4 (10%) transplantés cœur-poumon et 3 (8%) transplantés cardiaques. Une plus petite proportion était transplantée de moelle osseuse (10%) ou présentait un antécédent de connectivite (8%). La corticothérapie était le traitement immunosuppresseur le plus fréquent (30% des patients) avec une dose moyenne journalière de 16,5 mg. Vingt-neuf patients (12%) étaient traités par chimiothérapie et 11 patients (4%) par immunothérapie. Au total, 163 patients (65%) étaient considérés immunodéprimés. Une prophylaxie pour la pneumocystose était retrouvée chez 43 patients (17% de la population générale et 26% des immunodéprimés) avec dans la moitié des cas une prophylaxie par cotrimoxazole (24 patients). Les signes cliniques les plus fréquents étaient la dyspnée (75%), la toux (58%) et la fièvre (38%) mais la présence de signes extra-thoraciques (cutanés, oculaires, articulaires, musculaires) n'était pas rare (15%).

Caractéristiques radiologiques des patients	Total (n=249)
Lésions au scanner thoracique, n (%) (NA=21)	
Verre dépoli	179 (79)
Réticulations	88 (39)
Micronodules	66 (29)
Condensations	62 (27)
Épaississement des septas	37 (16)
Trapping en mosaïque	11 (5)
Atteinte bilatérale, n (%)	197 (86)
Localisation de l'atteinte, n (%) (NA=21)	
Diffus	136 (60)
Inférieurs	54 (24)
Supérieurs	32 (14)

Tableau 6 : Caractéristiques radiologiques des patients.

Les patterns radiologiques retrouvés chez les patients porteurs d'une alvéolite immune étaient très hétérogènes ([Tableau 6](#)). Le verre dépoli était la lésion la plus fréquente (79%) avec préférentiellement une atteinte bilatérale (86%) et diffuse (60%). La présence de condensation n'était jamais la seule lésion retrouvée au TDM (excluant alors le diagnostic de PID), mais toujours associée à une autre (le plus souvent du verre dépoli). De plus, pour les 21 patients dont le scanner n'était pas réalisé, un syndrome interstitiel était systématiquement retrouvé à la radiographie thoracique.

Les caractéristiques biologiques de la numération de formule sanguine étaient dans la norme dans la majorité des cas, avec notamment l'absence d'hyperéosinophilie et un taux de lymphocytes dans les limites basses de la normale ([Tableau 7](#)). La CRP moyenne était élevée à 65,4 mg/dL évoquant un syndrome inflammatoire biologique. La proportion de positivité des examens biologiques à visée étiologique tels que les anticorps anti-nucléaires ou l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ne peut être rapportée à la population globale à cause d'un nombre trop élevé de données manquantes ([Annexe 4](#)).

Caractéristiques biologiques des patients	Total (n=249)
Biologie sanguine	
Leucocytes, giga/L (NA= 36)	8,0 ± 6,0
Neutrophiles, giga/L (NA= 47)	5,5 ± 4,0
Lymphocytes, giga/L (NA= 47)	1,6 ± 3,7
Éosinophiles, giga/L (NA=48)	0,18 ± 0,21
Hémoglobine, g/dL (NA=36)	12,1 ± 2,2
Plaquettes, giga/L (NA= 39)	278 ± 561
CRP, mg/dL (NA= 92)	65,4 ± 73,2
Fibroscopie, n (%)	
Bactérie	37 (15)
Mycobactérie (NA= 4)	7 (3)
PCR virale positive (NA= 18)	34 (15)
Parasite	94 (38)
Kystes pneumocystis au direct	17 (7)
PCR Pneumocystis positive (NA= 75)	89 (51)
PCR Pneumocystis copies (NA= 4)	
Colonisation	32 (38)
Intermédiaire	25 (29)
Infection	28 (33)
Cellularité au LBA, cellules / ml	245 692 ± 350 317
Populations cellulaires au LBA, % (NA=4)	
Macrophages	43 ± 17
Lymphocytes	51 ± 18
Neutrophiles	5 ± 8
Éosinophiles	1,5 ± 4
Anomalies morphologiques au LBA, n (%) (NA=1)	
Lymphocytes activés	238 (96)
Macrophages en paquets	245 (99)
Macro. en transformation épithélioïde	240 (97)
Macro. spumeux	185 (75)

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques des patients.

Les analyses microbiologiques de la fibroscopie bronchique sont également présentées ([Tableau 7](#)). La PCR *Pneumocystis* était positive dans la moitié de la population testée (89 patients) avec une répartition quasiment homogène entre les PCR considérées comme une colonisation (38%), en zone intermédiaire (29%) ou comme une infection (33%). L'analyse anatomopathologique du lavage broncho-alvéolaire des patients porteurs d'une alvéolite immune retrouvait en moyenne une cellularité élevée à $245\,692 \pm 350\,317$ cellules/mL. L'analyse quantitative des populations cellulaires mettait en évidence une lymphocytose à $51 \pm 18\%$, un taux de macrophages diminué à $43 \pm 17\%$, un taux de neutrophiles et d'éosinophiles légèrement supérieurs à la normale, respectivement à $5 \pm 8\%$ et $1,5 \pm 4\%$. L'analyse morphologique retrouvait presque constamment la présence de lymphocytes activés (96%), de macrophages en paquets (99%) et de macrophages en transformation épithélioïde (97%). La présence de macrophages spumeux ou micro-vacuolisés était moins fréquente (75%).

3) [Répartition annuelle](#)

Sur la période d'inclusion, le nombre annuel de diagnostics d'alvéolite immune n'était pas uniforme ([Figure 12](#)). En effet, il était en constante augmentation entre 2012 et 2015 (28 à 45 patients respectivement), alors qu'il était en diminution dans les années suivantes. Le nombre moyen de patients présentant une PID et porteurs d'une alvéolite immune au CHU de Nantes est de 36 ± 6 patients par an.

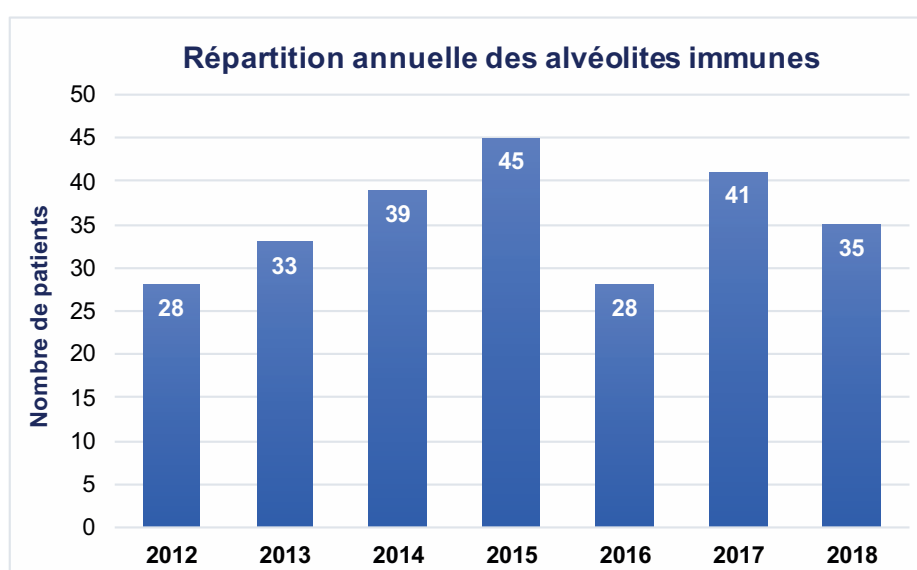


Figure 12 : Répartition annuelle des diagnostics d'alvéolite immune au CHU de Nantes.

B. Diagnostic étiologique

1) Population globale

Les diagnostics étiologiques finaux pour tous les patients porteurs d'une PID avec une alvéolite immune au LBA étaient recueillis ([Figure 13 et Tableau 8](#)).

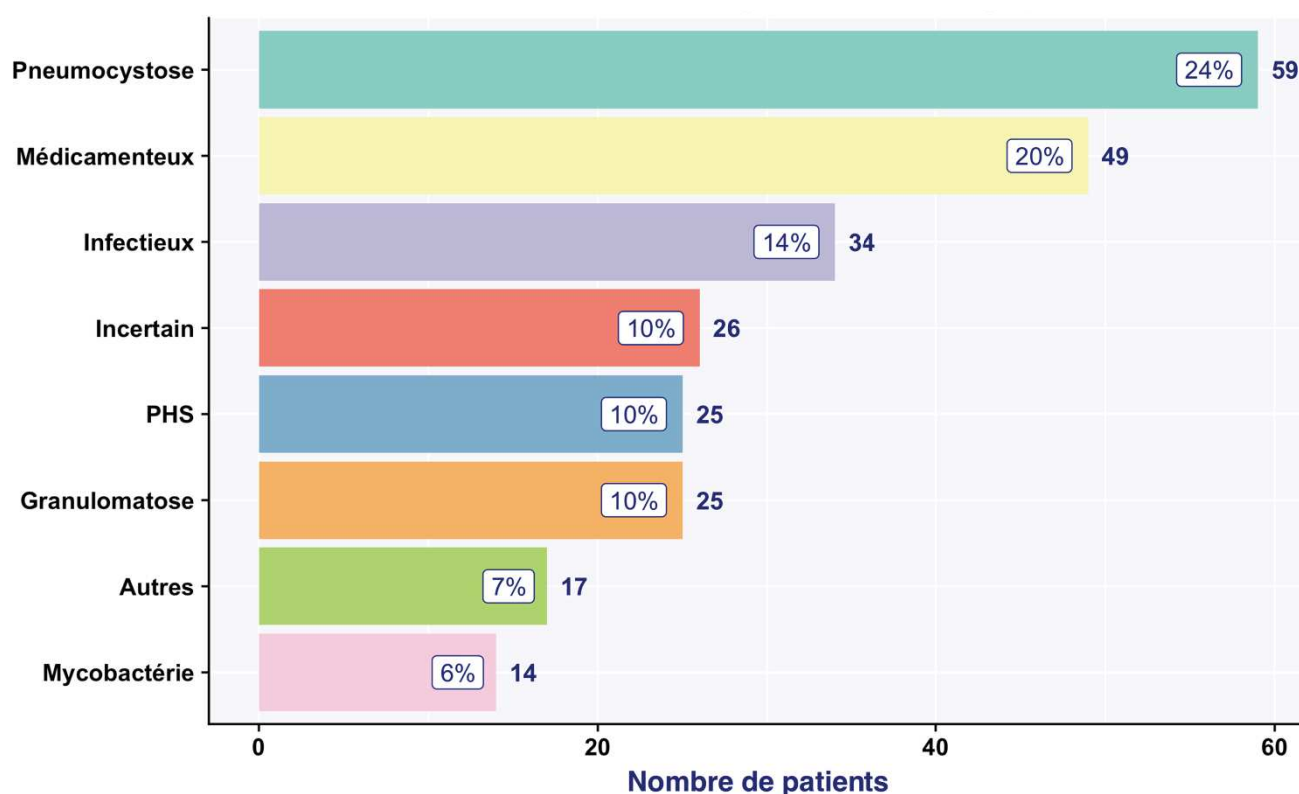


Figure 13 : Répartition des diagnostics étiologiques dans la population globale.

Le premier diagnostic étiologique en termes de fréquence était celui de pneumocystose chez 59 patients (24%). Il était posé à l'examen direct du LBA, par la PCR *Pneumocystis* avec ou sans aide des β -D Glucanes sanguins, ou encore en réunion de concertation pluridisciplinaire (pneumologue, infectiologue, radiologue, anatomopathologiste). Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse était posé chez 49 patients (20%). Les médicaments les plus souvent imputés étaient l'évérolimus (11 patients soit 22% des pneumopathies médicamenteuses), suivi par le nivolumab et le méthotrexate (5 patients chacun soit 10%). L'amiodarone a été imputée à la pneumopathie médicamenteuse dans seulement 3 cas (6%). Trente-quatre patients (14% de la population globale) étaient porteurs d'une pneumopathie

infectieuse avec une identification virale dans la moitié des cas. Les virus les plus fréquemment en cause étaient le virus respiratoire syncytial, le coronavirus et le rhinovirus ([Tableau 9](#)). Pour les patients sans identification virale imputée à la pneumopathie, le diagnostic de pneumopathie infectieuse était retenu en fonction du contexte clinique (fièvre, contagion infectieuse, évolution de la maladie), et ce après validation par le comité d'adjudication. Les pneumocystoses et les mycobactéries n'étaient pas inclus dans ce cadre étiologique. Dix pour cent des patients avaient respectivement un diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité (25 patients), de granulomatose (25 patients) essentiellement des sarcoïdoses, ou enfin un diagnostic incertain (26 patients). En effet pour cette dernière catégorie, un diagnostic précis n'a pas été retrouvé après analyse du dossier médical, et ce malgré évaluation par le comité d'adjudication. Cela pouvait être en lien avec un manque d'investigation (3 patients), avec une évolution favorable spontanée de la PID sans contexte infectieux évident (10 patients), ou encore avec la survenue d'un décès avant exploration (4 patients). Les autres patients n'ont pas eu de diagnostic précis posé car trop incertain avec les explorations à disposition. Pour ceux ayant reçu un traitement, 7 d'entre eux ont eu un traitement anti-infectieux, 4 une corticothérapie, et un patient l'association de ces deux traitements. Le diagnostic de mycobactérie était posé pour 14 patients (6%) dont 11 patients atteints par *Mycobacterium tuberculosis* (5% de la population globale) et 3 patients de mycobactérie non tuberculeuse comme *Mycobacterium avium* (1%).

Le dernier groupe de diagnostic étiologique classé comme « autres », regroupait tous les diagnostics les plus rares et qui représentaient moins de 2% de la population globale. Nous avons retrouvé 5 patients dont le diagnostic final était une PID liée à une connectivite (2%) (2 patients atteints d'un Gougerot-Sjögren, un de sclérodermie, un du syndrome des anti-synthétases et un de polyarthrite rhumatoïde). Trois patients (1%) étaient respectivement porteurs d'une vascularite et d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) pulmonaire.

Au total sur l'ensemble de la population ayant été diagnostiquée (exclusion des diagnostics incertains), le délai moyen entre le début des symptômes et la date du diagnostic étiologique final était de $4,2 \pm 13$ mois.

Diagnostic étiologique, n (%)	Total (n=249)
Pneumocystose	59 (24)
Médicamenteux	49 (20)
Infectieux	34 (14)
Incertain	26 (10)
Pneumopathie d'hypersensibilité	25 (10)
Granulomatose	25 (10)
Sarcoïdose	19 (8)
DICV	2 (1)
Autre Granulomatose	4 (1)
Autres	17 (7)
Connectivite	5 (2)
Vascularite	3 (1)
GVH Pulmonaire	3 (1)
Bactérie (germe intracellulaire)	2 (1)
PINS idiopathique	1 (0,5)
POC idiopathique	1 (0,5)
Lymphome	1 (0,5)
Silicose	1 (0,5)
Mycobactérie	14 (6)
Mycobacterium tuberculosis	11 (5)
Mycobactérie non tuberculeuse	3 (1)

Tableau 8 : Diagnostics étiologiques finaux dans la population globale.

Identification pneumopathies virales, n (%)	Total (n=17)
VRS	3 (17)
Coronavirus et Rhinovirus	3 (17)
Coronavirus	2 (12)
CMV	2 (12)
Métapneumovirus	2 (12)
Rhinovirus	1 (6)
Grippe A	1 (6)
Parainfluenzae	1 (6)
EBV	1 (6)
Adénovirus	1 (6)

Tableau 9 : Identification des virus responsables des pneumopathies infectieuses.

2) Sous populations

Au vu de la forte proportion de patients immunodéprimés dans notre cohorte, nous avons analysé la répartition des diagnostics étiologiques dans différentes sous-populations.

a. Immunodéprimés

Parmi les 163 patients immunodéprimés (65% de la population globale), le diagnostic le plus fréquent était la pneumocystose (59 patients soit 36%). Ainsi, tous les patients avec un diagnostic final de pneumocystose étaient immunodéprimés. Parmi les immunodéprimés, 26% avaient une prophylaxie contre la pneumocystose et 46% avaient une corticothérapie. Le second diagnostic par ordre de fréquence était celui de pneumopathie médicamenteuse avec 46 patients (28% des patients immunodéprimés). Ici encore, on remarque que la quasi-totalité des patients porteurs de ce diagnostic étaient immunodéprimés (46 sur 49 patients). Le diagnostic de pneumopathie infectieuse était posé chez 27 patients (16%). Les autres diagnostics étaient moins fréquents avec notamment 2 patients atteints de PHS, et 6 de granulomatose.

b. Corticothérapie

Soixante-quinze patients étaient traités par corticothérapie (30%). Parmi eux, 26 patients avaient une prophylaxie contre la pneumocystose (35%). La majorité avait un diagnostic final de pneumocystose (31 patients soit 41%), suivi par les diagnostics de pneumopathie médicamenteuse (17 patients soit 23%) et de pneumopathie infectieuse (12 patients soit 16%). Aucun patient sous corticothérapie n'a été diagnostiqué avec une pneumopathie d'hypersensibilité. Seulement 27 patients (11% de la population globale et 36% des patients traités par corticoïdes) avaient une corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg par jour. Une prophylaxie contre la pneumocystose n'était présente que chez 11 patients d'entre eux (41%). En revanche, la répartition des diagnostics étiologiques n'était pas modifiée avec une majorité de pneumocystose (13 patients soit 48%), suivi encore par les diagnostics de pneumopathie médicamenteuse (7 patients soit 26%) et de pneumopathie infectieuse (6 patients soit 22%). Il est important de souligner que malgré une dose de corticoïdes

supérieure à 10 mg, le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse était assez fréquent.

c. Immunothérapie

L'immunothérapie est désormais une option thérapeutique incontournable pour le traitement de certains cancers pulmonaires et cutanés. Ces anticorps monoclonaux sont dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire, notamment des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes (CTLA4, PD1) ou leur ligands (PD-L1). Ils vont ainsi permettre de « booster » la réponse immunitaire anti-cancéreuse. Néanmoins, ces nouvelles thérapies sont également pourvoyeuses de pneumopathies interstitielles. Dans notre population, 11 patients étaient traités par une immunothérapie (4% de la population globale), dont le premier en janvier 2017. Sept d'entre eux (64%) ont eu un diagnostic final de pneumopathie médicamenteuse liée à l'immunothérapie, 3 (27%) un diagnostic de pneumocystose et un patient n'avait pas de diagnostic certain posé. Ainsi, chez les patients traités par immunothérapie, le diagnostic de la PID devant une alvéolite immune était majoritairement une pneumopathie médicamenteuse conduisant le plus souvent à l'arrêt du traitement et à une corticothérapie. Néanmoins une proportion non négligeable de pneumocystose était observée conduisant à une prudence sur l'interprétation de l'alvéolite immune chez ces patients. De plus, ces traitements entraînant un afflux lymphocytaire sur le site tumoral, une lymphocytose au LBA dans les cancers pulmonaires doit être interprétée avec précaution avant de poser le diagnostic d'alvéolite immune.

d. Transplantation pulmonaire

Le CHU de Nantes fait partie des 11 centres de transplantation pulmonaire en France. Vingt-et-un patients étaient transplantés des poumons dans notre population globale. Le diagnostic le plus fréquent était encore une fois celui de pneumocystose (7 patients soit 33%), suivi de celui de pneumopathie infectieuse (6 patients soit 28%). Seulement 2 patients avaient un diagnostic de pneumopathie médicamenteuse, un attribué à un bêtabloquant et un à l'évérolimus. Enfin, 4 patients (19%) n'avaient pas de diagnostic certain de leur PID soulignant la difficulté diagnostique dans cette population.

C. Facteurs associés avec le diagnostic étiologique

Un objectif secondaire de notre étude était de rechercher des facteurs cliniques, radiologiques et biologiques associés au diagnostic étiologique final devant une alvéolite immune au LBA. Pour ce faire, nous avons réalisé des analyses univariées pour chaque donnée avec les 5 étiologies les plus fréquentes à savoir la pneumocystose, les pneumopathies médicamenteuses, les pneumopathies infectieuses, les pneumopathies d'hypersensibilité et les granulomatoses. Les diagnostics « incertains » ont été exclus pour ne pas biaiser la recherche de facteurs prédictifs. Les diagnostics « autres » et les mycobactéries ont été exclus devant un faible nombre de patients.

Plusieurs **facteurs cliniques** sont associés avec le diagnostic étiologique final. L'âge, un antécédent de diabète, d'insuffisance rénale, de cancer solide, de cancer hématologique, de transplantation d'organe solide ou de moelle, un traitement par corticoïdes, mycophénolate mofétil, ciclosporine, une chimiothérapie, ou une immunothérapie, une immunodépression, une prophylaxie pour la pneumocystose, la présence d'une fièvre, d'une dyspnée ou de signes extra-thoraciques étaient les facteurs associés en analyse univariée ([Tableau 10](#)). Il en est de même pour les services d'hospitalisation de pneumologie, de néphrologie et de maladies infectieuses ([Tableau 11](#)). Ce sont les services dans lesquels le patient était hospitalisé lors de l'enquête étiologique de la PID et où était réalisée la fibroscopie bronchique retrouvant l'alvéolite immune. Les **facteurs radiologiques** associés avec le diagnostic étiologique étaient la présence de verre dépoli, de micronodules, de condensations ou un trapping en mosaïque ([Tableau 12](#)). Enfin pour les **facteurs biologiques**, l'analyse univariée retrouvait une différence significative pour les cellules de la numération de formule sanguine hormis les plaquettes, pour la positivité des examens microbiologiques à la fibroscopie hormis la mycobactériologie et pour le pourcentage de neutrophiles, de macrophages et d'éosinophiles au LBA ([Tableau 13](#)).

Le délai moyen entre le début des symptômes et la date du diagnostic étiologique final était significativement plus élevé pour les PHS et les granulomatoses (respectivement 9 ± 12 mois et $9 \pm 7,5$ mois) que pour les pneumocystoses, les pneumopathies médicamenteuses et les pneumopathies infectieuses (respectivement 1 ± 2 mois, $1 \pm 1,5$ mois et $1 \pm 1,1$ mois) ($p < 0,0001$).

Caractéristiques cliniques selon étiologie (n= 192)	Pneumocystose (n=59)	Médicamenteux (n=49)	Infectieux (n=34)	PHS (n=25)	Granulomatose (n =25)	Univarié p
Âge, années	57 ± 16	65 ± 13	54 ± 17	60 ± 14	50 ± 15	0,001
Sexe Masculin, n (%)	29 (49)	26 (53)	17 (50)	16 (64)	20 (80)	0,08
Tabagisme, n (%)						
Fumeur (NA=3)	24 (40)	21 (43)	10 (29)	8 (32)	12 (48)	0,5
Fumeur actif (NA=130)	3 (5)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	4 (16)	0,1
Nombre de PA	18 ± 14	30 ± 30	23 ± 18	14 ± 16	21 ± 16	0,5
Antécédents, n (%)						
Diabète	11 (18)	6 (12)	7 (20)	0 (0)	1 (4)	0,04
Insuff. rénale	15 (25)	9 (18)	4 (12)	1 (4)	1 (4)	0,04
Insuff. respiratoire	3 (5)	4 (8)	3 (8)	2 (8)	2 (8)	0,9
Immunodéprimé	59 (100)	46 (93)	27 (80)	2 (8)	6 (24)	0,0001
Cancer solide	18 (32)	27 (56)	7 (21)	5 (20)	1 (4)	0,0005
Cancer hématologique	22 (37)	7 (14)	15 (45)	0 (0)	0 (0)	0,0001
TOS	19 (31)	7 (15)	7 (21)	0 (0)	1 (4)	0,0008
TM	9 (15)	0 (0)	8 (23)	0 (0)	0 (0)	0,0004
Connectivite	6 (11)	6 (13)	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0,3
VIH	4 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,3
Traitements, n (%)						
Corticothérapie	31 (52)	17 (34)	12 (35)	0 (0)	5 (20)	0,0005
Dose, mg/jour	20 ± 19	13 ± 10	12 ± 9	/	11 ± 3	0,7
Méthotrexate	6 (10)	6 (12)	2 (6)	0 (0)	2 (8)	0,4
Mycophénolate mofétil	9 (15)	2 (4)	4 (12)	0 (0)	0 (0)	0,03
Ciclosporine	6 (10)	4 (8)	8 (23)	0 (0)	1 (4)	0,04
Chimiothérapie	12 (20)	14 (28)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0,0002
Immunothérapie	3 (5)	7 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,02
Prophylaxie Pneumocystose	13 (21)	3 (6)	15 (44)	0 (0)	1 (4)	0,0001
Clinique, n (%)						
Fièvre	39 (66)	15 (30)	27 (79)	2 (8)	2 (8)	0,0001
AEG	9 (15)	5 (10)	6 (17)	4 (16)	3 (12)	0,9
Toux	31 (52)	28 (57)	21 (62)	18 (72)	11 (44)	0,3
Dyspnée	48 (81)	44 (89)	28 (82)	21 (84)	14 (56)	0,02
Expectorations	12 (20)	7 (14)	9 (26)	7 (28)	4 (16)	0,5
Signes extra-thoraciques	2 (3)	4 (8)	2 (6)	4 (16)	14 (56)	0,0001

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des patients selon l'étiologie et analyse univariée. TOS : Transplantation d'organe solide. TM : Transplantation de moelle.

Caractéristiques cliniques selon étiologie (n= 192)	Pneumocystose (n=59)	Médicamenteux (n=49)	Infectieux (n=34)	PHS (n=25)	Granulomatose (n =25)	Univarié p
Service d'hospitalisation, n (%)						
Pneumologie	20 (34)	30 (61)	16 (47)	22 (88)	22 (88)	0,0001
UTT	8 (13)	4 (8)	3 (3)	0 (0)	1 (4)	0,3
Médecine interne	5 (8)	2 (4)	2 (6)	0 (0)	2 (8)	0,7
Néphrologie	6 (10)	0 (0)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0,046
SMIT	3 (5)	1 (2)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0,001
Soins intensifs	6 (10)	5 (10)	3 (3)	3 (12)	0 (0)	0,5
Autres	11 (17)	7 (14)	4 (12)	0 (0)	0 (0)	0,02

Tableau 11 : Service d'hospitalisation des patients selon l'étiologie et analyse univariée. UTT : Unité de transplantation thoracique. SMIT : Service de maladies infectieuses et tropicales. Soins intensifs regroupe les soins intensifs de pneumologie et la réanimation médicale.

Caractéristiques radiologiques selon étiologie (n= 192)	Pneumocystose (n=59)	Médicamenteux (n=49)	Infectieux (n=34)	PHS (n=25)	Granulomatose (n =25)	Univarié p
Lésions au TDM, n (%) (NA=20)						
Verre dépoli	49 (96)	25 (81)	27 (90)	24 (96)	11 (47)	0,0005
Micronodules	7 (14)	2 (5)	9 (30)	8 (32)	17 (74)	0,0005
Réticulations	14 (27)	19 (44)	9 (30)	15 (60)	9 (39)	0,06
Épaississement des septas	8 (16)	9 (21)	4 (13)	4 (16)	3 (13)	0,9
Condensations	8 (16)	15 (34)	12 (40)	1 (4)	4 (17)	0,004
Trapping en mosaïque	0 (0)	1 (2)	1 (3)	5 (20)	2 (8)	0,004
Lésions bilatérales, n (%)	49 (83)	39 (79)	27 (79)	23 (92)	20 (80)	0,6
Lobes atteints, n (%) (NA=21)						
Diffus	40 (68)	25 (51)	19 (55)	14 (56)	15 (60)	0,5
Inférieurs	6 (11)	10 (20)	8 (23)	8 (32)	5 (20)	0,1
Supérieurs	5 (8)	8 (16)	2 (9)	3 (12)	3 (12)	0,6

Tableau 12 : Caractéristiques radiologiques selon l'étiologie et analyse univariée.

Caractéristiques biologiques selon étiologie (n= 192)	Pneumocystose (n=59)	Médicamenteux (n=49)	Infectieux (n=34)	PHS (n=25)	Granulomatose (n =25)	Univarié p
Biologie sanguine						
Leucocytes, giga/L (NA= 36)	8,7 ± 7,8	7,7 ± 3,4	7 ± 4,2	9,3 ± 3,1	5,5 ± 2,3	0,008
Neutrophiles, giga/L (NA= 47)	5,9 ± 4,1	5,6 ± 3,3	4,6 ± 3,2	6,1 ± 2,8	3,5 ± 1,7	0,02
Lymphocytes, giga/L (NA= 47)	1,9 ± 6,7	1,5 ± 1,7	1,2 ± 1,1	1,8 ± 0,7	1,1 ± 0,5	0,0003
Éosinophiles, giga/L (NA=48)	0,121 ± 0,112	0,158 ± 0,149	0,164 ± 0,286	0,298 ± 0,237	0,237 ± 0,287	0,007
Hémoglobine, g/dL (NA=36)	11,5 ± 1,53	11,6 ± 2,2	11,1 ± 2,2	13,9 ± 1,8	13,7 ± 2,1	0,0001
Plaquettes, giga/L (NA= 39)	236 ± 119	264 ± 131	212 ± 115	266 ± 82	238 ± 84	0,4
CRP, mg/dL (NA= 92)	78 ± 74	63 ± 67	97 ± 95	31 ± 41	11 ± 6	0,0002
Fibroscopie, n (%)						
Bactérie	13 (22)	9 (18)	5 (15)	0 (0)	1 (4)	0,03
Mycobactérie (NA= 4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
PCR virale positive (NA= 18)	9 (15)	6 (12)	17 (50)	0 (0)	0 (0)	0,0001
Parasite	40 (67)	11 (22)	15 (44)	5 (20)	4 (16)	0,0005
Kystes pneumocystis au direct	16 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,0001
PCR Pneumocystis positive (NA= 75)	55 (100)	18 (50)	4 (16)	2 (15)	1 (10)	0,0001
PCR Pneumocystis copies (NA= 164)						
Colonisation	9 (18)	18 (61)	4 (100)	2 (100)	1 (100)	/
Intermédiaire	15 (30)	6 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Infection	27 (52)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Cellules au LBA, cellules/ml (NA=122)	282266 ± 468411	272437 ± 419789	180166 ± 116757	256333 ± 231427	178857 ± 86616	0,9
Populations au LBA, % (NA=2)						
Macrophages	36 ± 17	42 ± 18	47 ± 16	40 ± 20	45 ± 17	0,04
Lymphocytes	54 ± 21	51 ± 18	46 ± 18	53 ± 20	51 ± 19	0,3
Neutrophiles	9 ± 12	4 ± 5	5 ± 8	5 ± 7	2 ± 6	0,04
Éosinophiles	1,0 ± 2	3,0 ± 7	1,3 ± 3	1,7 ± 2	0,7 ± 1	0,04
Anomalies morpho., n (%)						
Lymphocytes activés	58 (98)	45 (91)	33 (97)	25 (100)	25 (100)	0,3
Macrophages en paquets	59 (100)	47 (96)	34 (100)	25 (100)	25 (100)	0,2
Macro. en TE	57 (96)	46 (94)	33 (97)	25 (100)	25 (100)	0,8
Macro. spumeux	39 (66)	39 (80)	30 (88)	21 (84)	20 (80)	0,1

Tableau 13 : Caractéristiques biologiques selon l'étiologie et analyse univariée.

Macro. en TE : Macrophages en transformation épithélioïde

D. Modèle de prédiction du diagnostic étiologique

1) Variables prédictives

Afin de déterminer quelles variables étaient les plus informatives pour prédire le diagnostic étiologique final devant une alvéolite immune, nous avons utilisé l'algorithme Boruta. Ainsi, les variables ayant le plus d'importance pour prédire le diagnostic étiologique entre une pneumocystose, une pneumopathie médicamenteuse, infectieuse, une PHS ou une granulomatose étaient déterminées ([Figure 14](#)). Les résultats sont exprimés ainsi : moyenne de l'importance (minimum de l'importance ; maximum de l'importance).

Les variables cliniques importantes retrouvées étaient :

- Antécédents :
 - Cancer solide : 5,2 (1,1 ; 8,9)
 - Cancer hématologique : 9,4 (6,2 ; 12,4)
 - Sarcoïdose : 4,2 (0,9 ; 7,1)
 - Transplantation d'organe solide : 5,8 (2,9 ; 8,8)
 - Transplantation de moelle : 5,3 (2,6 ; 8,0)
- Traitements :
 - Mycophénolate mofétil : 4,2 (1,5 ; 6,8)
 - Corticoïdes : 8,2 (3,7 ; 12,7)
 - Chimiothérapie : 7,6 (3,1 ; 10,9)
 - Immunothérapie : 5,8 (1,8 ; 9,2)
 - Prophylaxie contre la pneumocystose : 9,0 (5,4 ; 12,1)
- Le service d'hospitalisation : 6,4 (2,4 ; 9,6)
- Examen clinique :
 - **Fièvre : 15,6 (10,5 ; 18,8)**
 - **Signes extra-thoraciques : 11,4 (7,0 ; 15,2)**

Les variables biologiques importantes étaient :

- La positivité de la recherche de parasites à la fibroscopie : 9,3 (5,8 ; 13,3)
- **La positivité de la PCR virale à la fibroscopie : 10,8 (7,0 ; 13,8)**
- **La présence de kystes de *Pneumocystis jiroveci* à l'examen direct sur la fibroscopie : 12,9 (9,2 ; 14,9)**

Les variables radiologiques importantes étaient :

- **La présence de micronodules au scanner : 16,2 (10,1 ; 20,1)**
- La présence de verre dépoli au scanner : 10,2 (5,7 ; 13,8)
- La présence de condensations au scanner : 5,6 (1,9 ; 10,1)

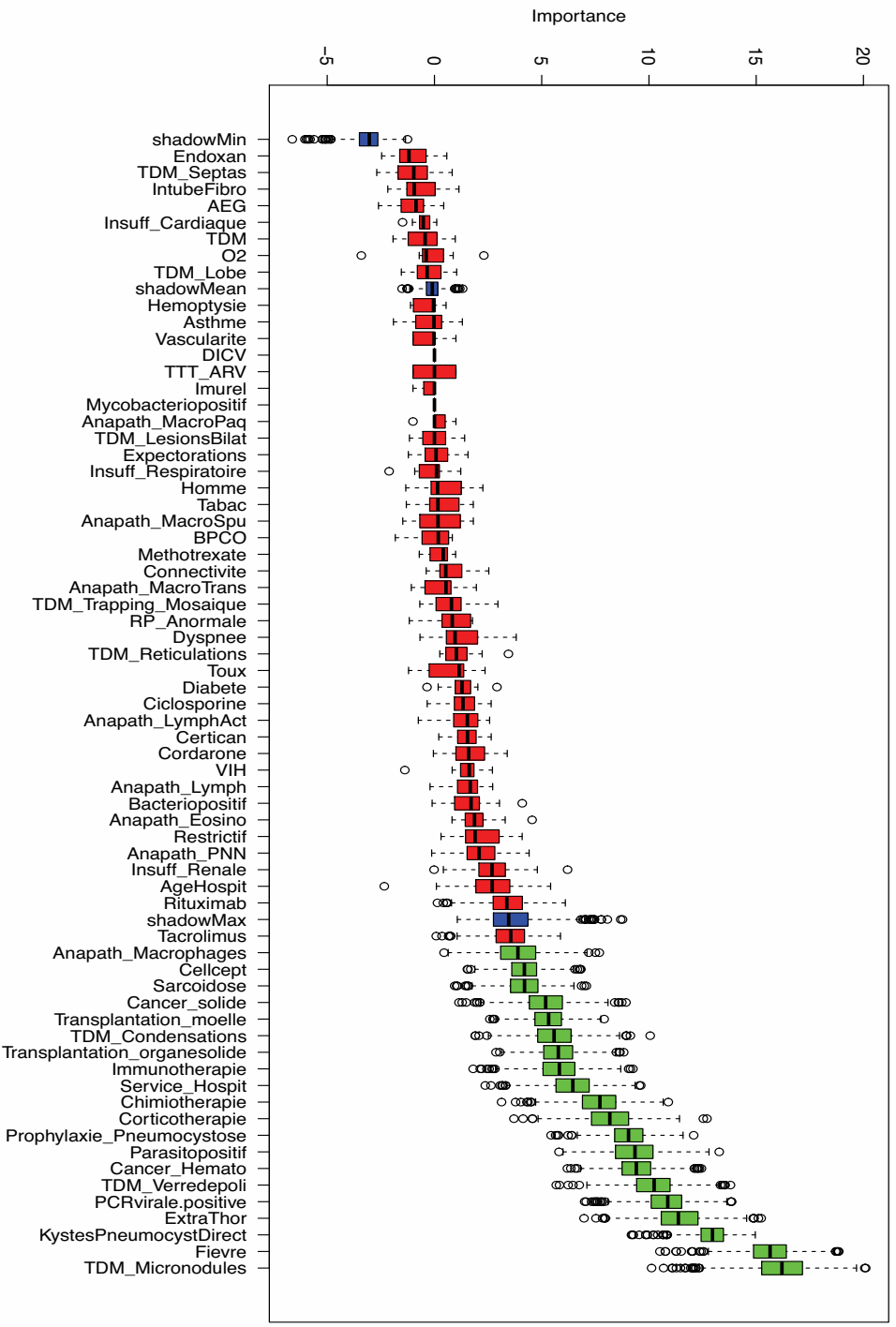


Figure 14 : Importance des variables pour prédire le diagnostic étiologique selon l'algorithme Boruta.

2) Paramètres de performance du modèle Random Forest

L'algorithme des « forêts aléatoires » (ou Random Forest) est un algorithme de machine learning de classification très performant s'adaptant à de nombreux cas de figure. Il permet de construire une « forêt d'arbres » (plusieurs arbres de décision), de manière aléatoire et donc de combiner une multitude de modèles de faible puissance

pour en faire un modèle plus robuste. Il est particulièrement adapté quand le nombre de variables explicatives est important. De plus il réduit le risque de surajustement, c'est-à-dire d'avoir un modèle adapté aux données utilisées, mais se généralisant très mal à de nouvelles données.

En pratique, cette méthode est qualifiée de « boîte noire » puisqu'en construisant une forêt de 500 arbres décisionnels, nous n'aurons pas un regard sur le mécanisme de chaque arbre. Par exemple si nous voulons 500 arbres, 500 sous-ensembles de nos données sont pris aléatoirement et pour chacun, un arbre de décision est créé. Des variables de segmentation sont choisies aléatoirement et l'arbre est divisé en deux en suivant la meilleure segmentation. Ensuite chaque arbre est poussé à son maximum nous permettant d'obtenir 500 modèles différents. Lorsque des nouvelles données seront présentées au modèle, elles seront évaluées par tous les arbres.

Pour notre modèle Random Forest, nous avons déterminés les deux principaux paramètres de l'algorithme Random Forest que sont le *ntree* (nombre d'arbres dans la forêt) et le *mtry* (le nombre de variables tirées aléatoirement à chaque nœud pour trouver la variable la plus prédictive) après tuning du modèle. Ainsi avec un *ntree* à 1000 et un *mtry* à 3, les paramètres de performance globale du modèle testé sur l'échantillon test sont les suivants :

- **Accuracy : 0,67, Ic 95% [0,52, 0,80]**
- *Kappa* : 0,58
- *No information rate* : 0,30
- *p value* : $2,67 \times 10^{-7}$

Le modèle permet de prédire correctement le diagnostic final de 67% des patients (accuracy). Le *kappa* correspond à l'*accuracy* du modèle mais en retirant le facteur chance permettant de prédire le bon diagnostic étiologique. La valeur du *no information rate* correspond au pourcentage de patients prédits correctement si le modèle prédisait toujours le diagnostic étiologique le plus fréquent (par exemple la pneumocystose dans notre modèle).

Après séparation et agrégation des données, les trois nouveaux paramètres nous permettant d'évaluer la performance de prédiction de chaque diagnostic étiologique ont été calculés ([Tableau 14](#)).

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	52	63	56
PHS	66	53	58
Infectieux	53	67	58
Médicamenteux	56	56	56
Pneumocystose	64	62	62

Tableau 14 : Performances de prédiction du modèle Random Forest.

Par exemple, ce modèle permet de prédire correctement le diagnostic de pneumocystose chez 62% des patients atteints. Néanmoins ces performances peuvent encore être modifiées en modifiant les seuils de détection (*cutoff*) d'un des diagnostics finaux. En diminuant le *cutoff* pour le diagnostic de pneumocystose, nous augmentons le *Recall* et diminuons la *Precision* ([Tableau 15](#)). Ceci pourrait être adapté si nous cherchions à construire un modèle qui a pour objectif de ne pas méconnaître un diagnostic de pneumocystose, quitte à en prédire certains qui n'en sont pas. Nous remarquons également qu'en modifiant le *cutoff* d'un diagnostic, les performances de prédiction d'autres diagnostics (score F1) peuvent être diminuées comme c'est le cas ici pour les pneumopathies infectieuses et médicamenteuses. Ceci peut être expliqué par le partage de variables explicatives communes.

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	50	74	58
PHS	62	55	57
Infectieux	27	80	43
Médicamenteux	36	58	45
Pneumocystose	86	50	63

Tableau 15 : Exemple de performances de prédiction du modèle Random Forest en diminuant le *cutoff* pour la pneumocystose de 20% à 10%.

3) Apports du modèle Random Forest

Nous avons par la suite pu déterminer les variables ayant le plus d'apport prédictif dans notre modèle. Cette importance est représentée par sa *Mean Decrease Accuracy*, c'est-à-dire la perte de précision imputée au modèle par son retrait, moyenné sur l'ensemble des arbres. Elle était supérieure à 15% pour sept variables. Ils étaient par ordre décroissant les signes cliniques extra-thoraciques, la présence de micronodules au scanner, la fièvre, la présence de kystes de *pneumocystis jirovecii* au direct, une positivité de la PCR virale dans le LBA, un traitement par chimiothérapie et une prophylaxie pour la pneumocystose ([Figure 15](#)).

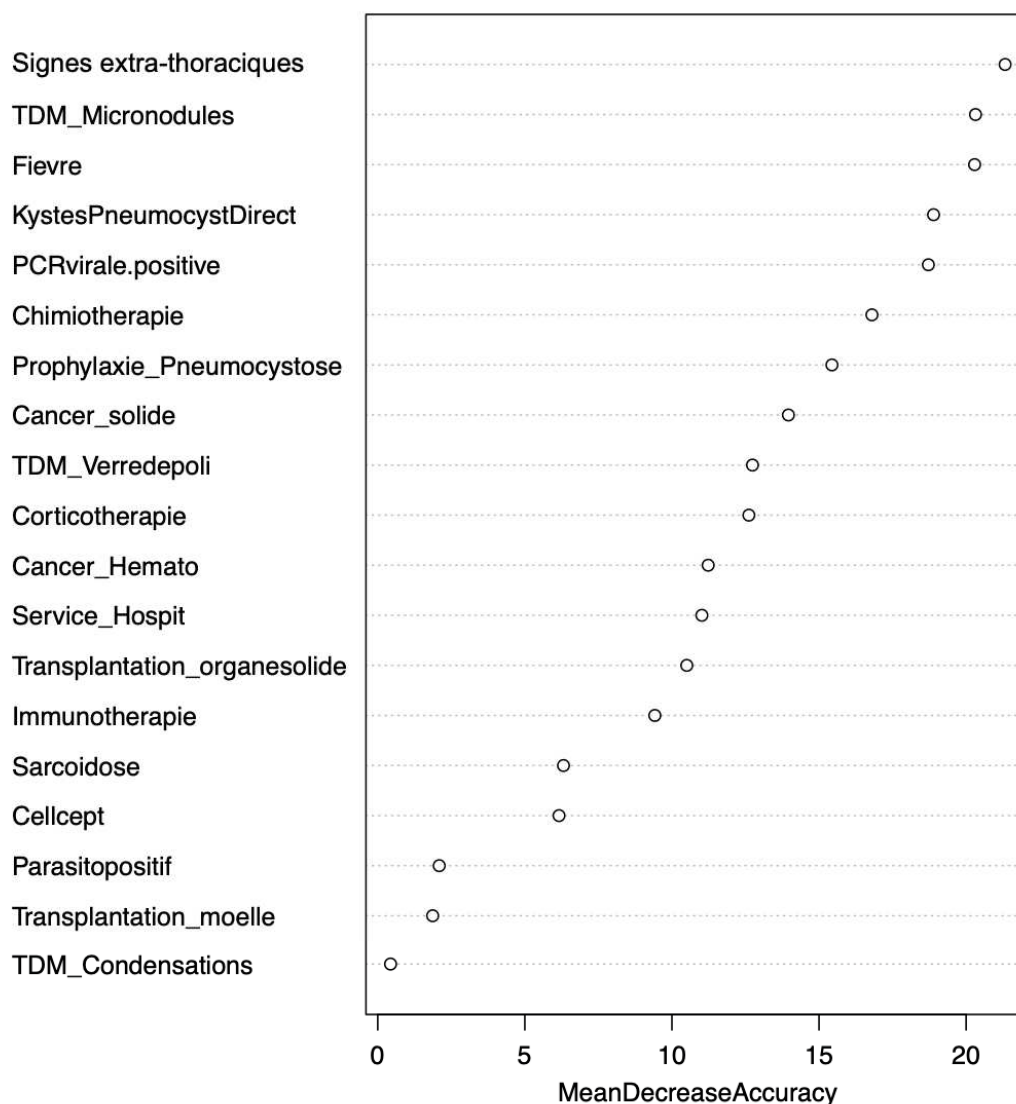


Figure 15 : Variables du modèle en fonction de leur *Mean Decrease Accuracy* (%).

Pour rappel, l'analyse des signes cliniques extra-thoraciques retrouvait une association avec le diagnostic étiologique ($p < 0,0001$). Ils étaient en effet plus fréquents chez les patients atteints de granulomatose (56%) et de pneumopathie d'hypersensibilité (16%) comparativement aux autres diagnostics étiologiques ([Tableau 10](#)). Cette association avec ces deux diagnostics se confirmait dans notre modèle, puisque une fois la variable « signes cliniques extra-thoraciques » retirée, les performances du modèle se modifiaient avec une baisse du score F1 de 5 points pour les deux diagnostics (diminuant respectivement de 56 à 51 et de 58 à 53 pour la Granulomatose et la PHS) ([Annexe 5](#)). La variable « TDM Micronodules » était également fortement associée avec le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse puisque son retrait faisait diminuer le score F1 de 56 à 49 pour ce diagnostic sans modifier les autres scores F1 ([Annexe 6](#)). Néanmoins, la présence de micronodules au scanner est plutôt en défaveur du diagnostic de pneumopathie médicamenteuse puisqu'elle était moins fréquente pour ce diagnostic que pour les autres diagnostics ([Tableau 12](#)). La variable « fièvre » faisait diminuer le score F1 de 5 points pour les diagnostics de PHS, de pneumopathie infectieuse et de pneumopathie médicamenteuse ([Annexe 7](#)). En revanche le score F1 de la pneumocystose ne se modifiait pas. Ceci peut s'interpréter par un faible impact diagnostique de la fièvre sur le diagnostic de pneumocystose chez ces patients. La présence de kystes de *pneumocystis jiroveci* au direct du LBA et une PCR virale positive au LBA étaient associés aux diagnostics de pneumocystose et de pneumopathie infectieuse. Fait plus intéressant, un traitement par chimiothérapie était fortement associé avec les diagnostics de PHS et de pneumopathie infectieuse ([Annexe 8](#)), avec une très faible proportion de patients suivant ce traitement pour ces diagnostics ([Tableau 10](#)). La prise d'une prophylaxie contre la pneumocystose semblait associée au diagnostic de pneumopathie infectieuse puisque seul son score F1 diminuait de 5 points au retrait de la variable dans le modèle ([Annexe 9](#)). En proportion, le diagnostic de pneumopathie infectieuse était effectivement plus fréquent (44%) chez les patients suivants ce traitement ([Tableau 10](#)).

L'utilisation du modèle Random Forest nous a permis de préciser l'importance de certaines variables et des diagnostics avec lesquels elles étaient associées. Ceci permet notamment de souligner l'intérêt de rechercher des signes extra-thoraciques à l'examen clinique ou encore d'orienter le diagnostic étiologique pour les patients suivant un traitement par chimiothérapie par exemple.

IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective de 249 patients, les étiologies de PID devant une alvéolite immune au LBA les plus fréquentes étaient par ordre décroissant la pneumocystose (24%), les pneumopathies médicamenteuses (20%), les pneumopathies infectieuses notamment virales (14%), les pneumopathies d'hypersensibilité (10%) et les granulomatoses (10%). Les mycobactéries (6%) et les connectivites (2%) sont des étiologies plus rares. Une proportion non négligeable n'avait pas d'étiologie certaine au terme de la stratégie diagnostique (10%). Nous avons mis en évidence une association entre le diagnostic étiologique final et plusieurs facteurs cliniques, radiologiques et biologiques. Par exemple, les antécédents néoplasiques, de transplantation, de traitements immunosuppresseurs, d'une prophylaxie pour la pneumocystose, la présence d'une fièvre ou encore de signes extra thoraciques étaient significativement différents entre les étiologies de la PID. Les lésions retrouvées au scanner différaient également, ainsi que les recherches microbiologiques et la formule cellulaire du lavage broncho-alvéolaire. L'utilisation d'un modèle de prédiction diagnostique de type Random Forest nous a permis de préciser quels facteurs avaient un impact prédictif important sur les étiologies finales. Par ordre décroissant nous retrouvions les signes cliniques extra-thoraciques, la présence de micronodules au scanner, la fièvre, la présence de kystes de pneumocystis à l'examen direct, une positivité de la PCR virale dans le LBA, un traitement par chimiothérapie et une prophylaxie pour la pneumocystose.

Le profil anatomopathologique lésionnel d'alvéolite immune au LBA est peu étudié dans la littérature. Il est également qualifié de profil immuno-allergique renvoyant davantage au mécanisme physiopathologique responsable. Il a été décrit essentiellement dans les pneumopathies d'hypersensibilité dans les années 90 (84–86). Néanmoins ce profil n'est pas détaillé dans les recommandations des sociétés savantes sur les PHS (21,49). Seule une lymphocytose supérieure à 20% est intégrée dans les arguments diagnostiques, en se basant sur une série de 139 cas (62). Sa place dans l'enquête étiologique et son apport diagnostique sont à préciser. L'étude de la physiopathologie des PHS a mis en évidence une élévation des pourcentages de lymphocytes dans le LBA avec des données caractéristiques d'activation (88). L'augmentation se produit dans les deux sous-populations de lymphocytes (CD4 et

CD8), bien qu'il y ait une prédominance, dans l'augmentation des lymphocytes CD8, de sorte que le rapport CD4/CD8 diminue. La présence des macrophages spumeux a été étudiée par *Hughes et al.* qui ont démontré une corrélation étroite entre le taux de cholestérol, le nombre de lymphocytes et la présence de ces macrophages particuliers dans le LBA (86). Ceci suggère que les réactions inflammatoires dans les poumons de ces patients pourraient être influencées par l'environnement lipidique local. Ces pistes physiopathologiques restent toutefois à vérifier et à étayer.

L'alvéolite immune est donc surtout décrite dans les pneumopathies d'hypersensibilité ou dans les pneumopathies médicamenteuses. En revanche, le résultat principal de notre étude démontrait que l'étiologie finale la plus fréquente était la pneumocystose (24%). L'apport diagnostique d'un profil lésionnel d'alvéolite immune dans la pneumocystose n'est pas décrite dans la littérature mais la présence d'une alvéolite lymphocytaire est fréquente. Une étude sur 166 patients non-VIH atteints de pneumocystose a évalué leurs profils cellulaires au LBA (89). Une lymphocytose était retrouvée systématiquement avec un taux moyen de 31%. Nos résultats sont cohérents avec ce constat puisque la présence d'une lymphocytose semble être fréquente dans la pneumocystose et est retrouvée dans d'autres études (90). Cette comparaison avec des études de patients non-VIH est licite puisque dans notre population seulement 4 des 59 patients atteints de pneumocystose avaient une séropositivité VIH. L'âge, les antécédents de transplantation d'organe solide, de moelle et de cancers solides ou hématologiques sont également proches entre nos séries. Cependant dans notre étude, le diagnostic de pneumocystose était posé pour 13 patients prenant une prophylaxie contre cette maladie. Parmi eux, seulement 4 patients prenaient du Cotrimoxazole avec une observance incertaine, les autres étant traités par aérosols de Pentacarinate ou par Atovaquone. La mise en évidence d'une alvéolite immune au LBA doit donc systématiquement conduire à rechercher une pneumocystose notamment à l'aide de la PCR au vu de la fréquence de ce diagnostic.

Lee et al. ont évalué l'impact pronostique du profil cellulaire du LBA dans la pneumocystose chez des sujets non-VIH. Une pneumocystose est considérée sévère si la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg, modérée si elle est entre 60 et 70 mmHg et légère si elle est supérieure à 70 mmHg. Dans cette série, le taux de lymphocytes du LBA semblait inférieur dans les pneumocystoses sévères par rapport aux pneumocystoses légères et modérées (32 vs 45%) sans que le résultat ne revienne

statistiquement significatif (89). Le taux de neutrophiles était significativement supérieur pour les pneumocystoses de mauvais pronostic. Dans notre série le taux moyen de la lymphocytose au LBA était de $54 \pm 21\%$, semblant donc proche des groupes de pneumocystoses légères et modérées dans cet article. Il est en de même pour les taux de macrophages et de neutrophiles. *Tamai et al.* ont trouvé un taux de lymphocytes au LBA significativement supérieur dans une étude de 29 cas de pneumocystose non-VIH entre les patients vivants et décédés (90). Récemment, *Gaborit et al.* ont analysés dans notre centre les facteurs pronostiques chez les patients immunodéprimés (VIH et non-VIH) dans la pneumocystose (91). La présence d'un profil d'alvéolite immune au LBA était un facteur protecteur indépendant de mortalité à 90 jours en analyse multivariée. L'apport pronostique de ce profil semble donc être intéressant et pourrait être étudié dans les autres étiologies de PID où il est retrouvé.

Les autres étiologies infectieuses de PID étaient représentées par les pneumopathies classées « infectieuses » (14%) et les mycobactéries (6%). L'attribution de l'étiologie « pneumopathie infectieuse » pour la PID était validée lorsqu'un virus était identifié sur la PCR du LBA et que les diagnostics de pneumocystose ou de mycobactérie n'étaient pas retenue. Ceci concerne la moitié des pneumopathies infectieuses pour lesquelles les virus les plus fréquents étaient le VRS, le rhinovirus et le coronavirus. Cette étiologie était également retenue en l'absence d'identification virale quand le contexte clinique, biologique, radiologique et surtout l'évolution clinique étaient évocateurs après vérification des dossiers par le comité d'adjudication. La recherche virale doit être systématique devant une alvéolite immune mais la négativité des PCR ne doit cependant pas faire récuser le diagnostic de pneumopathie infectieuse. Il reste toutefois un diagnostic d'exclusion, retenu après négativité des recherches microbiologiques de pneumocystose et de mycobactérie. En effet, le diagnostic de mycobactérie a été posé chez 14 patients dont 11 tuberculoses maladies, mais le contexte clinique et radiologique souvent évocateurs, facilitent la démarche diagnostique étiologique.

L'hétérogénéité des caractéristiques du LBA dans les pneumopathies médicamenteuses limite son apport diagnostique pour ce type de PID (92). Cependant leur fréquence dans notre population incite à évaluer l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque des thérapeutiques systématiquement devant une alvéolite immune. Le

site *Pneumotox*, référence toutes les atteintes pulmonaires décrites dans la littérature pour chaque médicament et peut être d'une aide précieuse dans la démarche diagnostique. Le profil d'alvéolite immune est décrit dans la littérature surtout pour les pneumopathies à l'amiodarone. Les modifications cytologiques du LBA sont ici encore très hétérogènes mais peuvent parfois être caractérisées par une lymphocytose avec la présence de macrophages spumeux (87). En revanche, la présence de ces macrophages spumeux est également retrouvée chez des patients traités par amiodarone sans toxicité pulmonaire (93). Dans notre série, la prise d'amiodarone était imputée chez seulement 6% des pneumopathies médicamenteuses. Les médicaments les plus souvent imputés étaient l'évérolimus (22%), suivi par le nivolumab et le méthotrexate (10%). Bien qu'une lymphocytose soit retrouvée pour ces traitements (92), le profil d'alvéolite immune n'est pas décrit dans la littérature pour ces traitements et ne semble pas caractéristique d'une seule classe médicamenteuse.

La proportion non négligeable de granulomatoses et surtout de sarcoïdoses est un résultat inattendu de notre étude. Le diagnostic était le plus souvent retenu après obtention d'une preuve histologique ou après discussion en concertation multidisciplinaire. Parfois, chez des patients avec un antécédent de sarcoïdose, l'alvéolite immune était mise en évidence dans un contexte de récurrence de la maladie conduisant à une reprise des thérapeutiques immunosuppressives. Le profil cytologique du LBA dans la sarcoïdose est bien décrit. Il est caractérisé par une alvéolite lymphocytaire plutôt modérée (environ 30%) mais peut atteindre des taux supérieurs (50%) quand la maladie est active (94). Le rapport CD4/CD8 contrairement aux PHS, est en faveur d'une prédominance de lymphocytes CD4⁺. Un ratio supérieur à 3,5:1 ou 4:1 aurait une forte spécificité (95%) pour le diagnostic de sarcoïdose dans certaines séries (95), mais ce résultat n'était pas systématiquement retrouvé (96). De plus, la variabilité de la formule cytologique du LBA en fonction des stades de la maladie ont remis en cause l'apport diagnostique de ce rapport CD4/CD8. Au vu de ces différents constats, l'alvéolite immune serait plutôt présente dans les phases précoces et actives de la maladie mais ces suppositions restent à confirmer.

Pour *Drent et al.*, les macrophages alvéolaires spumeux sont plutôt absents dans la sarcoïdose ce qui la différencie des PHS (94). La physiopathologie de la sarcoïdose n'est pas encore totalement élucidée, mais elle se traduit par une inflammation Th1 avec un rôle prépondérant des macrophages alvéolaires. Le granulome sarcoïde est considéré comme la conséquence d'une réponse

immunologique paralysée contre un antigène non identifié. Un parallèle avec la physiopathologie des PHS peut s'effectuer puisqu'elles sont la conséquence d'une réaction à médiation immunitaire TH1 causée par une exposition récurrente à des agents environnementaux (21). Ces composantes inflammatoires partagées entre les deux pathologies pourraient expliquer les modifications morphologiques macrophagique et lymphocytaire de l'alvéolite immune mais le manque de connaissance sur ce profil anatomopathologique au LBA ne permet pas de l'affirmer. De plus, une étude récente évaluant les caractéristiques cytologiques des macrophages au LBA d'une série de 20 cas atteints de la maladie granulomateuse chronique, une maladie héréditaire responsable d'immunodépression, a retrouvé la présence de macrophages spumeux chez tous les patients (97). Ces anomalies n'étaient pas accompagnées d'une alvéolite lymphocytaire mais pourraient être le témoin commun de plusieurs granulomatoses.

Une proportion de 10% de la population n'avait pas de diagnostic étiologique certain à la fin du recueil. Cette proportion importante souligne bien la difficulté diagnostique face à une PID et doit nous inciter à adopter une démarche diagnostique rigoureuse. Bien que ces dossiers aient été revus par le comité d'adjudication, la distinction étiologique est parfois compliquée. Les patients transplantés sont ceux pour qui la recherche étiologique est la plus difficile puisque les trois étiologies les plus fréquentes sont toutes envisageables (pneumocystose, pneumopathie médicamenteuse aux immunosuppresseurs, pneumopathie virale).

Malgré les difficultés diagnostiques que ce profil soulève, il semble être également d'une aide précieuse dans l'enquête étiologique d'une PID. Les diagnostics envisagés devant une alvéolite lymphocytaire au LBA sont nombreux selon les recommandations de l'ATS de 2012 (49) ([Tableau 3](#)). Dans notre étude, les 5 diagnostics les plus fréquents représentaient près de 80% des étiologies finales. L'analyse morphologique du LBA en complément de l'analyse quantitative des populations cellulaires, pourrait ainsi permettre de restreindre les étiologies possibles de PID et d'orienter le clinicien vers de nouveaux tableaux diagnostiques.

Notre projet visait également à rechercher des facteurs cliniques, radiologiques et biologiques associés au diagnostic étiologique de la PID. Les 5 diagnostics les plus fréquents ont été inclus dans cette analyse. Une quarantaine de facteurs étaient associés significativement au diagnostic étiologique final en analyse univariée. Nous

pouvions nous attendre à l'importance de ce chiffre puisque d'une part les étiologies ont des contextes cliniques, radiologiques et biologiques parfois très distincts, et d'autre part, le nombre d'étiologies étant élevé, la probabilité de retrouver une différence significative avec une analyse statistique univariée est augmentée.

Un de nos objectifs secondaires était de construire un modèle de prédiction diagnostique par la méthode du Random Forest. Le machine learning est une discipline scientifique qui se concentre sur la capacité des ordinateurs à apprendre des données. L'utilisation d'algorithmes de prédiction diagnostique en pratique clinique n'est pour le moment pas intégrée en routine. Il est difficilement imaginable que la communauté médicale accepte d'utiliser un algorithme dont le mécanisme n'est pas complètement maîtrisé pour poser un diagnostic. En effet ces techniques sont souvent caractérisées de « boîte noire » pour souligner la méconnaissance des calculs réalisés pour obtenir le résultat final. Néanmoins elles sont utilisées dans le domaine de la recherche. En se basant sur des ensembles de données médicales suffisamment volumineuses, des algorithmes d'apprentissage adéquats sont disponibles depuis de nombreuses décennies. Bien qu'il existe des milliers d'articles appliquant des algorithmes d'apprentissage automatique aux données médicales, très peu ont contribué de manière significative aux soins cliniques (98).

Dans le domaine des pneumopathies infiltrantes diffuses, *Drent et al.* ont développé en 1996 un programme informatique, utilisant les données de patients (sexe et âge) et de leur LBA (pourcentage de récupération, cellularité totale et quantification des populations macrophagiques, lymphocytaires et neutrophiliques). Une analyse mathématique de régression logistique appliquée à ces données permettait de différencier les trois PID les plus répandues (PHS, sarcoïdose et FPI) avec une haute valeur prédictive positive permettant de prédire le bon diagnostic dans 91% des cas (99,100). Malgré ces résultats encourageants, ce programme informatique ne s'est pas répandu en pratique clinique témoignant des réticences des médecins vis-à-vis de ces outils. Plus récemment et dans un tout autre domaine, une étude multicentrique de grande envergure a été menée en Amérique pour développer et mettre en œuvre un algorithme de machine learning permettant de prédire le sepsis sévère et le choc septique des patients hospitalisés en dehors d'un service de réanimation (101). L'impact sur la pratique clinique et sur la prise en charge des patients a également été évalué par l'émission d'une alerte. Sur une cohorte

rétrospective, l'algorithme créé avec la méthode du Random Forest a d'abord été construit à partir d'une population de 160 000 patients puis testé sur 10 000 patients hospitalisés en dehors d'un service de réanimation. L'algorithme avait une sensibilité de 26% et une spécificité de 98%. L'alerte a entraîné une petite augmentation statistiquement significative des dosages de lactate et de l'administration de remplissage vasculaire. Il n'y avait cependant pas de différence significative sur la mortalité, bien qu'il y ait eu une réduction du temps de transfert en réanimation. Ainsi, même si l'outil n'a pas fait ses preuves dans cette étude, son intérêt en pratique clinique ne doit pas être abandonné. Il pourrait justement être adapté pour détecter rapidement des situations cliniques à risque pour le patient. Son utilisation pour poser un diagnostic étiologique précis ne pourra être acceptée qu'avec des indices de performance diagnostique excellents.

Le modèle que nous avons construit permettait de prédire correctement le diagnostic final de 67% des patients atteints d'une PID avec une alvéolite immune. Il était basé sur l'utilisation d'une vingtaine de facteurs informatifs détectés par l'algorithme Boruta. Bien que cet indice de performance diagnostique semble relativement élevé quand 5 diagnostics sont à prédire, il est difficilement imaginable qu'en pratique, des cliniciens prennent le risque de poser un mauvais diagnostic. Ceci est d'autant plus vrai que parmi les étiologies à prédire, certaines peuvent être sévères et conduire au décès du patient si elles ne sont pas diagnostiquées. C'est le cas de la pneumocystose, dont la prise en charge diagnostique est parfois urgente et doit aboutir à la mise en place rapide d'une thérapeutique efficace. Les performances diagnostiques du modèle peuvent cependant être ajustées. C'est ce que nous avons essayé de faire en modifiant les cutoffs de ce diagnostic étiologique. Cela permettait d'augmenter la probabilité de ne pas méconnaître ce diagnostic, quitte à en prédire plus (*Recall*) à 86%. Prendre le risque de ne pas diagnostiquer 14% des pneumocystoses n'est cependant toujours pas acceptable. Tous ces indices de performances du modèle pourraient être améliorés par une répartition plus homogène entre les étiologies. En effet, notre série comprenait deux fois plus de patients atteints de pneumocystose que de patients porteurs d'une PHS ou d'une granulomatose. Le *score F1* (moyenne pondérée du *Recall* et de la *Precision*) était donc en partie pour cette raison, meilleur pour la pneumocystose. L'étude d'un plus grand nombre de patients pourrait également améliorer les performances du modèle. Plus l'algorithme de machine learning est construit sur un grand échantillon, plus ses indices de

prédiction ont de chance d'être meilleurs. Le modèle de *Giannini et al.* a été élaboré sur plus de 160 000 patients alors que le nôtre n'a pu être fabriqué que sur près de 150 patients, une partie de notre base de données ayant dû être conservée pour tester le modèle. Avec seulement 249 cas sur 7 ans dans notre centre, la faible prévalence des alvéolites immunes ne semble pas propice à améliorer notre modèle, ou devra alors intégrer un recueil multicentrique.

Malgré les limites du modèle que nous avons construit, il a pu être utilisé pour mieux déterminer les facteurs cliniques, radiologiques et biologiques ayant un poids important dans la prédiction diagnostique et leurs étiologies associées. Bien que cette méthode ait fait ses preuves en termes de prédiction, elle n'est pas idéale pour évaluer des relations causales entre des facteurs et des diagnostics. Néanmoins, l'intérêt de l'utilisation d'un modèle de régression logistique pour établir un lien causal dans une étude de prédiction est limité et est difficile à mettre en place quand 5 diagnostics finaux sont à prédire.

Sept facteurs avaient un impact important sur la prédiction du modèle (*Mean Decrease Accuracy* > 15%). Leur association avec les étiologies finales a pu être évaluée en retirant un par un ces facteurs du modèle, et en étudiant les modifications des indices de performances diagnostiques pour chaque étiologie qui en découlait. Ainsi la recherche de signes extra-thoraciques (cutanés, oculaires, articulaires et musculaires) devant une PID avec une alvéolite immune apparaît comme le facteur le plus important à prendre en compte. Il était fortement associé dans notre modèle avec les diagnostics de granulomatose et de PHS. Bien que la présence de signes extra-thoraciques soit connue dans les granulomatoses et notamment la sarcoïdose, leur mise en évidence chez 16% des patients atteints de PHS dans notre série est plus inattendue. Cependant, *Lacasse et al.* ont classifié les PHS en deux sous-groupes au lieu de trois précédemment (aigue, subaigüe et chronique) en créant des clusters de patients ayant des caractéristiques communes (102). Dans leur série de 160 patients, les patients avec une PHS aigue avaient des myalgies dans 70% des cas. Ceci peut expliquer la présence de signes extra-thoraciques dans notre population de PHS puisque les signes musculaires étaient comptabilisés comme tels. Toujours est-il que la recherche de signes extra-thoraciques devant une PID avec une alvéolite immune demeure indispensable pour discerner l'étiologie responsable. Bien que faisant partie de la démarche diagnostique clinique commune à toute pneumopathie infiltrante diffuse, ces signes ne sont parfois pas recherchés en pratique clinique courante.

D'autres facteurs cliniques semblaient également associés aux diagnostics étiologiques. La fièvre avait un impact prédictif pour les diagnostics de PHS, de pneumopathie infectieuse et de pneumopathie médicamenteuse dans notre modèle. Il faut en revanche interpréter ces résultats avec précaution puisque cela ne signifie pas que la fièvre était présente seulement dans ces diagnostics. Néanmoins cela suggère que la présence ou l'absence de fièvre avait un impact direct sur ces trois diagnostics dans notre modèle. Il en est de même pour les traitements par chimiothérapie. Cette variable avait un impact prédictif sur les diagnostics de PHS et de pneumopathie infectieuse mais était plutôt un équivalent de « facteur protecteur » puisqu'une faible proportion de patients suivant ce traitement avaient ces étiologies finalement. La prise d'une prophylaxie contre la pneumocystose semblait associée au diagnostic de pneumopathie infectieuse. De plus cette prophylaxie était plus fréquente (44%) pour le diagnostic de pneumopathie infectieuse que pour les autres diagnostics. La protection que confère ce traitement vis-à-vis de la pneumocystose, rendrait l'autre diagnostic infectieux plus probable.

Le facteur radiologique le plus important pour prédire le diagnostic étiologique d'une PID avec une alvéolite immune était la présence de micronodules au TDM. En effet, il semblait associé avec le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse mais ici encore comme « facteur protecteur » puisque sa fréquence dans ce diagnostic était très faible (5%) comparativement aux autres étiologies. La présence de micronodules au TDM est donc un argument fort contre le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse chez ces patients.

Enfin, les deux facteurs biologiques ayant le plus d'impact sur la prédiction diagnostique étaient la présence de kystes de *Pneumocystis Jiroveci* au direct du LBA et une PCR virale positive au LBA. Leur association avec les diagnostics de pneumocystose et de pneumopathie infectieuse était attendue. Néanmoins leur intégration dans le modèle était indispensable pour améliorer la prédiction.

Notre étude présentait plusieurs limites. La principale était son caractère rétrospectif. Ceci entraînait les limites habituelles liées à ce type d'étude. Le nombre important de données manquantes notamment pour la recherche de différents anticorps (anti-nucléaires, précipitines sériques par exemple) n'ont pas permis d'intégrer ces facteurs dans l'analyse univariée ni dans le modèle. Un autre biais important était le biais de sélection lié au caractère monocentrique. En effet, le CHU de Nantes est un centre de transplantation rénale, cardiaque, pulmonaire mais aussi

de moelle osseuse. Pour cette raison, 65% de notre population étaient considérés immunodéprimés. Ce paramètre a probablement eu un impact direct sur la prévalence des étiologies finales et notamment sur la forte prévalence des cas de pneumocystose. La réalisation d'une étude multicentrique permettrait de vérifier ces résultats tout en augmentant le nombre de patients, permettant ainsi une amélioration des performances du modèle de prédiction. Cependant l'extension du recueil à d'autres centres est pour le moment difficilement envisageable. Le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Nantes est très sensibilisé à la recherche du profil d'alvéolite immune sur les LBA, et ce depuis plusieurs années. Ce travail multicentrique devra donc s'effectuer avec des centres sensibilisés à ce type d'analyse morphologique du LBA. Un dernier biais potentiel à évoquer est celui du classement des diagnostics. L'étiologie finale n'était pas toujours retenue selon l'examen « gold standard ». La difficulté de distinction de certaines étiologies a pu introduire des diagnostics erronés, et ce même s'ils étaient validés en réunion de concertation multidisciplinaire ou par le comité d'adjudication. La construction d'une cohorte prospective pourrait permettre de palier ce biais.

Malgré ces limites, cette étude est à notre connaissance la première ayant évalué la prévalence des différentes étiologies devant une PID avec une alvéolite immune au LBA. A travers l'analyse d'une cohorte rétrospective de près de 250 patients, nous avons pu identifier les facteurs cliniques, radiologiques et biologiques indispensables à prendre en compte dans la démarche diagnostique étiologique.

V. Conclusion

Le lavage broncho-alvéolaire est un outil diagnostique majeur dans les pneumopathies infiltrantes diffuses. L'analyse anatomopathologique du LBA et notamment celle des populations cellulaires prédominantes, oriente vers différents cadres nosologiques. Une étude morphologique cellulaire pourrait permettre d'affiner les suspicions diagnostiques devant une PID. L'alvéolite immune est caractérisée par une alvéolite lymphocytaire avec des lymphocytes activés, des plasmocytes et des macrophages en transformation épithélioïde, desquamant en amas cohésifs ou avec des microvésicules (spumeux). Ce profil a été décrit dans les pneumopathies d'hypersensibilité et dans les pneumopathies médicamenteuses. D'autres étiologies semblent être associées à ce profil, mais leur fréquence n'est pas connue.

Notre étude rétrospective monocentrique au CHU de Nantes a mis en évidence 249 cas d'alvéolite immune chez des patients en cours d'exploration diagnostique pour une PID entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2018. L'âge moyen était de 57 ± 16 ans, 140 patients (56%) étaient des hommes et 163 (65%) étaient immunodéprimés. Les opacités en verre dépoli étaient les lésions les plus fréquentes au scanner (79%). La cellularité sur le LBA était élevée ($245\,000 \pm 350\,000$ cellules / mL) avec une lymphocytose marquée ($51 \pm 18\%$). Les 5 diagnostics les plus fréquents étaient la pneumocystose (24%), les pneumopathies médicamenteuses (20%), les pneumopathies infectieuses notamment virales (14%), les pneumopathies d'hypersensibilité (10%) et les granulomatoses (10%). Les sept facteurs prédictifs du diagnostic étiologique les plus importants étaient les signes cliniques extra-thoraciques, la présence de micronodules au scanner, la fièvre, la présence de kystes de *Pneumocystis jirovecii* au direct, une positivité de la PCR virale dans le LBA, un traitement par chimiothérapie et une prophylaxie pour la pneumocystose.

Bien que plusieurs biais principalement attribués au recueil rétrospectif soient constatés, cette étude est à notre connaissance la première ayant évalué la prévalence des étiologies de PID devant une alvéolite immune au LBA. Ainsi, la présence de ce profil morphologique réduit les éventualités étiologiques devant une alvéolite lymphocytaire et doit conduire systématiquement à l'élimination d'une pneumocystose. Son interprétation doit s'intégrer dans une démarche diagnostique

globale incluant les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des patients porteurs d'une PID. Des éléments simples comme la présence de signes extra-thoraciques ou de micronodules au scanner thoracique peuvent avoir un apport diagnostique significatif dans cette enquête étiologique parfois complexe.

Cette étude ouvre la voie à de nombreux projets sur l'alvéolite immune dans les PID. Des travaux prospectifs et multicentriques devront vérifier nos résultats sur la fréquence des diagnostics étiologiques afin de s'affranchir des biais d'inclusion et de classement. L'évaluation précise de certaines étiologies comme les PHS ou les pneumopathies médicamenteuses pourront peut-être permettre d'orienter sur les agents responsables de ces pathologies. Il en est de même pour la sarcoïdose, où la présence de ce profil n'est pas habituelle et pourra être étudiée aux différents stades de la maladie. Au-delà de son apport diagnostique, l'alvéolite immune a un impact pronostique favorable dans les pneumocystoses qui pourrait s'étendre à d'autres étiologies de PID. Enfin, la place des algorithmes de machine learning tels que le Random Forest reste encore à définir en pratique clinique courante. La détection rapide de maladies graves, en font un projet d'étude intéressant pour raccourcir le délai de mise en route des thérapeutiques.

VI. Bibliographie

1. 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*. 15 janv 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 sept 2013;188(6):733-48.
3. 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*. août 2017;50(2):1602419.
4. Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970-2018. *Postgraduate Medicine*. 4 juill 2019;131(5):309-18.
5. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2007;14.
6. Gryzan S, Paradis IL, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Dummer JS, Griffith BP, et al. Unexpectedly High Incidence of *Pneumocystis carinii* Infection after Lung-Heart Transplantation: Implications for Lung Defense and Allograft Survival. :7.
7. Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, Lamagni T, Nichols G, Delpech V, et al. Increasing *Pneumocystis* Pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg Infect Dis* [Internet]. mars 2013 [cité 10 sept 2019];19(3). Disponible sur: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/3/12-1151_article.htm
8. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 août 2012;186(4):314-24.
9. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. sept 2004;25(3):479-519.

10. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Patients Younger Than 50 Years. *Mayo Clinic Proceedings*. janv 2005;80(1):37-40.
11. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 1997;155(1):242-8.
12. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of Lung Auscultation. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):744-51.
13. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juin 2005;52(6):1020-8.
14. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2 janv 2018;14(1):69-82.
15. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 1 sept 2008;63(Supplement 5):v1-58.
16. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*. août 2009;103(8):1152-8.
17. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 mars 2011;183(6):788-824.
18. Cotton CV, Spencer LG, New RP, Cooper RG. The utility of comprehensive autoantibody testing to differentiate connective tissue disease associated and idiopathic interstitial lung disease subgroup cases. *Rheumatology*. 22 oct 2016;kew320.
19. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 1 janv 2008;63(1):53-9.
20. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *European Respiratory Journal*. oct 2017;50(4):1701209.

21. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 sept 2017;196(6):680-9.
22. Cormier Y, Letourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *European Respiratory Journal*. 1 avr 2004;23(4):523-5.
23. Stevenson BR, Thompson GA, Watson MC, Bundell CS, Klinken EM, John M, et al. Autoantibodies in interstitial lung diseases. *Pathology*. août 2019;51(5):518-23.
24. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. mars 2008;246(3):697-722.
25. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. sept 2004;25(3):455-65.
26. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. févr 2018;6(2):138-53.
27. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. sept 2018;198(5):e44-68.
28. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *American Journal of Roentgenology*. sept 1992;159(3):469-72.
29. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. déc 1993;189(3):693-8.
30. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med*. mars 1995;151(3 Pt 1):909-14.
31. Blanco M, Obeso GA, Durán JC, Rivo JE, García-Fontán E, Peña E, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. mars 2013;19(2):59-64.
32. 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 Research International*. 2015;2015:1-9.

33. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review: Interstitial pneumonia with CTD features. *Respirology*. févr 2016;21(2):245-58.

34. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia: Idiopathic versus Collagen Vascular Disease-related Subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2007;175(7):705-11.

35. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-905.

36. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. juin 2010;62(6):1583-91.

37. Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, Montner SM, Lee C, Witt LJ, et al. Phenotypic Clusters Predict Outcomes in a Longitudinal Interstitial Lung Disease Cohort. *Chest*. févr 2018;153(2):349-60.

38. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. sept 2013;42(3):750-7.

39. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 mai 2014;370(22):2083-92.

40. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 29 mai 2014;370(22):2071-82.

41. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 22 juin 2006;354(25):2655-66.

42. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, Denton CP, Ong VH, Singh S, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J*. sept 2012;40(3):641-8.

43. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. mai 2013;40(5):640-6.

44. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. sept 2016;4(9):708-19.
45. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma S-F, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA*. 5 juin 2013;309(21):2232.
46. Jenkins RG, Simpson JK, Saini G, Bentley JH, Russell A-M, Braybrooke R, et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicentre PROFILE study. *Lancet Respir Med*. juin 2015;3(6):462-72.
47. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Annals ATS*. déc 2018;15(12):1427-33.
48. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. déc 2019;20(1):57.
49. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. mai 2012;185(9):1004-14.
50. Klech H, Hutter C. Side-effects and safety of BAL. *Eur Respir J*. sept 1990;3(8):939-40, 961-9.
51. Kavuru MS, Dweik RA, Thomassen MJ. ROLE OF BRONCHOSCOPY IN ASTHMA RESEARCH. *Clinics in Chest Medicine*. 1 mars 1999;20(1):153-89.
52. Kneidinger N, Warszawska J, Schenk P, Fuhrmann V, Bojic A, Hirschl A, et al. Storage of bronchoalveolar lavage fluid and accuracy of microbiologic diagnostics in the ICU: a prospective observational study. *Crit Care*. 11 juill 2013;17(4):R135.
53. Wang Y, Goulart RA, Pantanowitz L. Oil red O staining in cytopathology. *Diagn Cytopathol*. avr 2011;39(4):272-3.
54. Burbank B, Morrione TG, Cutler SS. Pulmonary alveolar proteinosis and nocardiosis. *Am J Med*. juin 1960;28:1002-7.
55. Reyes JM, Putong PB. Association of pulmonary alveolar lipoproteinosis with mycobacterial infection. *Am J Clin Pathol*. oct 1980;74(4):478-85.

56. Brownback KR, Simpson SQ. Association of bronchoalveolar lavage yield with chest computed tomography findings and symptoms in immunocompromised patients. *Ann Thorac Med.* juill 2013;8(3):153-9.
57. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis.* mai 1990;141(5 Pt 2):S169-202.
58. 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. *Clin Exp Immunol.* mars 2012;167(3):523-31.
59. Karimi R, Tornling G, Grunewald J, Eklund A, Sköld CM. Cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid in smokers is dependent on cumulative smoking history. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e34232.
60. Meyer K, Soergel P. Variation of bronchoalveolar lymphocyte phenotypes with age in the physiologically normal human lung. *Thorax.* août 1999;54(8):697-700.
61. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* mars 2008;87(2):110-30.
62. Caillaud DM, Vergnon JM, Madroszyk A, Melloni BM, Murriss M, Dalphin JC, et al. Bronchoalveolar lavage in hypersensitivity pneumonitis: a series of 139 patients. *Inflamm Allergy Drug Targets.* févr 2012;11(1):15-9.
63. Ohtani Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 1 août 2005;60(8):665-71.
64. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *The Lancet Respiratory Medicine.* mai 2018;6(5):389-402.
65. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl.* sept 2001;32:56s-68s.
66. Poulter LW, Rossi GA, Bjerner L, Costabel U, Israel-Biet D, Klech H, et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* sept 1990;3(8):943-4.
67. Petrosyan F, Culver DA, Reddy AJ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC Pulm Med [Internet].* 10 juill 2015 [cité 4 avr 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702317/>

68. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*. 1 août 2003;22(2):239-44.
69. Cottin V, Cordier J-F. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. juill 2005;60(7):841-57.
70. Welker L. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 1 déc 2004;24(6):1000-6.
71. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. sept 2001;7(5):255-61.
72. Meyer KC. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. déc 2004;25(4):637-49.
73. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic Invasive Procedures in Diffuse Infiltrative Lung Diseases. *Respiration*. 2004;71(2):107-19.
74. Poletti V, Romagna M, Allen KA, Gasponi A, Spiga L. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol*. juin 1995;39(3):472-7.
75. Zompi S, Couderc L-J, Cadranet J, Antoine M, Epardeau B, Fleury-Feith J, et al. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood*. 15 avr 2004;103(8):3208-15.
76. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn Cytopathol*. juin 2001;24(6):389-95.
77. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *The Lancet Respiratory Medicine*. juill 2018;6(7):554-65.
78. Gondouin A, Manzoni P, Ranfaing E, Brun J, Cadranet J, Sadoun D, et al. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J*. juill 1996;9(7):1463-9.
79. Lauque D, Dongay G, Levade T, Caratero C, Carles P. Bronchoalveolar Lavage in Liquid Paraffin Pneumonitis. *Chest*. nov 1990;98(5):1149-55.
80. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung*. 1991;169(6):305-9.
81. Ziesche R, Costabel U, Guzman J, Matthys H. [Cytologic and immunocytologic findings in bronchoalveolar lavage as a contribution to the differential diagnosis of chronic lung hemorrhage]. *Pneumologie*. févr 1990;44 Suppl 1:299-300.

82. Rossman MD, Kern JA, Elias JA, Cullen MR, Epstein PE, Preuss OP, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med.* mai 1988;108(5):687-93.
83. Sagan C, Bégueret H. Cas pratiques : du lavage broncho-alvéolaire à la biopsie pulmonaire. *Annales de Pathologie.* nov 2009;29(5):S103-4.
84. Cordeiro C, Jones J, Alfaro T, Ferreira A. Bronchoalveolar Lavage in Occupational Lung Diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2007;28(5):504-13.
85. Costabel U. The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* janv 1988;1(1):5-9.
86. Hughes DA, Haslam PL. Effect of smoking on the lipid composition of lung lining fluid and relationship between immunostimulatory lipids, inflammatory cells and foamy macrophages in extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J.* nov 1990;3(10):1128-39.
87. Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD. Lymphoid Hyperplasia and Eosinophilic Pneumonia as Histologic Manifestations of Amiodarone-induced Lung Toxicity: The American Journal of Surgical Pathology. avr 2012;36(4):509-16.
88. Pérez Arellano JL, Sánchez Sánchez R, Pastor Encinas I, Losa García JE, García Martín MJ, González Villarón L. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* oct 1989;17(5):225-32.
89. 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.* mars 2015;35(2):220-5.
90. 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;5.
91. Gaborit BJ, Tessoulin B, Lavergne R-A, Morio F, Sagan C, Canet E, et al. Outcome and prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* déc 2019;9(1):131.
92. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clinics in Chest Medicine.* mars 2004;25(1):25-35.
93. Nicolet-Chatelain G, Prevost M-C, Escamilla R, Miguères J. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Chest.* févr 1991;99(2):363-9.
94. Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar Lavage in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2007;28(5):486-95.

95. Winterbauer RH, Lammert J, Sellami M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar Lavage Cell Populations in the Diagnosis of Sarcoidosis. *Chest*. août 1993;104(2):352-61.
96. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med*. déc 1997;18(4):787-97.
97. Warren M, Shimada H. Cytologic and Ultrastructural Findings of Bronchoalveolar Lavage in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *Pediatr Dev Pathol*. juill 2018;21(4):347-54.
98. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 17 nov 2015;132(20):1920-30.
99. Drent M, van Nierop MA, Gerritsen FA, Wouters EF, Mulder PG. A computer program using BALF-analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 1996;153(2):736-41.
100. Drent M, Jacobs JA, Cobben NAM, Costabel U, Wouters EFM, Mulder PGH. Computer program supporting the diagnostic accuracy of cellular BALF analysis: a new release. *Respiratory Medicine*. oct 2001;95(10):781-6.
101. Giannini HM, Ginestra JC, Chivers C, Draugelis M, Hanish A, Schweickert WD, et al. A Machine Learning Algorithm to Predict Severe Sepsis and Septic Shock: Development, Implementation, and Impact on Clinical Practice*. *Critical Care Medicine*. nov 2019;47(11):1485-92.
102. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J-C, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, et al. Classification of Hypersensitivity Pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2):161-6.

VII. Annexes

Annexe 1 : Note d'information sur le traitement des données informatiques au CHU de Nantes



Le traitement de vos données personnelles au CHU de Nantes

Madame, Monsieur,

Vous allez être pris en charge au CHU de Nantes. Nous vous remercions pour votre confiance.

Votre dossier médical est géré à l'aide de moyens informatiques, facilitant le partage de l'information et la communication entre les différentes équipes de soins du CHU, notamment dans un contexte d'urgence, pour permettre la continuité et la sécurité de votre prise en charge, dans le respect du secret médical et de la législation en vigueur.

Le dossier patient est confidentiel. Au sein du CHU, le **respect de la vie privée est strictement garanti à toute personne**, ainsi que la **confidentialité des informations personnelles, administratives, médicales et sociales** qui la concernent. Les informations enregistrées sont réservées à l'usage des services concernés et ne peuvent être communiquées qu'aux professionnels impliqués en fonction de leur rôle dans votre prise en charge. Tout médecin désigné par vous peut également prendre connaissance de votre dossier médical.

Chaque patient (ou ses représentants légaux) peut bénéficier d'un accès direct aux informations de santé le concernant. Vous pouvez ainsi demander à consulter votre dossier médical ou à en obtenir une copie.

Pour plus d'informations, contactez : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Afin de solliciter votre avis et évaluer votre satisfaction sur votre prise en charge au CHU de Nantes, votre adresse e-mail va vous être demandée. **Si vous ne souhaitez pas être contacté par e-mail, merci d'en faire part par mail** à l'adresse suivante vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr en précisant votre nom, prénom et date de naissance.

Dans le cadre de votre suivi au CHU, vous pouvez être amené à recevoir des rappels de rendez-vous par SMS. **Si vous ne souhaitez pas bénéficier de ce service gratuit, merci d'en faire part par mail** à l'adresse suivante vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr en précisant votre nom, prénom et date de naissance.

Vous êtes suivi dans un hôpital universitaire qui, au-delà des soins, a vocation à faire de la recherche. Ainsi, il pourrait vous être proposé de participer à une étude ou un projet de recherche.

De même, les informations contenues dans votre dossier médical peuvent être utilisées à des fins d'évaluation ou de recherche en santé, dans le strict respect de la confidentialité. Vos données peuvent ainsi être transférées sur une base de données informatisée (appelée « entrepôt de recherche »), entièrement gérée et hébergée par le CHU de Nantes.

Seuls des professionnels du CHU de Nantes habilités pourront y accéder et les identités seront codées afin qu'aucun patient ne puisse être identifié. La liste précise de ces études est consultable sur le site Internet du CHU, dans la rubrique recherche.

Vous pouvez vous **opposer à l'utilisation de vos données pour tout ou partie de ces études** :

- par mail à l'adresse : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr
- sur le site Internet du CHU, dans la rubrique Recherche.

Votre opposition éventuelle n'aura évidemment aucun impact sur votre prise en charge et vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision.

S'agissant de vos données médicales, celles-ci sont conservées pendant la durée prévue par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, applicables en matière de conservation des données médicales.

S'agissant de vos données personnelles hors données médicales, conformément au Règlement européen général relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) et à la « Loi informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition, de portabilité, à l'effacement (ou « droit à l'oubli ») de celles-ci ou une limitation de traitement. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment en envoyant un mail à l'adresse : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr précisant votre nom, prénom et date de naissance. Vous avez enfin la possibilité d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle.

Annexe 2 : Données recueillies

Numéro d'inclusion du Patient

Identité

Homme
Date de naissance
Date d'hospitalisation
Âge lors de l'hospitalisation
Service d'hospitalisation
Poids
Taille
Tabac
Nombre de PA
Tabagisme sevre
Métier

Antécédents et Traitements

DICV
Connectivite
Sarcoidose
Vascularite
Transplantation d'organe solide
Transplantation de moëlle
 • Date de Transplantation
Cancer solide
 • Date du cancer solide
Cancer Hématologique
 • Date du cancer Hématologique
VIH
 • Date du VIH
 • Taux de CD4 en mm3
 • Trithérapie anti rétrovirale
Corticothérapie
 • Dose de corticoïdes
Méthotrexate
Imurel
Rituximab
Chimiothérapie
Cellcept
Tacrolimus
Certican
Endoxan

Ciclosporine
Immunothérapie
Autre immunosuppresseur
Prophylaxie Pneumocystose
Diabète
Insuffisance Rénale
Insuffisance Cardiaque
Cordarone
Insuffisance Respiratoire
BPCO
Asthme
Syndrome Restrictif

Clinique

Date des symptômes
Fièvre
Toux
Dyspnée
Hémoptysie
Expectorations
Signe extra thoracique (cutanés, articulaires, œil, muscles)
Altération de l'état général
Oxygénothérapie
Débit de l'oxygénothérapie

Paraclinique

Syndrome interstitiel à la RP
TDM

- Date du TDM
- Verre dépoli au TDM
- Micronodules au TDM
- Lésions bilatérales au TDM
- Lobe atteint au TDM
- Réticulations au TDM
- Épaississement au TDM
- Trapping en mosaïque au TDM
- Condensations au TDM

Diagnostic suspecté avec la TDM

Leucocytes
Lymphocytes
Éosinophiles
Neutrophiles
Plaquettes
Hémoglobine
CRP

paO2
FiO2
paCO2
pH
Précipitines sériques
AAN
ANCA
Facteur Rhumatoïde
Ac anti-CCP
ECA
Électrophorèse
Protéinurie
Intubé pour la fibroscopie
Date de la fibroscopie
Bactériologie positif

- Germe de la bactériologie

Mycobactériologie positif

- Germe de la Mycobactériologie

PCR virale positive

- Germe de la PCR virale

Parasitologie positif

- Germe de la parasitologie
- Kystes de Pneumocystis au direct
- PCR Pneumocystis positive
- PCR copies

ECBC Positif

- Germe de l'ECBC

PCR Multiplex Positive

- Germe de la PCR Multiplex

Anatomopathologie : Cellularité
Anatomopathologie : Taux de cellules
Anatomopathologie : Taux de PNN
Anatomopathologie : Taux de Macrophages
Anatomopathologie : Taux de Lymphocytes
Anatomopathologie : Taux d'Éosinophiles

- Lymphocytes activés
- Macrophages en transformation épithélioïde
- Macrophages en paquets
- Macrophages spumeux

Diagnostic Final posé

Date du diagnostic
Date de Deces
Traitement

Annexe 3 : Validation du protocole par le CEPRO



COMITE D'EVALUATION DES PROTOCOLES DE RECHERCHE OBSERVATIONNELLE

Dr Antoine MOUI
Dr Stéphanie DIROU
Service de Pneumologie
Hôpital Nord Laennec
boulevard Jacques-Monod
Saint-Herblain
44093 Nantes Cedex 1, France

antoine.moui@chu-nantes.fr

CEPRO

Coordinateur
Bruno CRESTANI

Comité
Fabrice BARLESI
Philippe DEVILLIER
Muriel FARTOUKH
Nelly FROSSARD
Dominique ISRAEL BIET
Isabelle PIN

Consultante
Elisabeth ORVOEN-FRIJA

Paris le 02 Août 2019

Référence : CEPRO 2019-011

Cher Collègue,

Le projet « Apport diagnostique de l'alvéolite immune dans les pneumopathies infiltrantes diffuses » a été examiné par le CEPRO de la SPLF.

Le comité considère que ce projet ne pose pas de problème d'ordre éthique, et estime qu'il entre effectivement dans le cadre observationnel.

Il rappelle cependant que le présent avis ne dégage en aucun cas les investigateurs de leurs responsabilités légales, notamment pour ce qui concerne la législation portant sur la mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel qui peut nécessiter l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS).

Les investigateurs peuvent faire état de l'avis du CEPRO lors de la soumission pour publication d'articles dérivés de ce travail (pour une publication en langue anglaise, utiliser la formulation *Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine -Société de Pneumologie de Langue Française-*).

Cordialement.

Professeur Bruno CRESTANI
Pour le C.E.P.R.O

66 boulevard Saint Michel
75006 PARIS
01 46 34 03 87
cepro@splf.org

Annexe 4 : Caractéristiques biologiques (suite)

Caractéristiques biologiques (suite)	Total (n=249)
Bilan biologique étiologique	
Précipitines positives, n (%) (NA= 224)	5 (20)
AAN positives (> 1/360), n (%) (NA= 169)	13 (16)
ANCA positifs, n (%) (NA= 174)	5 (7)
Facteur rhumatoïde positif n (%) (NA= 213)	11 (31)
Ac anti-CCP positif, n (%) (NA= 218)	8 (26)
ECA positif, n (%) (NA= 231)	5 (28)
Hypogammaglobulinémie, n (%) (NA= 140)	30 (28)
Pic polyclonale en IgG, n (%) (NA= 148)	18 (18)
Protéinurie, n (%) (NA= 199)	5 (10)

Annexe 5 : Performances du modèle après retrait de la variable « signes extra-thoraciques ».

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	45	61	51
PHS	61	49	53
Infectieux	53	70	59
Médicamenteux	68	54	54
Pneumocystose	66	63	63

Annexe 6 : Performances du modèle après retrait de la variable « TDM Micronodules ».

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	52	60	54
PHS	54	50	55
Infectieux	52	63	56
Médicamenteux	47	54	49
Pneumocystose	66	62	63

Annexe 7 : Performances du modèle après retrait de la variable « fièvre ».

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	55	61	57
PHS	63	48	53
Infectieux	47	68	53
Médicamenteux	62	52	51
Pneumocystose	51	62	61

Annexe 8 : Performances du modèle après retrait de la variable « chimiothérapie ».

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	51	65	56
PHS	59	50	53
Infectieux	47	63	52
Médicamenteux	53	50	51
Pneumocystose	61	59	59

Annexe 9 : Performances du modèle après retrait de la variable « prophylaxie contre la pneumocystose ».

	Recall	Precision	Score F1
Granulomatose	49	63	54
PHS	66	52	57
Infectieux	46	66	53
Médicamenteux	56	55	54
Pneumocystose	62	59	60

VIII. Résumé

NOM : MOUI

PRENOM : Antoine

Titre de Thèse :

Apport diagnostique de l'alvéolite immune dans les pneumopathies infiltrantes diffuses : à propos d'une cohorte rétrospective de 249 patients au CHU de Nantes.

RESUME (10 lignes)

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un outil de diagnostic majeur dans les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID). L'alvéolite immune est un profil cytologique caractérisé par une alvéolite lymphocytaire à lymphocytes activés et des macrophages particuliers. Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective au CHU de Nantes. Les patients éligibles étaient des adultes en cours d'exploration diagnostique de PID, dont le LBA présentait un profil d'alvéolite immune. Entre janvier 2012 et décembre 2018, 249 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 57 ± 16 ans, 140 patients (56%) étaient des hommes et 163 (65%) étaient immunodéprimés. Les opacités en verre dépoli étaient les lésions les plus fréquentes au scanner (79%). La cellularité du LBA était élevée avec une lymphocytose marquée ($51 \pm 18\%$). Les diagnostics étiologiques les plus fréquents étaient la pneumocystose (24%), la pneumopathie médicamenteuse (20%), la pneumopathie virale (14%) et la pneumopathie d'hypersensibilité (10%). Notre étude met ainsi en évidence la valeur ajoutée de la description qualitative du LBA dans les PID.

MOTS-CLES

Pneumopathie infiltrante diffuse, Lavage broncho-alvéolaire, Alvéolite immune