




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## SYMPOSIUM

*Apport du lavage bronchoalvéolaire pour le diagnostic des syndromes interstitiels pulmonaires*

# Apport du lavage bronchoalvéolaire dans le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses<sup>☆</sup>

Dominique Israël-Biet<sup>a</sup>, Claire Danel<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Service d'anatomie pathologique, hôpital Bichat, 6, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

Accepté pour publication le 28 juillet 2009  
Disponible sur Internet le 21 octobre 2009

Le lavage bronchoalvéolaire est un moyen peu invasif d'exploration du poumon distal, permettant le recueil des cellules et du matériel acellulaire présents dans l'alvéole. Les informations qu'il fournit sont fiables sous couvert d'une technique rigoureuse, tant au niveau de sa réalisation au cours de la fibroscopie bronchique que de son analyse dans le laboratoire d'anatomie pathologique. Grâce à la reproductibilité de ses résultats, le lavage bronchoalvéolaire s'est imposé comme outil fondamental du diagnostic positif des pneumopathies interstitielles/infiltratives diffuses mais aussi et surtout de leur diagnostic différentiel [1–3]. Il a ainsi transformé leur abord diagnostique et réduit considérablement les indications des biopsies pulmonaires chirurgicales. Le lavage bronchoalvéolaire permet en effet tout d'abord une analyse de la cytologie normale alvéolaire aussi bien quantitative que qualitative (morphologie cellulaire). Il permet également la détection de cellules (par exemple : tumorales) ou de matériel acellulaire (lipoprotéines) anormal. Il permet enfin la mise en évidence de nombreux agents pathogènes, particulièrement les opportunistes (voir exposé F. Capron).

Dans le cadre des pneumopathies interstitielles diffuses, la valeur diagnostique du lavage bronchoalvéolaire peut schématiquement être éprouvée dans plusieurs types de circonstances :

- le patient présente une atteinte interstitielle jusqu'à présent non diagnostiquée et le lavage bronchoalvéolaire cherche à réunir les éléments en faveur d'une pneumopathie interstitielle idiopathique en excluant un certain nombre d'affections de cause connue qui pourraient en prendre le masque ;

<sup>☆</sup> Symposium présenté le mercredi 18 novembre 2009, de 14 h 30 à 16 h 30 dans la salle 101.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [claire.danel@bch.aphp.fr](mailto:claire.danel@bch.aphp.fr) (C. Danel).

- le patient reçoit des immunosuppresseurs mais aussi d'autres traitements, et le lavage bronchoalvéolaire recherche les éléments qui viendront appuyer les paramètres clinico-radiologiques pour évoquer une pneumopathie médicamenteuse ;
- le patient est traité par immunosuppresseurs et est exposé au risque d'infection opportuniste (voir exposé F. Capron).

### Atteinte inaugurale de pneumopathies interstitielles/infiltratives diffuses idiopathiques.

Les pneumopathies interstitielles idiopathiques ont fait l'objet de nouvelles classifications [4], pour lesquelles le consensus actuel est que le lavage bronchoalvéolaire n'est pas requis dans la prise en charge de ces patients, mais qu'il y est utile pour exclure pathologies infectieuses et tumorales, pour argumenter une indication de biopsie pulmonaire chirurgicale, voire pour distinguer éventuellement plusieurs formes de ces pneumopathies. Le lavage bronchoalvéolaire ou les biopsies transbronchiques constituent ici un point clé du diagnostic des pneumopathies interstitielles idiopathiques en excluant tout critère de diagnostic alternatif (voir exposé C. Sagan et H. Bégueret) [5].

Lorsque le diagnostic se pose dans une situation aiguë, pneumopathie interstitielle idiopathique aiguë, très semblable au tableau clinique d'une exacerbation de fibrose idiopathique, il s'agit d'une urgence et le lavage bronchoalvéolaire contribue au diagnostic de façon importante (voir exposé F. Capron) [6].

Dans les autres cas de développement subaigu ou chronique d'une pneumopathie interstitielle survenant chez un hôte immunocompétent, le lavage bronchoalvéolaire constitue un élément fondamental du diagnostic différentiel des pneumopathies interstitielles/infiltratives diffuses idiopathiques, en permettant d'éliminer grâce à son excellente spécificité un certain nombre d'affections susceptibles d'en prendre le masque.

### Pathologie tumorale

La sensibilité du lavage bronchoalvéolaire dépend du type histologique de la tumeur et de sa présentation radiologique. C'est dans le carcinome bronchioalvéolaire qu'elle est optimale (93%) [7]. Dans le cas des lymphomes pulmonaires du MALT, le lavage bronchoalvéolaire a pu revêtir une certaine valeur diagnostique en détectant un taux anormalement élevé de lymphocytes B et les études moléculaires ont consacré la valeur du lavage bronchoalvéolaire comme outil majeur du diagnostic des lymphomes pulmonaires non hodgkiniens [8,9].

### Protéinoase alvéolaire

La protéinoase alvéolaire primitive est une affection rare caractérisée par l'accumulation de phospholipides et de protéines du surfactant dans les alvéoles. Le diagnostic est établi sur la constatation macroscopique d'un liquide de lavage opaque ou lactescent. La microscopie optique confirme l'existence d'un matériel extracellulaire amorphe, très abondant, organisé en corps éosinophiles. La mise en

évidence de ce matériel granuleux, protéinacé, observé dès la coloration standard de MGG, est soulignée par la coloration de PAS [10]. Les anomalies cellulaires les plus fréquentes sont ici une réduction du nombre des macrophages alvéolaires, qui présentent un cytoplasme spumeux, vacuolisé, extrêmement riche en phospholipides.

### Hémorragie alvéolaire

La grande sensibilité du lavage bronchoalvéolaire dans les hémorragies intra-alvéolaires diffuses [11] ne préjuge en aucun cas de l'étiologie de celles-ci, qui peut s'inscrire dans le cadre d'affections très diverses [12,13] (voir exposé F. Capron).

### Lipidoses

Les lipidoses exogènes par inhalation d'huiles minérales utilisées comme laxatifs ou en gouttes nasales se caractérisent par un aspect huileux du liquide de lavage et l'existence de vacuoles intramacrophagiques [14]. Les lipidoses endogènes regroupent les thésaurismoses essentiellement phospholipidiques qui résultent de déficits métaboliques génétiquement transmis ou d'origine toxique, en particulier iatrogène (amiodarone). Les macrophages qui apparaissent spumeux contiennent de nombreuses inclusions phospholipidiques objectivées par les colorations spéciales (noir Soudan, Smith Becker) et des structures lamellaires en microscopie électronique [15].

### Granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans (histiocytose langerhansienne)

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un nombre anormalement élevé de cellules de Langerhans [16], marquées de manière très spécifique et très sensible par l'anticorps anti-CD1a [17,18]. Ces cellules peuvent cependant être présentes dans le lavage bronchoalvéolaire de sujets fumeurs ou porteurs de certaines pneumopathies interstitielles, rendant nécessaire la définition d'un seuil au-delà duquel leur nombre est évocateur du diagnostic d'histiocytose langerhansienne. Le lavage bronchoalvéolaire, s'il comporte ainsi plus de 7% de cellules CD1a+, a considérablement allégé la procédure diagnostique de cette affection qui requérait auparavant la recherche de corps X en microscopie électronique.

### Pneumoconioses

L'intérêt du lavage bronchoalvéolaire dans ce cadre est double. Il permet, d'une part, d'exclure tout autre étiologie possible de pneumopathies interstitielles/infiltratives diffuses et, d'autre part, de documenter une exposition méconnue aux poussières minérales. Il faut toutefois rappeler que :

- la démonstration de poussières minérales dans le lavage bronchoalvéolaire est indicative d'une exposition mais n'est pas synonyme de maladie ;
- il n'existe pas de seuil de concentration de particules au-delà duquel le développement de la maladie est inéluçable.

À condition d'une technique rigoureuse de recherche des corps asbestosiques chez les patients exposés à l'amiante [19], le lavage bronchoalvéolaire demeure la technique la plus sensible pour leur détection intrapulmonaire en dehors de la biopsie tissulaire. La concentration de corps asbestosiques y est bien corrélée à celle que l'on retrouve dans les tissus [20].

## Comment interpréter les alvéolites inflammatoires

Dans tous les autres cas et à l'inverse des situations exposées plus haut, le lavage bronchoalvéolaire ne témoigne d'aucune spécificité car il ne montre qu'une alvéolite inflammatoire, simple témoin du recrutement de cellules inflammatoires dans le poumon. Cette augmentation du nombre des cellules présentes dans l'alvéole (normale environ  $150 \times 10^3$ ) ne peut être démontrée que par une étude du lavage bronchoalvéolaire frais sur hémocytomètre ou cellule de Malassez. Le lavage bronchoalvéolaire peut s'accompagner de la surreprésentation d'au moins d'une des populations de cellules inflammatoires normalement présentes en petit nombre dans l'alvéole. Du fait du nombre restreint de ces types cellulaires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles), des affections très diverses partagent ces profils et aucune spécificité ne peut être attendue ici de la cellularité alvéolaire. Ces alvéolites sont par ailleurs rarement pures et le plus souvent mixtes. Le lavage bronchoalvéolaire ne constitue donc dans ce cadre qu'un élément majeur d'orientation au sein d'un faisceau d'arguments clinico-radiologiques [21].

## Les alvéolites à prédominance lymphocytaire

Partagées par de très nombreuses affections (sarcoïdose, pneumopathies d'hypersensibilité ou iatrogènes, mais aussi tuberculose, connectivites, affections environnementales et maladie de Crohn, entre autres), elles ne contribueront au diagnostic que par certains éléments caractéristiques tirés du lavage bronchoalvéolaire.

En ce qui concerne la sarcoïdose, l'association de plusieurs critères dans un contexte radioclinique évocateur peut orienter le diagnostic : hyperlymphocytose alvéolaire de phénotype essentiellement CD3+ CD4+, avec un rapport CD4/CD8 compris entre deux et six [22].

Dans le cadre des pneumopathies d'hypersensibilité, les données du lavage bronchoalvéolaire dépendent largement du délai écoulé entre l'examen et la dernière exposition à l'antigène incriminé. Si celle-ci est très récente (moins de 24 heures), la cellularité sera dominée par une forte augmentation des polynucléaires neutrophiles, accompagnée d'un afflux d'autres cellules inflammatoires comme polynucléaires éosinophiles, mastocytes et lymphocytes. La phase d'état est en revanche marquée par une forte alvéolite lymphocytaire (environ 50%), de type essentiellement CD8+ [22] et la présence de macrophages à cytoplasmes spumeux.

Sarcoïdose et pneumopathie d'hypersensibilité n'ont pas l'apanage des alvéolites lymphocytaires. Parmi les nombreuses autres affections possiblement en cause, citons seulement certaines connectivites [23].

## Les alvéolites neutrophiliques

Elles sont essentiellement le fait des pneumopathies interstitielles idiopathiques, des connectivites ainsi que de certaines pneumopathies iatrogènes et bien sûr infectieuses.

Dans le cas particulier de la fibrose pulmonaire idiopathique, le profil cellulaire alvéolaire est évocateur s'il associe dans un contexte clinico-radiologique compatible une augmentation variable des neutrophiles et des éosinophiles. L'augmentation du nombre des neutrophiles alvéolaires est quasiment constante, retrouvée dans 70 à 90% des cas. Il est beaucoup plus rare d'observer une augmentation isolée du nombre des lymphocytes (10 à 20% des cas) [20,24], qui reste en règle modérée (< 30%). Dans un contexte compatible, la constatation d'une alvéolite neutrophilique faite de cellules non altérées jointe à un petit nombre d'éosinophiles (< 20%) doit faire évoquer le diagnostic [22]. Le lavage bronchoalvéolaire permet cependant de surseoir dans la plupart des cas à la biopsie pulmonaire s'il est associé à un aspect scannographique évocateur, selon des critères actuellement parfaitement définis [4].

Dans le cas des connectivites, la sclérodémie est celle qui s'associe le plus souvent à une fibrose pulmonaire mais le lavage bronchoalvéolaire n'est pas discriminant. La variabilité du profil d'alvéolite entre les différents lobes ont fait récemment recommander, dans le but d'une évaluation respiratoire plus fiable de ces patients, la pratique d'un lavage bronchoalvéolaire dans deux lobes (moyen ou lingula plus lobe inférieur) [25].

## Les alvéolites éosinophiliques

Étant donné l'absence habituelle d'éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire, toute éosinophilie alvéolaire est pathologique. Son intensité est extrêmement variable et elle recouvre de très diverses affections. Modérée (5 à 8%), l'hyperéosinophilie alvéolaire peut ne traduire que l'environnement inflammatoire des pneumopathies d'hypersensibilité ou des fibroses. Ailleurs, une franche éosinophilie alvéolaire s'observe essentiellement dans trois cadres particuliers : pneumopathie aiguë ou chronique idiopathique à éosinophiles et pneumopathies iatrogènes immuno-allergiques [26]. Le lavage bronchoalvéolaire est suffisamment parlant pour permettre de surseoir à la biopsie pulmonaire. Enfin, une très franche hyperéosinophilie alvéolaire peut également s'inscrire dans le cadre d'affections systémiques de type vascularite de Churg et Strauss. Dans tous les cas, les données du lavage bronchoalvéolaire doivent toujours être interprétées en fonction du contexte clinique.

## Cas particulier des pneumopathies interstitielles/infiltratives diffuses sous traitement. Éliminer une pneumopathie iatrogène

Le lavage bronchoalvéolaire constitue dans ce contexte, joint à la réflexion clinique, la clé de voûte de la stratégie diagnostique dans des situations cliniques parfois très aiguës. Malgré son absence notoire de spécificité pour un diagnostic de pneumopathie iatrogène, le lavage bronchoalvéolaire comporte en revanche une valeur d'orientation

importante dans ce cadre, en témoignant d'une alvéolite dont le type sera le plus souvent évocateur par analogie avec les données de la littérature concernant la ou les drogues suspectées dans le cas présent [27,28]. L'hémorragie alvéolaire d'origine iatrogène est relativement rare et s'observe plutôt dans des tableaux aigus ou subaigus [29]. Ailleurs, la cellularité alvéolaire peut être normale ou parfois globalement et harmonieusement augmentée. Beaucoup plus classiquement, trois types essentiels d'alvéolite peuvent être notés : à polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou lymphocytes. L'alvéolite à éosinophiles est rare et en général associée à des signes extrathoraciques immuno-allergiques. L'alvéolite à polynucléaires neutrophiles non altérés peut atteindre 40 à 60% des cellules récupérées lors de la phase très précoce d'une pneumopathie d'hypersensibilité ; moins marquée (5 à 30%), elle s'observe particulièrement dans le cadre des « BOOP » médicamenteuses [30]. L'alvéolite à lymphocytes T reste la plus fréquente, pouvant atteindre 20 à 70% des cellules alvéolaires. Elle est rarement pure, mais le plus souvent associée à un petit pourcentage de polynucléaires éosinophiles, basophiles, mastocytes, voire de plasmocytes, contexte cellulaire hautement évocateur d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Le sous-type lymphocytaire CD8+ est souvent prépondérant, avec un rapport CD4/CD8 bas, parfois effondré (<0,5). Cette inversion existe parfois en l'absence même de toute alvéolite. Les données des lavages bronchoalvéolaires itératifs peuvent constituer un argument de poids au diagnostic rétrospectif de pneumopathie iatrogène lorsqu'elles témoignent de la résolution plus ou moins complète de l'alvéolite ou de la normalisation des caractéristiques phénotypiques de la lymphocytose après arrêt du médicament incriminé.

En pratique, les données du lavage bronchoalvéolaire ne sont spécifiques d'aucune pneumopathie iatrogène. Elles contribuent néanmoins largement à conforter un diagnostic suspecté en confirmant un profil cytologique attendu. Elles sont surtout essentielles à l'élimination d'une cause infectieuse ou d'une atteinte pulmonaire spécifique d'une affection sous-jacente (atteinte métastatique diffuse, lymphome, hémorragie intra-alvéolaire par exemple).

Après avoir éliminé une pneumopathie iatrogène, il faut éliminer une pneumopathie opportuniste [31] (voir exposé F. Capron).

## Conclusion

Au terme de cet exposé, il apparaît que le lavage bronchoalvéolaire a considérablement modifié les méthodes d'exploration de la pathologie pulmonaire. Cette technique d'investigation peu invasive, généralement dénuée de risque, a permis de restreindre considérablement les indications de la biopsie pulmonaire chirurgicale. L'apport du lavage bronchoalvéolaire a été spectaculaire dans le diagnostic des infections pulmonaires en particulier chez le patient immunodéprimé. Dans la pathologie interstitielle non infectieuse, à l'opposé, la contribution diagnostique du lavage bronchoalvéolaire est certes limitée par l'absence de spécificité des profils cellulaires observés, mais reste cependant fondamentale dans leur diagnostic différentiel s'il est interprété en fonction du contexte clinique.

## Références

- [1] Baughman R, Drent M. Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2001;22:331–41.
- [2] Rottoli P, Bargagli E. Is bronchoalveolar lavage obsolete in the diagnosis of interstitial lung disease? *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:418–25.
- [3] Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 2004;71:107–19.
- [4] American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- [5] Flaherty KR, King Jr TE, Raghu G, Lynch 3rd JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–10.
- [6] Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R, Boaron M, Crimi N, et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J* 2003;21:187–91.
- [7] Poletti V, Romagna M, Allen KA, Gasponi A, Spiga L. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol* 1995;39:472–7.
- [8] Poletti V, Romagna M, Gasponi A, Baruzzi G, Allen KA. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of low-grade, MALT type, B-cell lymphoma in the lung. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:191–4.
- [9] Zompi S, Couderc LJ, 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* 2004;103:3208–15.
- [10] 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* 2001;24:389–95.
- [11] Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583–92.
- [12] Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998;113:1609–15.
- [13] Vincent B, Flahaut A, Antoine M, Wislez M, Parrot A, Mayaud C, et al. AIDS-related alveolar hemorrhage: a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest* 2001;120:1078–84.
- [14] 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* 1996;9:1463–9.
- [15] Israel-Biet D, Venet A, Caubarrere I, Bonan G, Danel C, Chretien J, et al. Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis. Cellular abnormalities and their relevance to pathogenesis. *Chest* 1987;91:214–21.
- [16] Chollet S, Soler P, Dournovo P, Richard MS, Ferrans VJ, Basset F. Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 1984;115:225–32.
- [17] 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;169:305–9.
- [18] Refabert L, Rambaud C, Mamou-Mani T, Scheinmann P, de Blic J. CD1a-positive cells in bronchoalveolar lavage samples from children with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1996;129:913–5.
- [19] De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, Monso E, Brochard P, et al. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Respir J* 1998;11:1416–26.
- [20] Sebastien P, Armstrong B, Monchaux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:75–8.
- [21] Oshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagno-

- sis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;179:1043–7.
- [22] Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24:1000–6.
- [23] Kumanovics G, Zibotics H, Juhasz E, Komocsi A, Czirjak L. Sub-clinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:551–9.
- [24] Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17:163–7.
- [25] Clements PJ, Goldin JG, Kleeerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1909–17.
- [26] Fujimura M, Yasui M, Shinagawa S, Nomura M, Matsuda T. Bronchoalveolar lavage cell findings in three types of eosinophilic pneumonia: acute, chronic and drug-induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med* 1998;92:743–9.
- [27] Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:25–35.
- [28] Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:479–519.
- [29] Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004;25:133–40.
- [30] Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992;5:791–7.
- [31] Feller-Kopman D, Ernst A. The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 2003;18:87–94.