

# APPORT DIAGNOSTIQUE DU LBA DANS LES PID

**Hilario NUNES**

*Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne*

*Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, EA 2363 UFR SMBH*



ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



# PLAN

- Rappel
  - Classification des PID
  - Modalités du LBA
- Apport diagnostique du LBA
  - Certitude diagnostique
  - Orientation diagnostique
- LBA et certaines PID
  - Sarcoïdose
  - Pneumopathies interstitielles idiopathiques
  - Connectivites

# TECHNIQUE

- Recommandations
  - sur la technique de réalisation du LBA
  - et la mesure de ses composants cellulaires et non cellulaires

Baughman RP. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007  
ATS official guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2012

- Instillation de 100 à 300ml de sérum salé par fractions de 20 à 50ml
- Site orienté par le TDM ++
- Le plus souvent lobe moyen ou lingula en cas de PID



# COMPLICATIONS

- Complications rares < 3%
  - Celles de la procédure endoscopique
  - Fièvre transitoire  $\pm$  douleur thoracique
  - Bronchospasme en cas d' HRB
  - Diminution transitoire VEMS, CV, DEP, PaO<sub>2</sub> et augmentation PaCO<sub>2</sub> en cas d' IRCO
  - Pneumopathie infectieuse exceptionnelle
- Contre-indication
  - Hypoxémie persistante malgré O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg ou SaO<sub>2</sub> < 92% sous O<sub>2</sub>)

# INVESTIGATIONS

- Systématiquement
  - Compte (cellules de Malassez) et formule cellulaire (MGG)
  - Identification de cellules tumorales (MGG)
- En fonction du contexte
  - Recherche d'agents pathogènes et analyse microbiologique
  - Analyse phénotypique des lymphocytes (CMF)
  - Analyse minéralogique (LEPI)
  - Colorations spéciales: Perls, PAS, *Oil Red O...*
  - Recherche de clonalité lymphocytaire
  - TTL en présence de Beryllium

# COMPTE ET FORMULE CELLULAIRE

	Sujet sain non fumeur *
Aspect	Clair
Cellularité totale	100-150000 /ml
Macrophages	80-90%
Lymphocytes	5-15%
PNN	1-3%
PNE	<1%
Mastocytes	<1%
CD4/CD8	0.9-2.5

# REGLES D'INTERPRETATION

- Facteurs à considérer pour interpréter le LBA
  - Tabagisme: augmentation de la cellularité totale (jusqu' à x3) et du % relatif des macrophages
  - Contamination bronchique (cellules épithéliales)
  - Infection broncho-pulmonaire
  - Thérapeutique en cours
  - Stade évolutif de la PID

# APPORT DIAGNOSTIQUE

Examen non systématique ++



Certitude diagnostique ?

Validation (orientation) diagnostique ?

Drent M et al. *Semin Crit Care Med* 2007

Israël-Biet D et al. *Ann Pathol* 2009

Meyer et al. An official ATS clinical practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013

# APPORT DIAGNOSTIQUE

Examen non systématique ++



TDM HR  
DMD

**Certitude diagnostique ?**

Validation (orientation) diagnostique ?

Drent M et al. *Semin Crit Care Med* 2007

Israël-Biet D et al. *Ann Pathol* 2009

Meyer et al. An official ATS clinical practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013

Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

Diagnostic	Résultats du LBA
<b>Infection opportuniste</b>	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)





**Pneumocystis Jiroveci: Gomori Grocott**

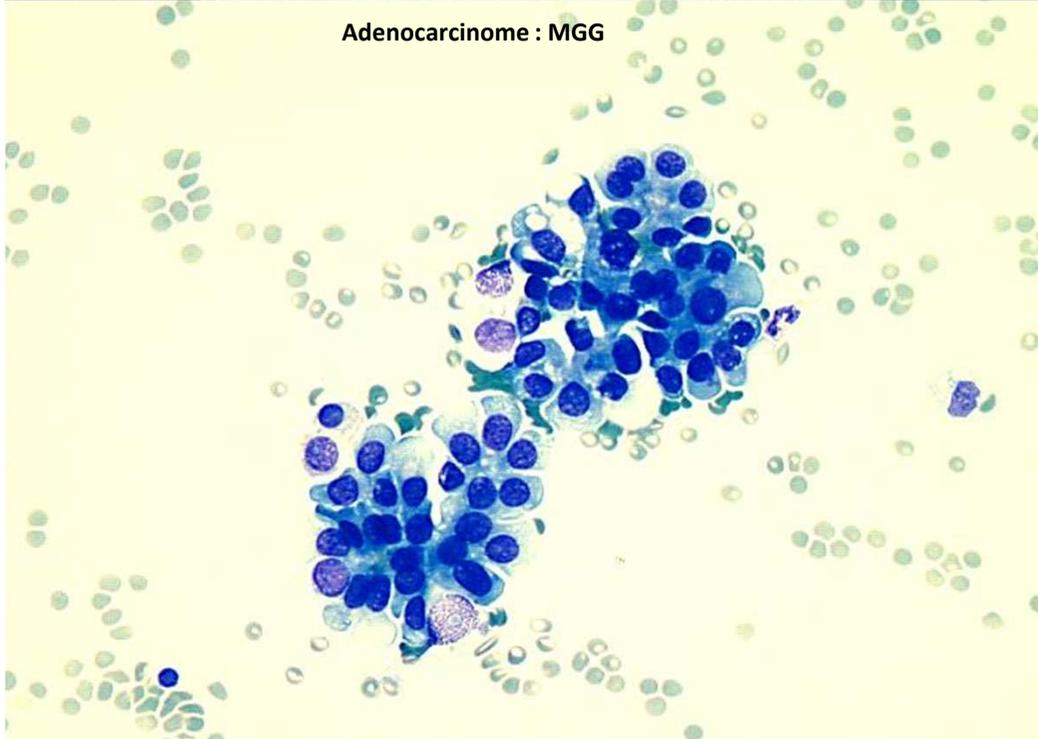


Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
<b>Infiltration maligne</b>	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

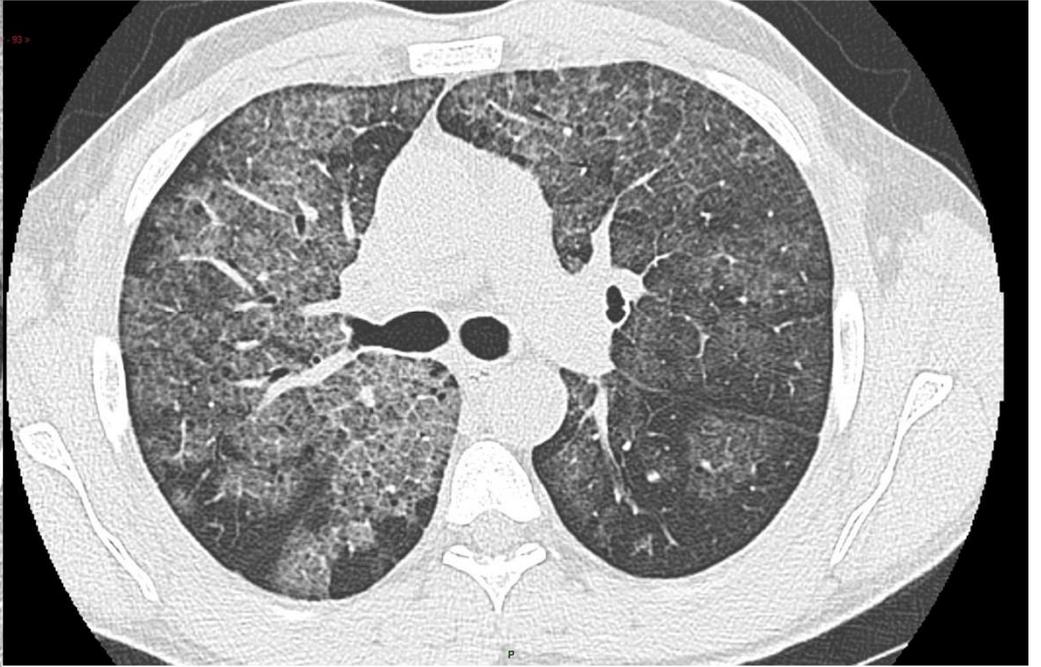
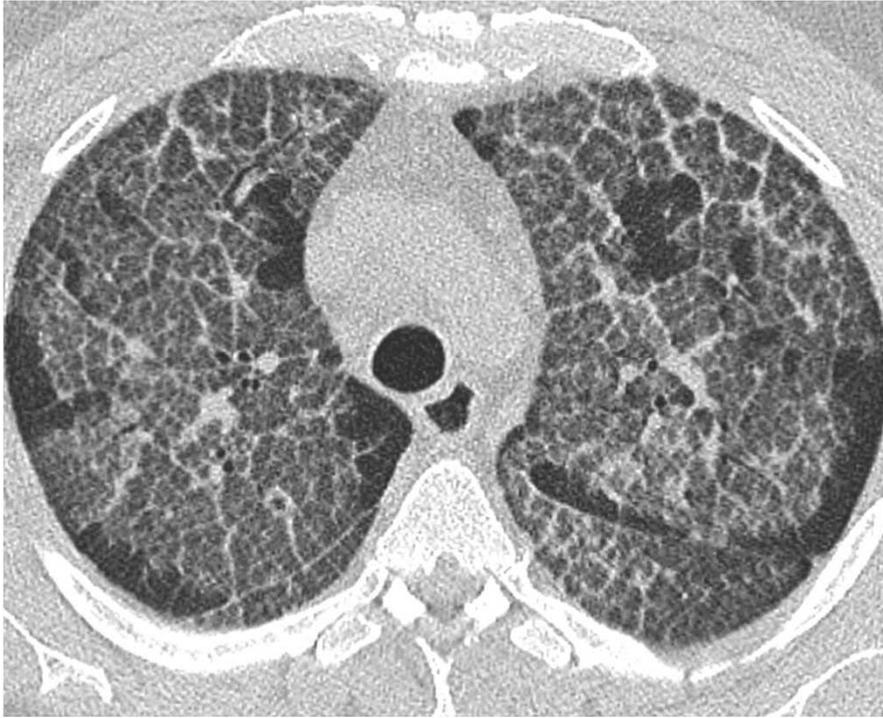


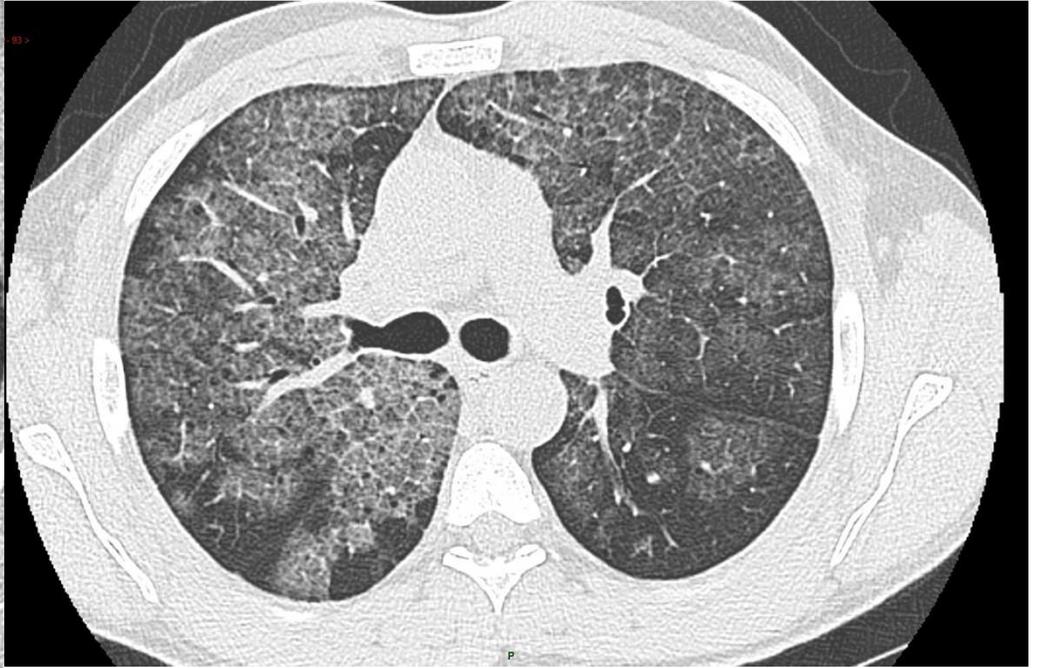
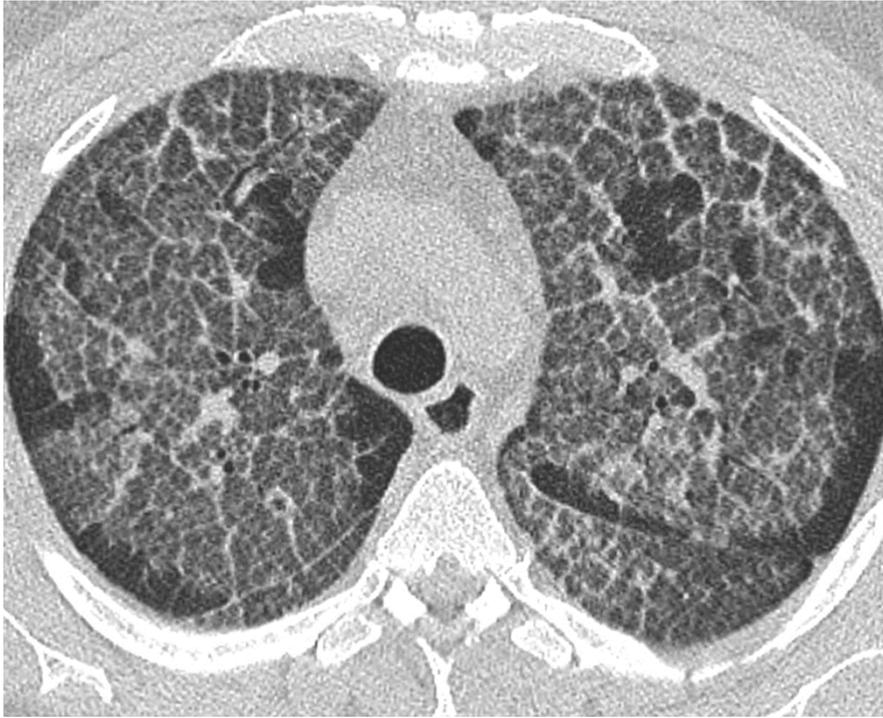


Adenocarcinome : MGG

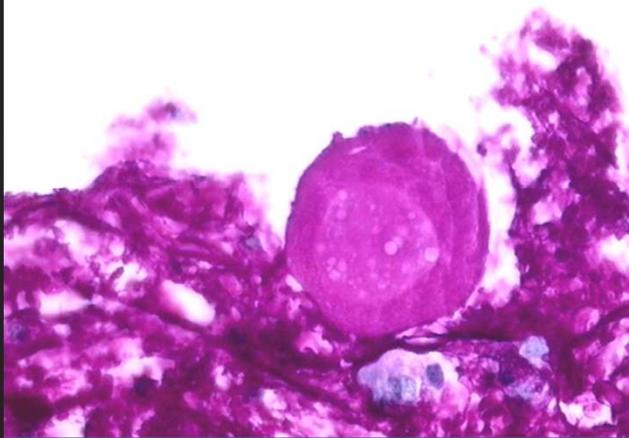


Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
<b>Protéïnose alvéolaire</b>	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)



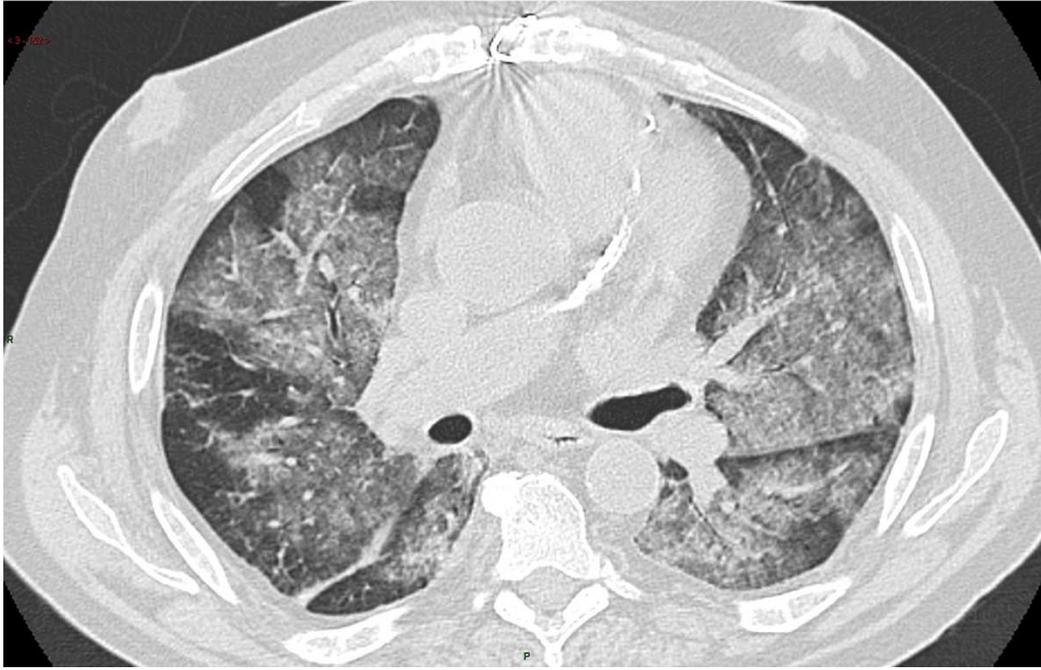


Protéinoase alvéolaire: PAS +



Protéinoase alvéolaire: Bleu Alcian -

Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
<b>Syndrome d' HIA</b>	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

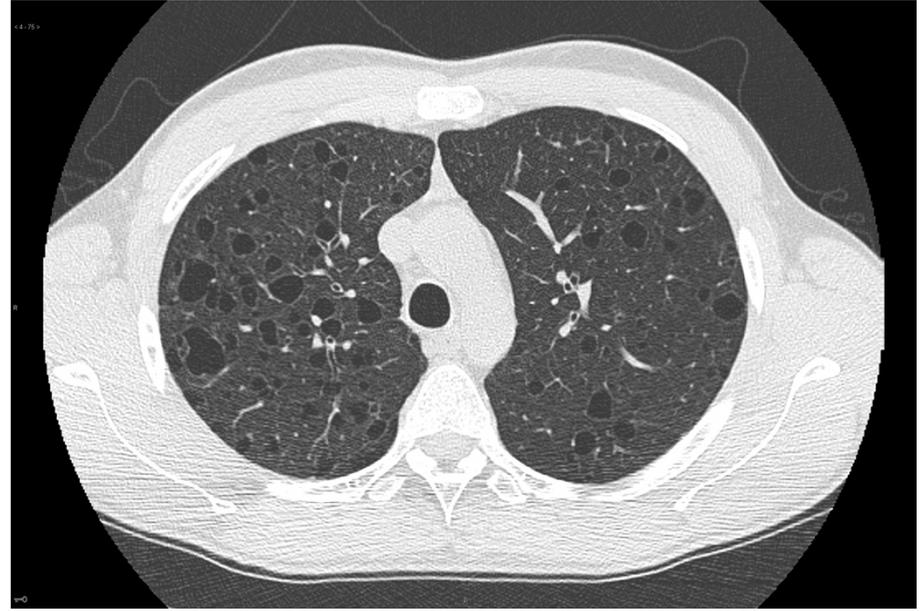
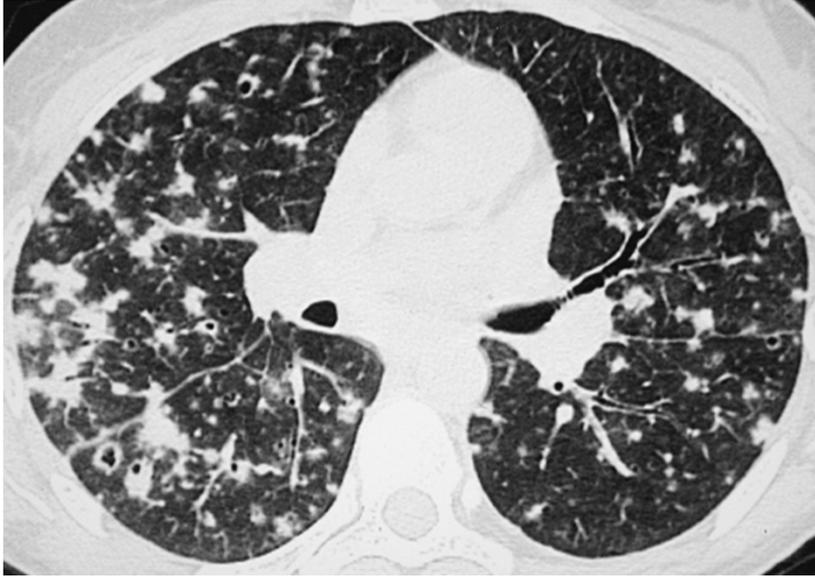


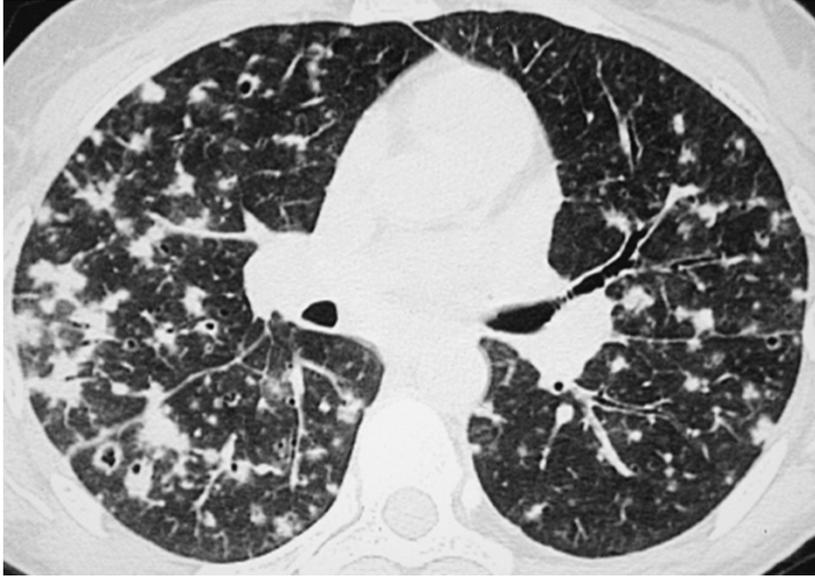


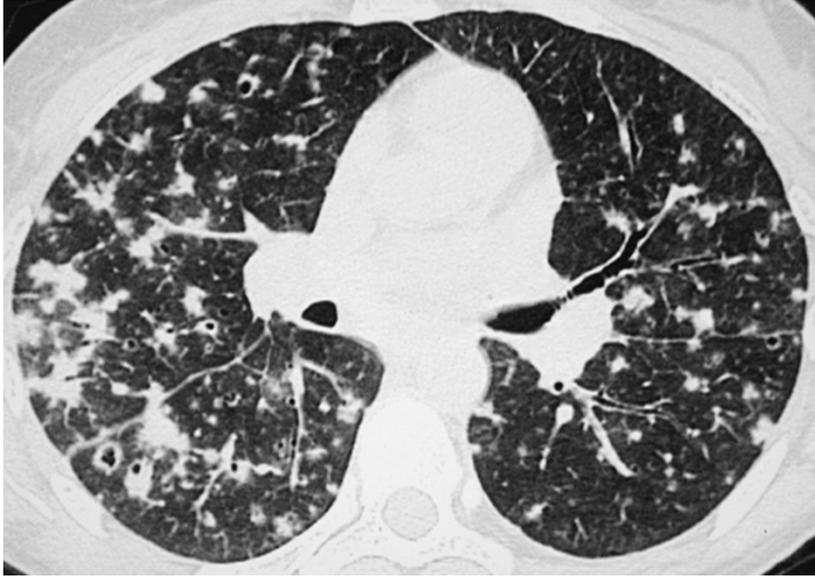
Hémorragie alvéolaire: Perls



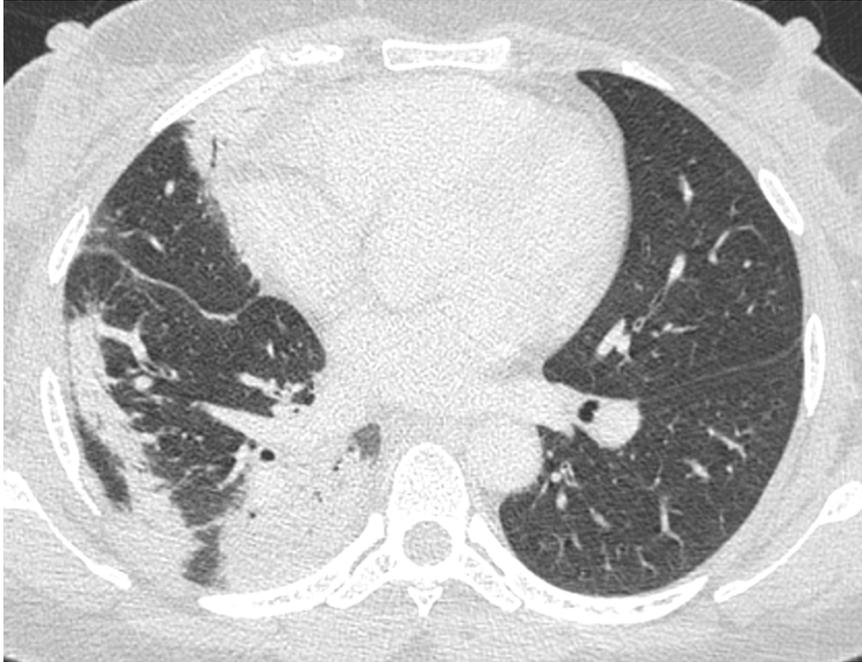
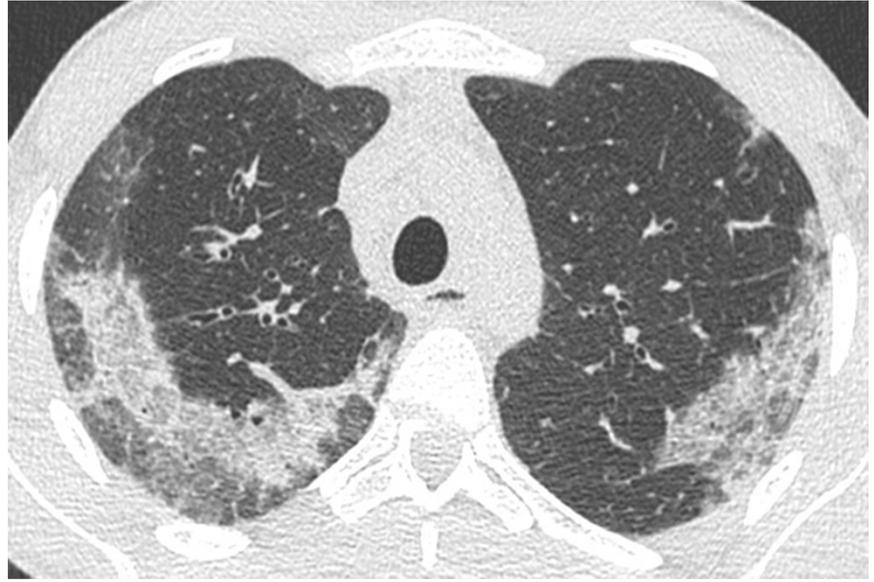
Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
<b>HPCL</b>	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

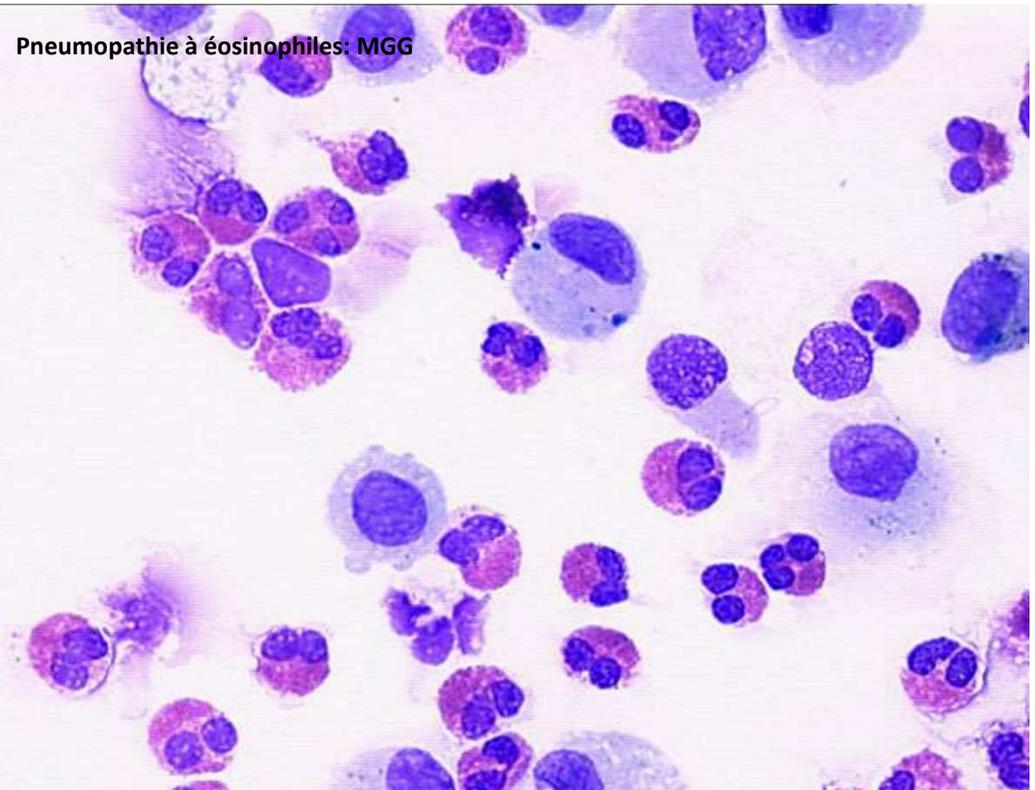
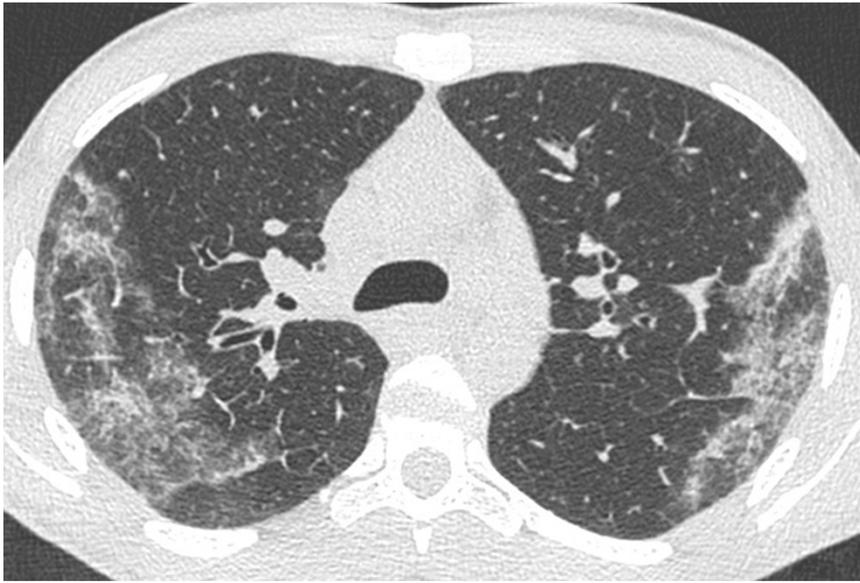




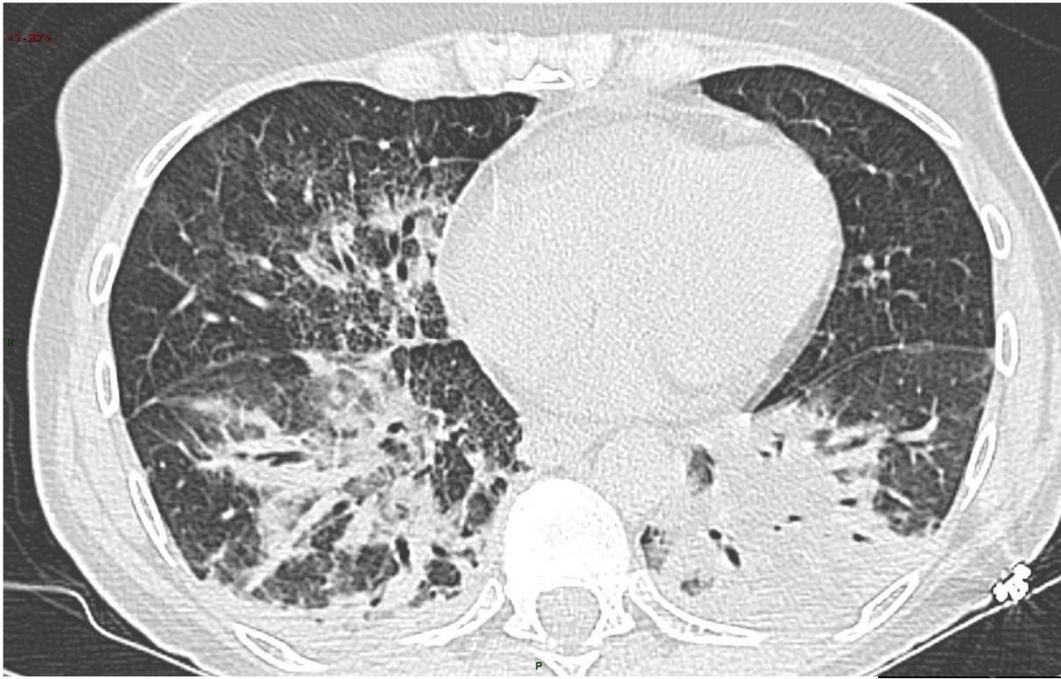


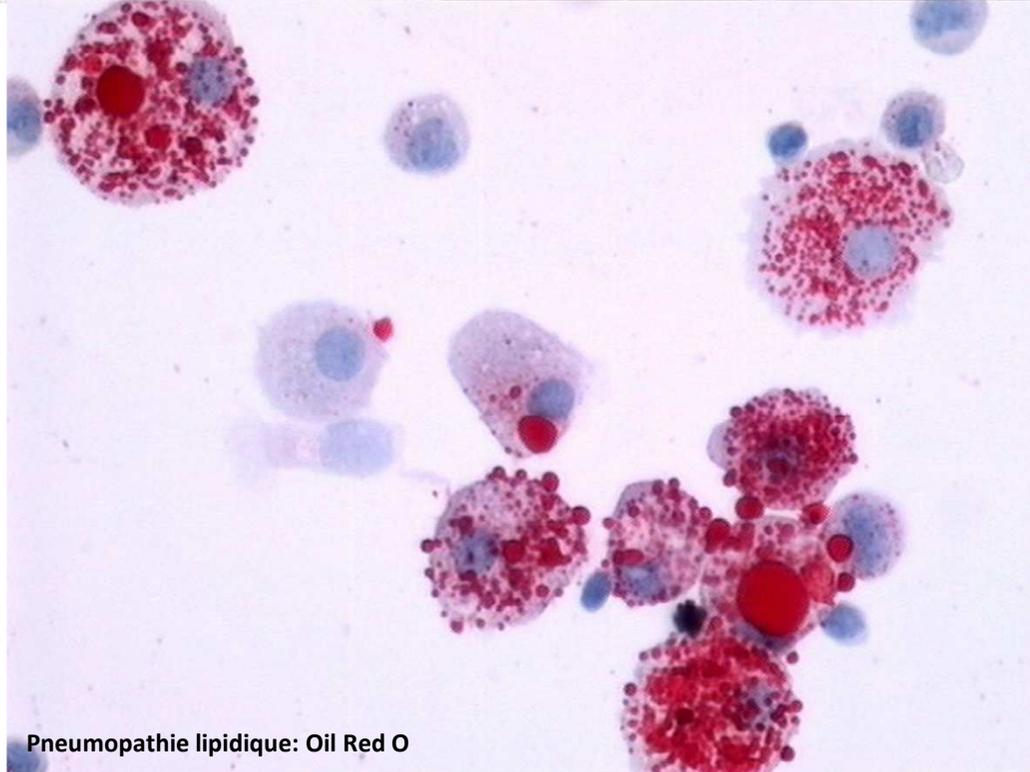
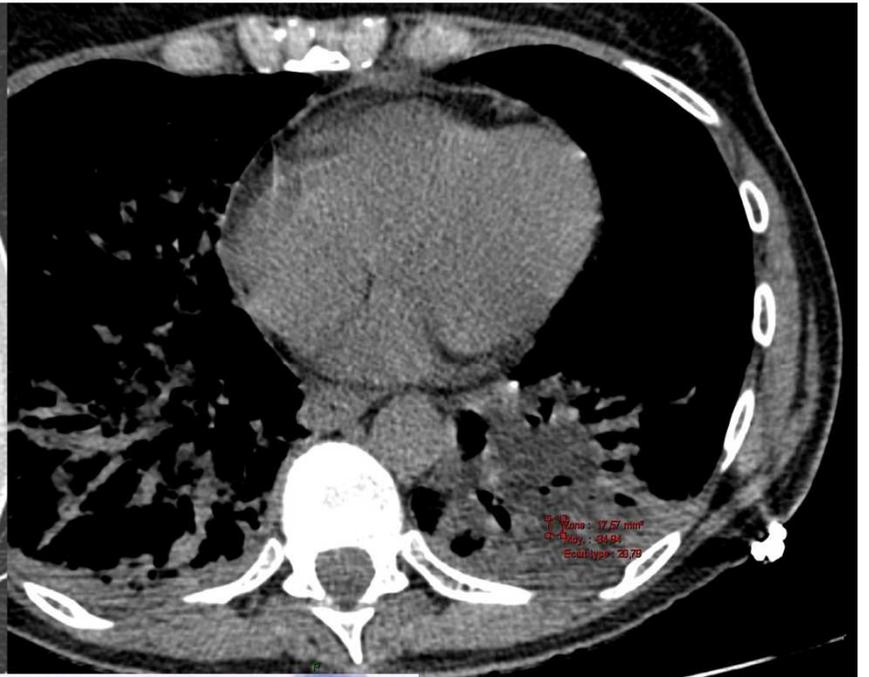
Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
<b>Pneumonie à éosinophiles</b>	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)





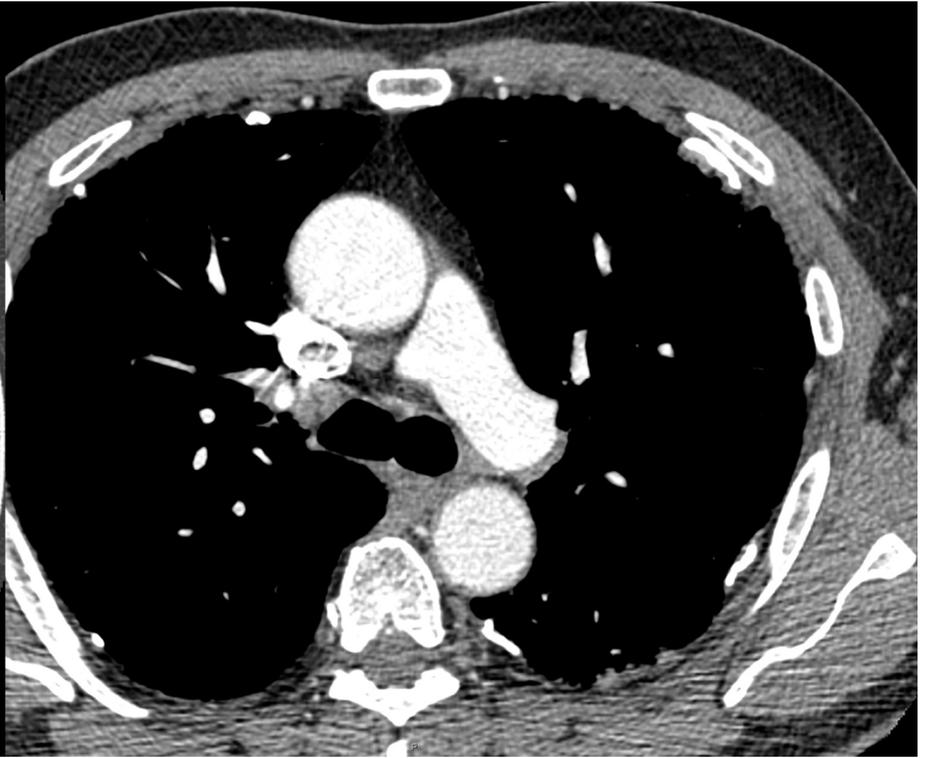
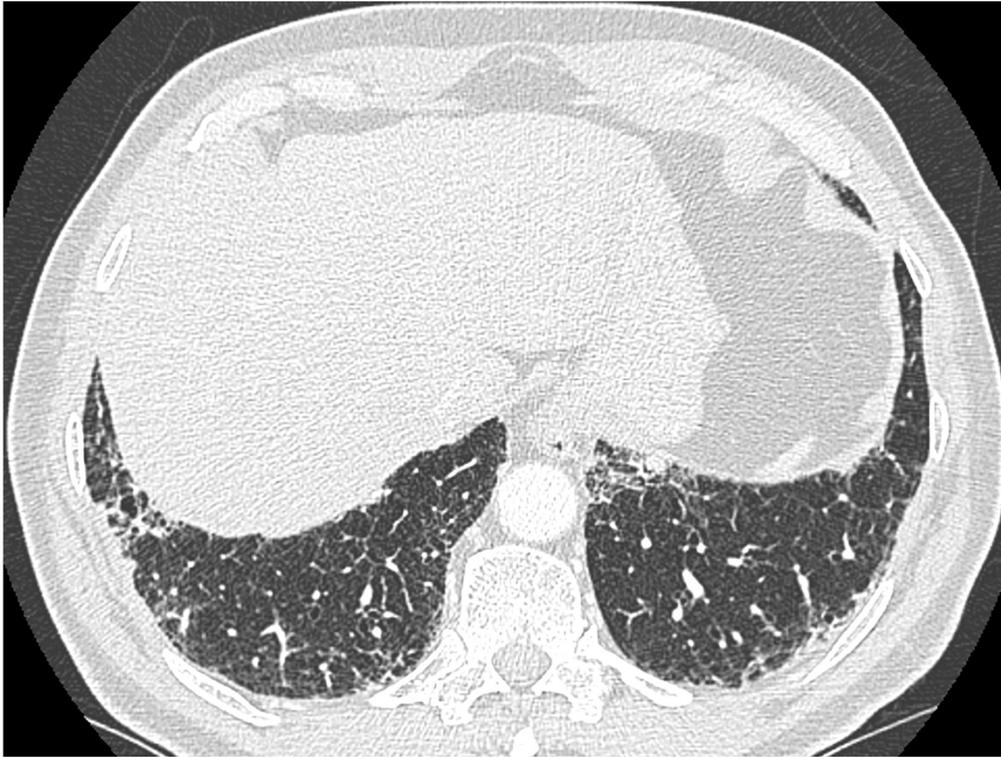
Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
<b>Pneumonie lipidique</b>	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

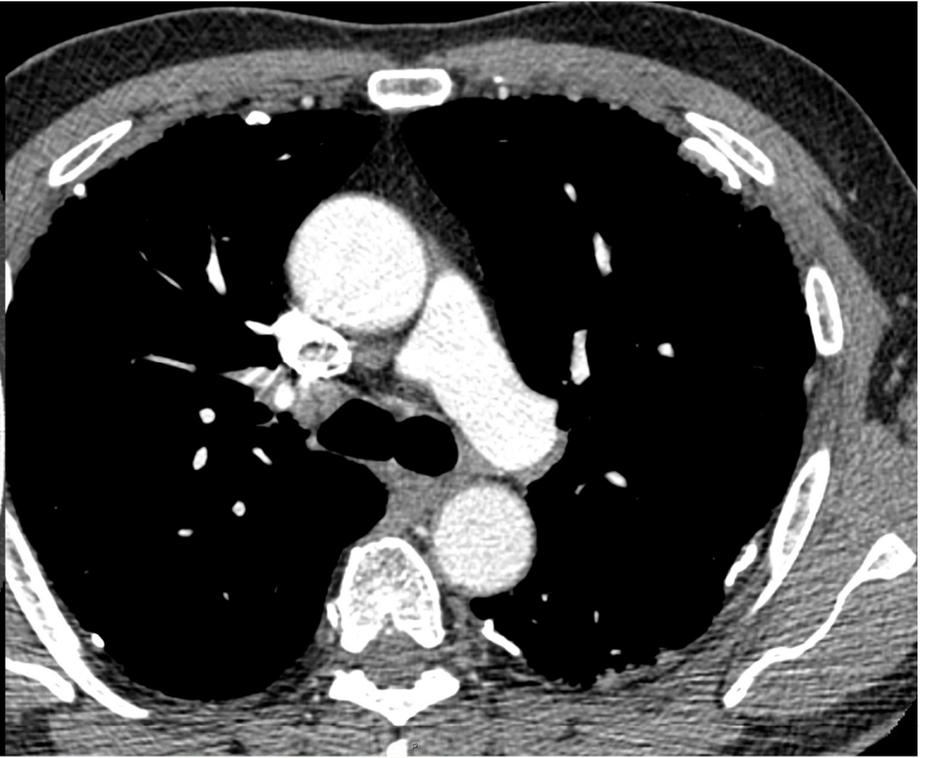
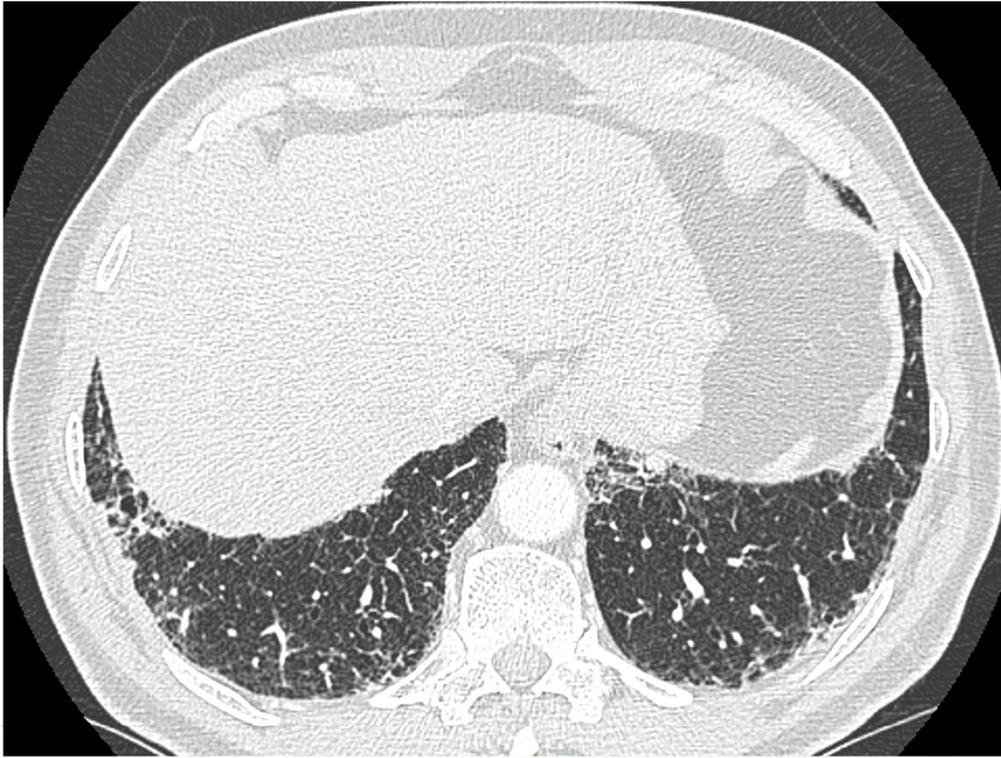




Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
<b>Bérylliose chronique</b>	TTL + en présence de béryllium
Asbestose	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)

Diagnostic	Résultats du LBA
Infection opportuniste	Agents pathogènes: PCP, CMV, mycose..
Infiltration maligne	Cellules tumorales d' un cancer solide ou d' une hémopathie, monoclonalité lymphocytaire
Protéïnose alvéolaire	Aspect blanc laiteux, corps lipoprotéïnacés, débris amorphes
Syndrome d' HIA	Aspect hémorragique, sidérophages, Golde > 100
HPCL	Cellules de Langerhans CD1a+ > 5% (fumeurs)
Pneumonie à éosinophiles	PNE > 25%
Pneumonie lipidique	Macrophages spumeux, coloration Oil Red O +
Bérylliose chronique	TTL + en présence de béryllium
<b>Asbestose</b>	Corps asbestosiques (marqueur d' exposition et non forcément de maladie)





Corps asbestosique: Perls

# APPORT DIAGNOSTIQUE

Examen non systématique ++



Certitude diagnostique ?

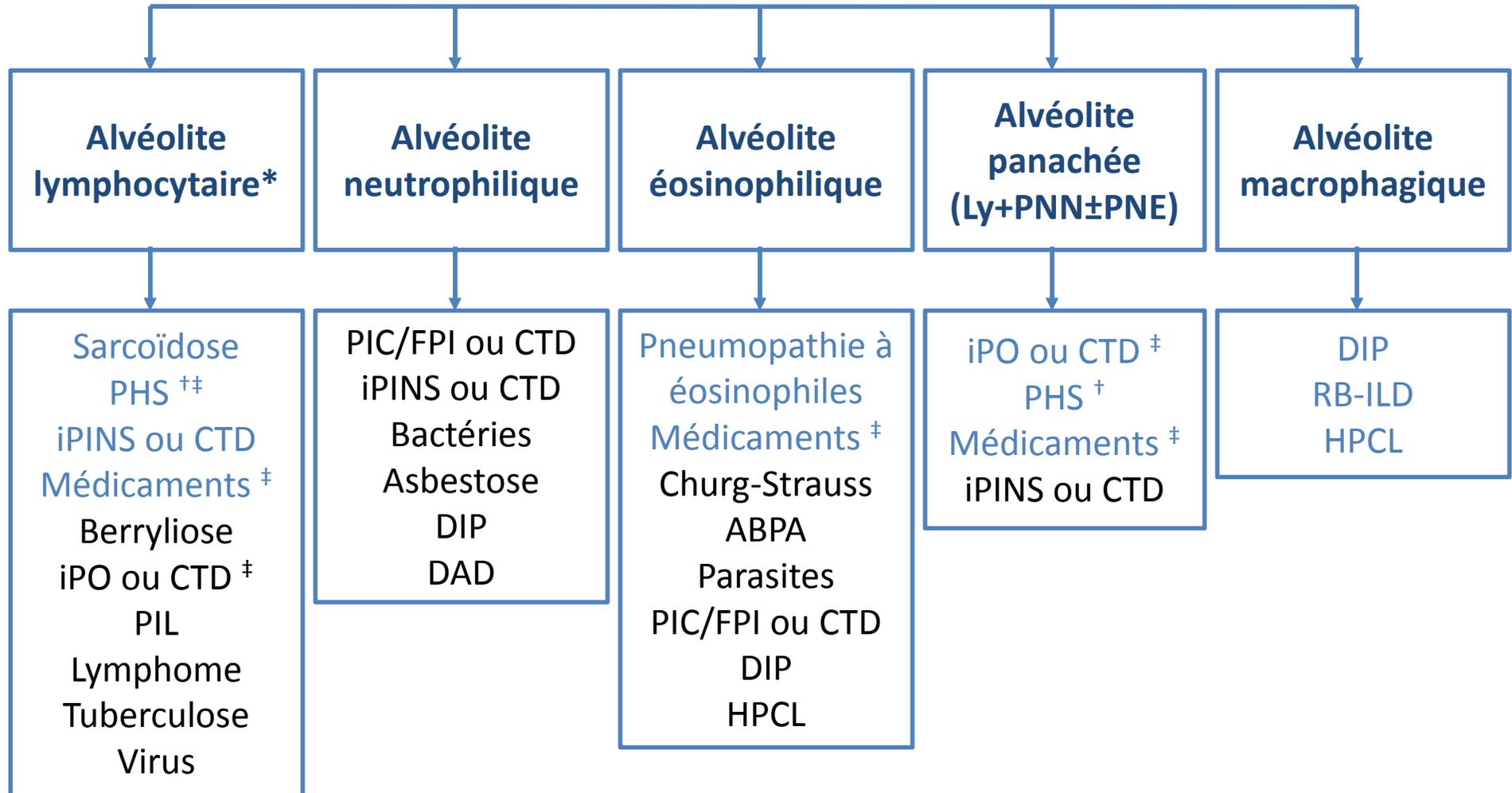
**Validation (orientation) diagnostique ?**

Drent M et al. *Semin Crit Care Med* 2007

Israël-Biet D et al. *Ann Pathol* 2009

Meyer et al. An official ATS clinical practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013

## Un LBA normal a aussi une valeur diagnostique ++



\* Le ratio CD4/CD8 n'est pas spécifique d'une étiologie

† ± Mastocytes

‡ ± Macrophages spumeux

# SARCOIDOSE

- Typiquement, augmentation valeur absolue et % des lymphocytes avec ratio CD4/CD8 élevé
- Mais, lymphocytose et CD4/CD8 très variable
- Diagnostic non exclu si CD4/CD8 normal, voire  $< 1$
- Lymphocytose  $> 15\%$  avec **CD4/CD8  $> 3.5$**  sans augmentation des autres cellules : Se = 53-55% et Sp = 94-95%
- Spécificité  $>$  BTB dans une étude\*
- TTL en présence de Be

Costabel et al. *Sarcoidosis* 1992

\* Winterbauer RH et al. *Chest* 1993

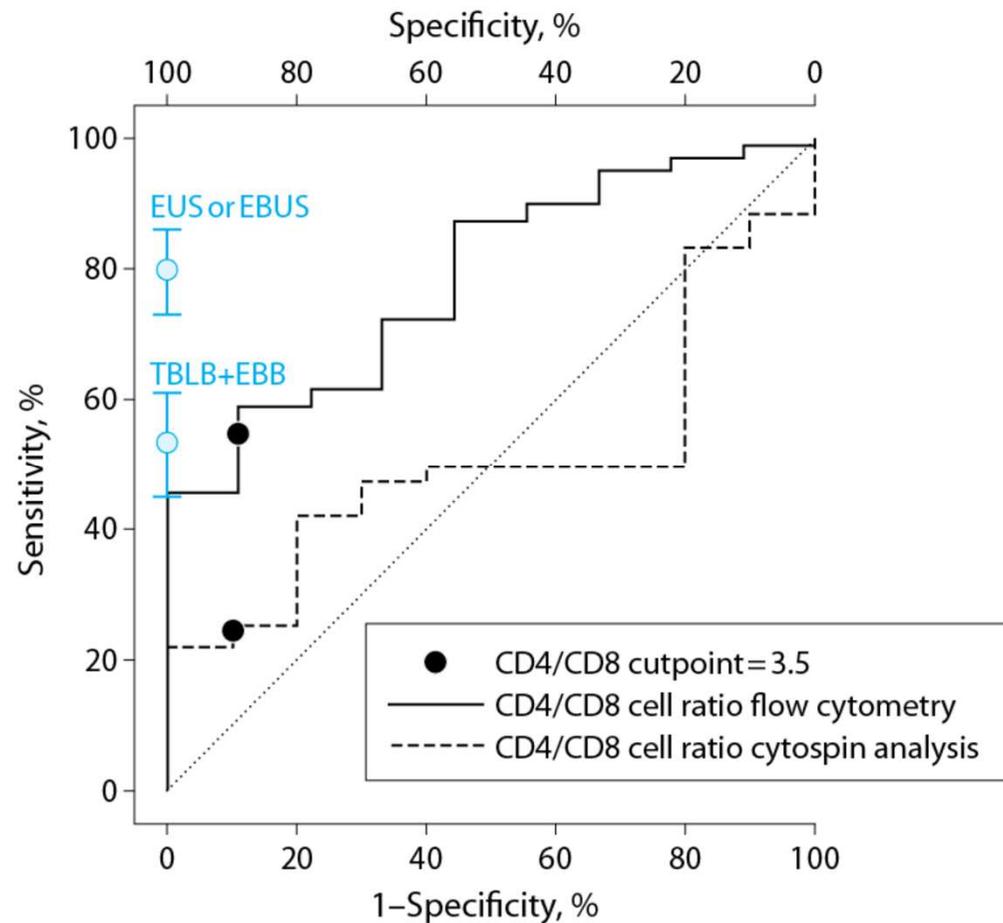
Costabel U et al. *Semin Crit Care Med* 2010

von Bartheld MB et al. *JAMA* 2013

# Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis

The GRANULOMA Randomized Clinical Trial

JAMA. 2013;309(23):2457-2464



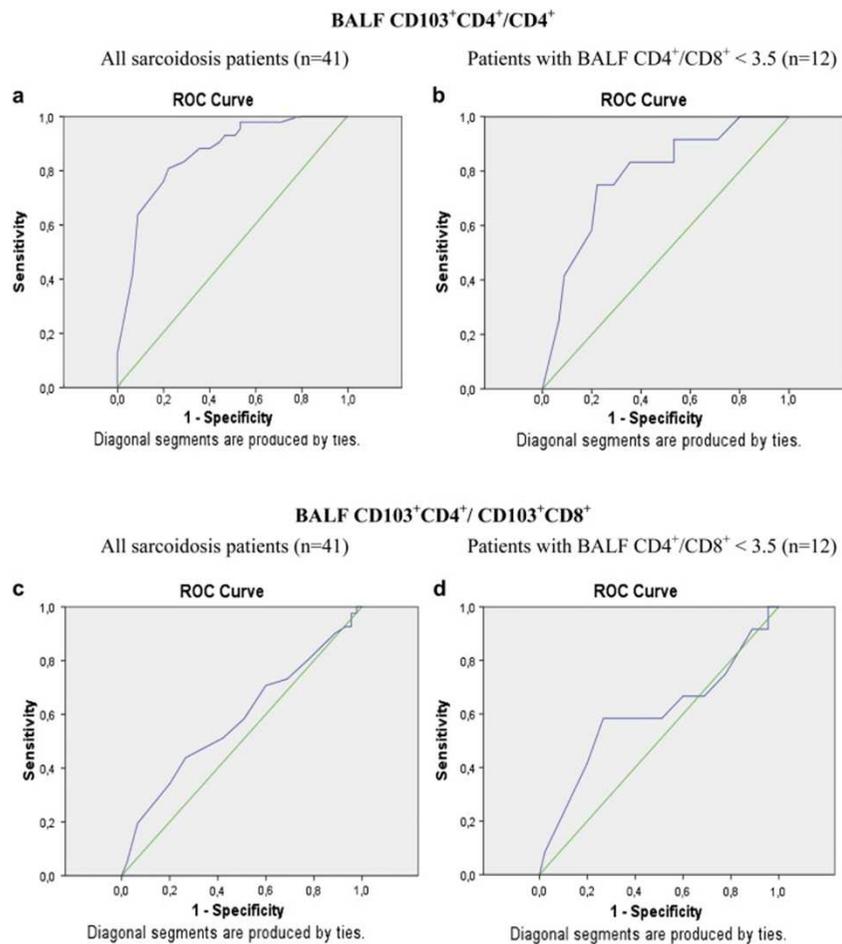
XARTERIEL



# Diagnostic value of CD103 expression in bronchoalveolar lymphocytes in sarcoidosis

Patrícia Caetano Mota<sup>a</sup>, António Morais<sup>a,b,\*</sup>, Carmo Palmares<sup>c</sup>,  
Marília Beltrão<sup>c</sup>, Natália Melo<sup>a</sup>, Ana Cristina Santos<sup>d,e</sup>, Luís Delgado<sup>c</sup>

Respiratory Medicine (2012) 106, 1014–1020



- CD103(+)CD4(+)/CD4(+) cutoff of 0.45:
  - Se: 81%
  - Sp: 78%
- For cases with CD4(+)/CD8(+) < 3.5:
  - Se: 75%
  - Sp: 78%

## PII CHRONIQUES FIBROSANTES (FPI et PINS)

	n		Lymphocytes (%)		PNN (%)	
	PIC/FPI	I-PINS	PIC/FPI	I-PINS	PIC/FPI	I-PINS
Nagai et al. <i>Eur Respir J</i> , 1998	64	Cellulaire: 16 Fibrosante: 15	7.2	40.0 * 34.4 *	7.2	2.5 <sup>NS</sup> 13.9 <sup>NS</sup>
Park et al. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 2000	16	7	3.14	24.84 *	3.14	12.34 <sup>NS</sup>
Ishii et al. <i>Thorax</i> , 2003	19	12	13.1	35.9 *	13.1	2.8 <sup>NS</sup>
Veeraraghavan et al. <i>Eur Respir J</i> , 2003	35	Cellulaire: 0 Fibrosante: 19	4.0	5.0 <sup>NS</sup>	4.0	9.0 <sup>NS</sup>
Ryu et al. <i>Respir Med</i> , 2007	87	Cellulaire: 6 Fibrosante: 29	5.5	29.0 *	7.0	3.0 *

## Dg FPI (ATS/ERS 2000 et 2002)

TDM: aspect de PIC typique



Absence de cause retrouvée



Pas de diagnostic alternatif au **LBA\*** ou BTB



Pas de nécessité de BPC



\* lymphocytes < 20-25% et PNE < 20-25%

ATS/ERS Consensus. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000  
ATS/ERS Consensus. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002

## Dg FPI (ATS/ERS/JRS/ALAT 2011)

Aspect de PIC certaine



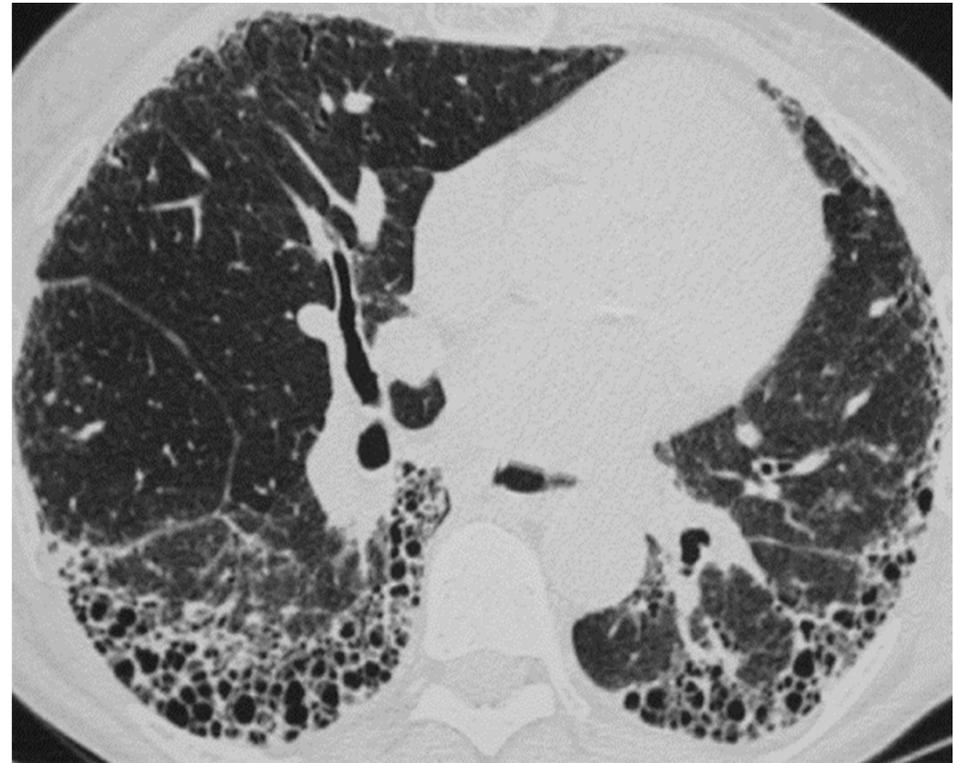
Absence de cause retrouvée



~~Pas de diagnostic  
alternatif au LBA ou BTB~~



Pas de nécessité de BPC



LBA laissé à l'appréciation du clinicien

ATS/ERS/JRS/ALAT Consensus. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011

# Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study

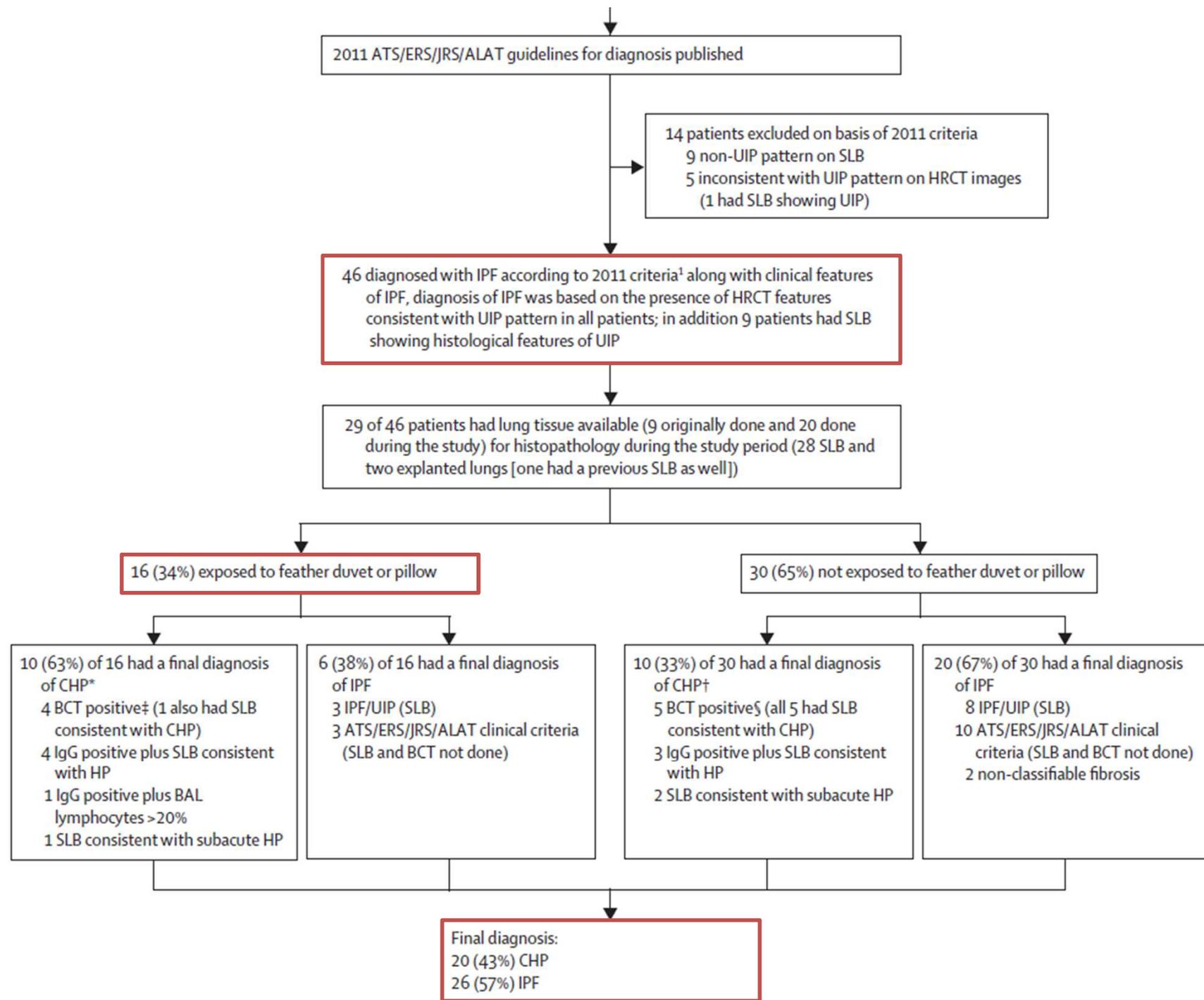
*Ferran Morell, Ana Villar, María-Ángeles Montero, Xavier Muñoz, Thomas V Colby, Sudhakar Pipvath, María-Jesús Cruz, Ganesh Raghu*



## **Panel 1: Diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis**

Chronic hypersensitivity pneumonitis can be diagnosed in patients with clinical and high-resolution CT findings of usual interstitial pneumonia or idiopathic pulmonary fibrosis meeting any one of the following three criteria:

- Positive bronchial challenge testing (this criterion is reinforced by often coinciding with positivity of specific IgG).
- Specific IgG positivity and surgical lung biopsy sample compatible with hypersensitivity pneumonitis or greater than 20% lymphocytes in bronchoalveolar lavage specimen (>20% lymphocytes is seen in 85% of patients with chronic hypersensitivity pneumonitis;<sup>11</sup> see Discussion).
- Surgical lung biopsy sample or explanted lung showing histopathological features or characteristics of subacute hypersensitivity pneumonitis (see below).



# Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Shinichiro Ohshimo<sup>1</sup>, Francesco Bonella<sup>1</sup>, Ai Cui<sup>1</sup>, Martin Beume<sup>2</sup>, Nobuoki Kohno<sup>3</sup>, Josune Guzman<sup>4</sup>, and Ulrich Costabel<sup>1</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 1043–1047, 2009

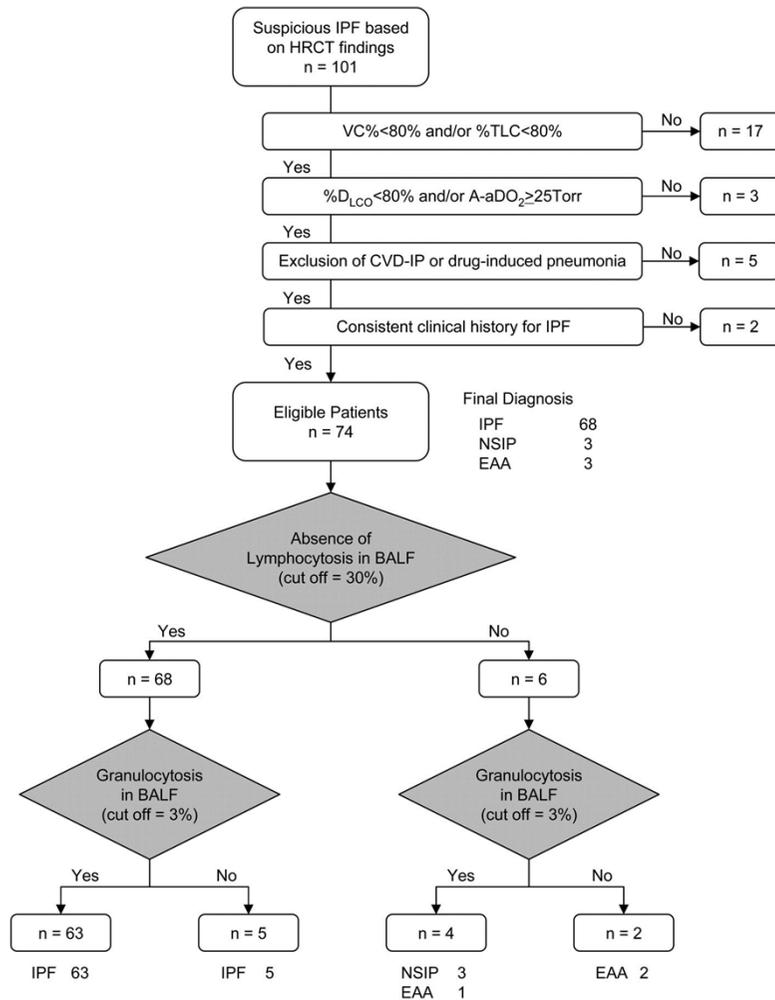
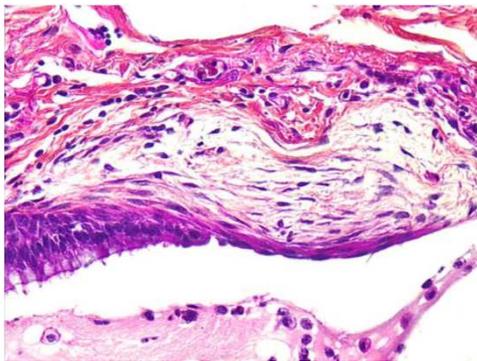
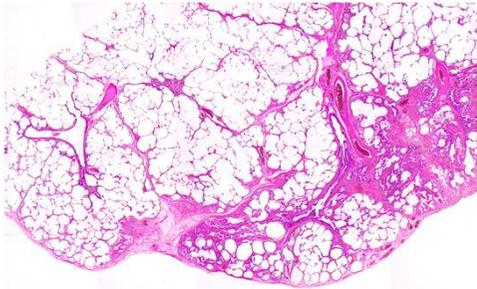
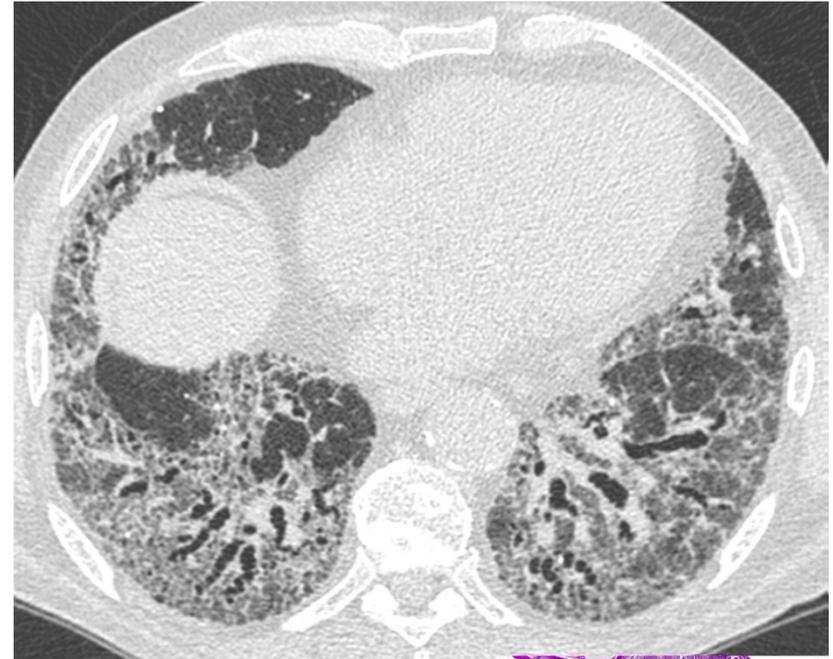
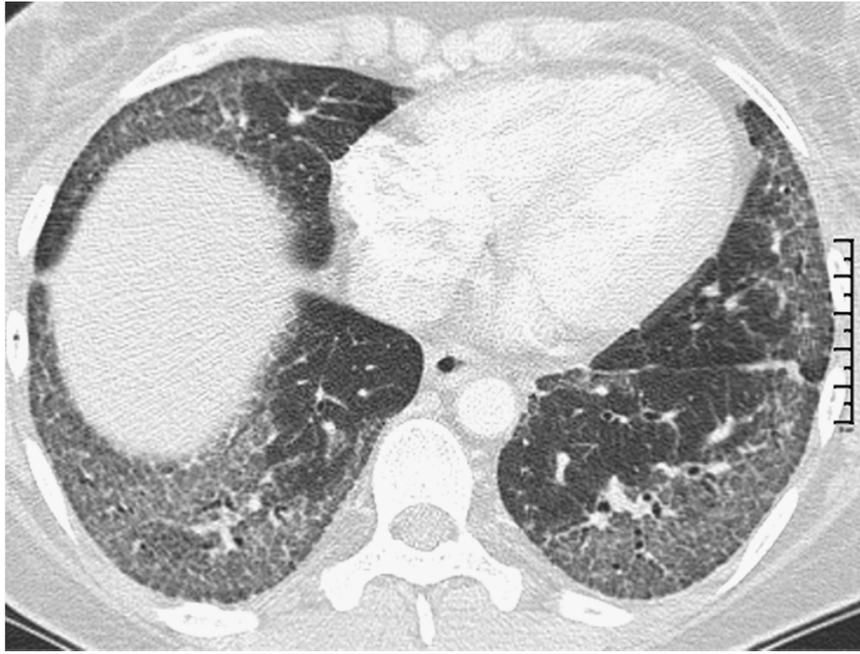


TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE SIX PATIENTS WITH DIAGNOSES OF NON-IPF

	Patient No.					
	1	2	3	4	5	6
Final diagnosis	NSIP	NSIP	NSIP	EAA	EAA	EAA
Age	60	65	82	84	67	71
Sex	M	M	M	M	M	M
Smoking history	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex
History of antigen exposure	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Type of exposure	NA	NA	NA	Birds and mold	Humidifier water	Moldy hay
Positive precipitins	No	ND	No	Yes	No	Yes
Type of biopsy	SLB	SLB	ND	TBB	TBB	TBB
Biopsy result	NSIP	NSIP	NA	EAA	NSIP	Not diagnostic
BALF analysis						
TCC, ×10 <sup>6</sup> cells/ml	0.03	0.15	0.11	0.53	0.43	0.32
Lymphocytes, %	30	67	41	63	68	70
Granulocytes, %	30	21	8	15	1	12
Neutrophils, %	27	10	5	1	1	1



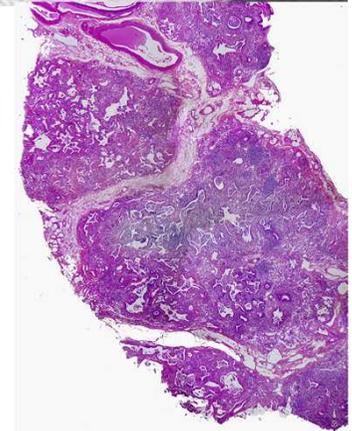
Aspect de PIC possible  
ou incompatible



LBA ?



BPC nécessaire

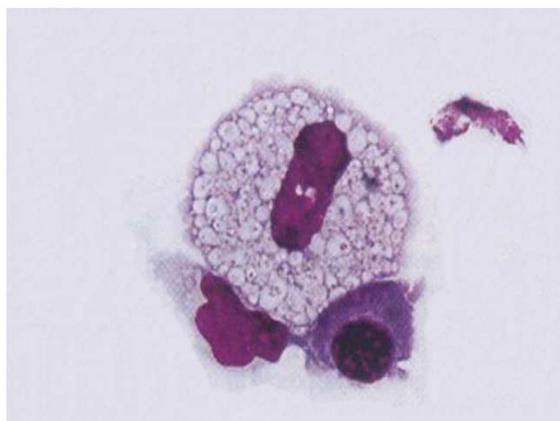
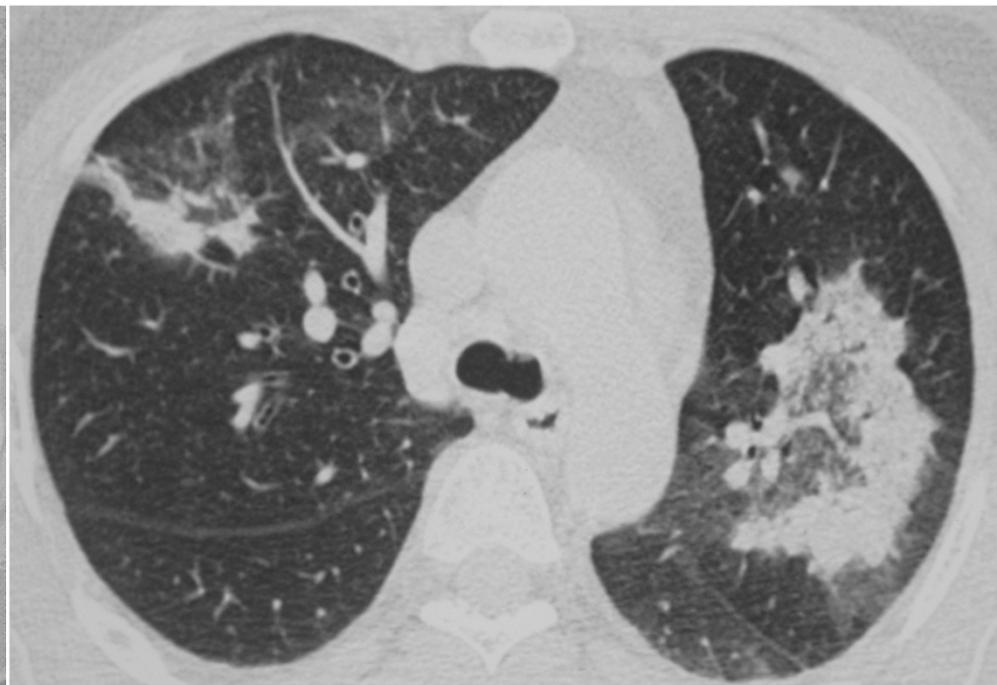
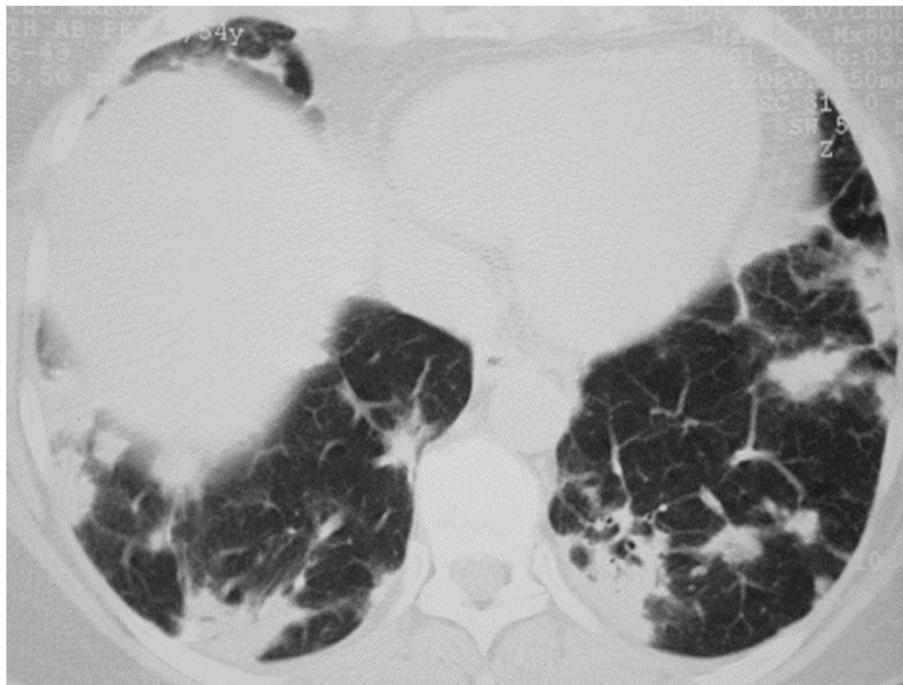


## PII AIGUES FIBROSANTES (PIA)

- En cas de PIA, aide à exclure une cause infectieuse ++
- En cas d'exacerbation aiguë de FPI, aide à exclure une cause infectieuse ++
- Risque d'EA, justifiant de réaliser le LBA de façon raisonnée chez les patients ayant une FPI surtout si fonction très altérée



# PII AIGUES FIBROSANTES (POC)

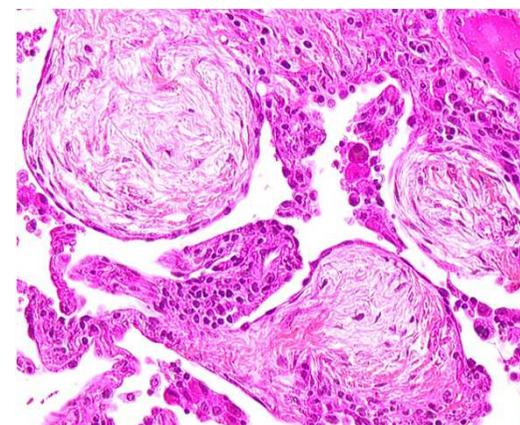


Se 63%, Sp 57%, VPP 85%, VPN 29%

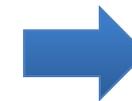
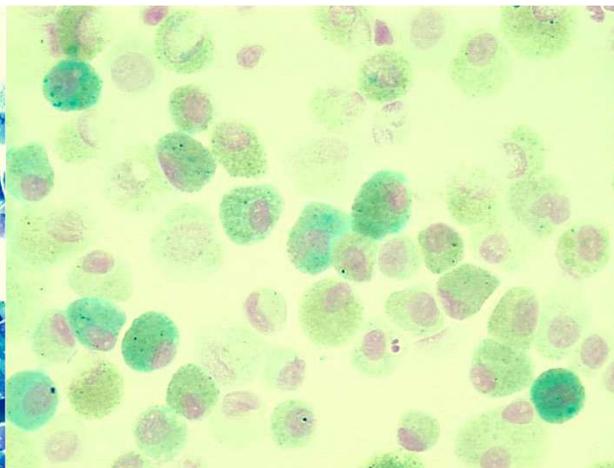
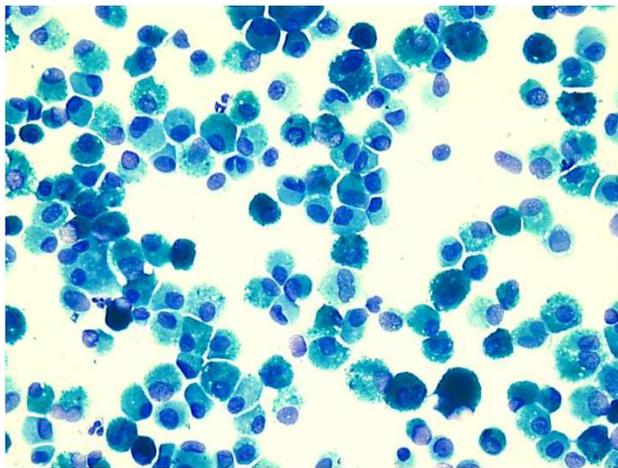
Poletti V et al. *Eur Respir J*, 1996



Confirmation  
histologique



## PII DU FUMEUR (RB-ILD et DIP)



BPC non  
nécessaire

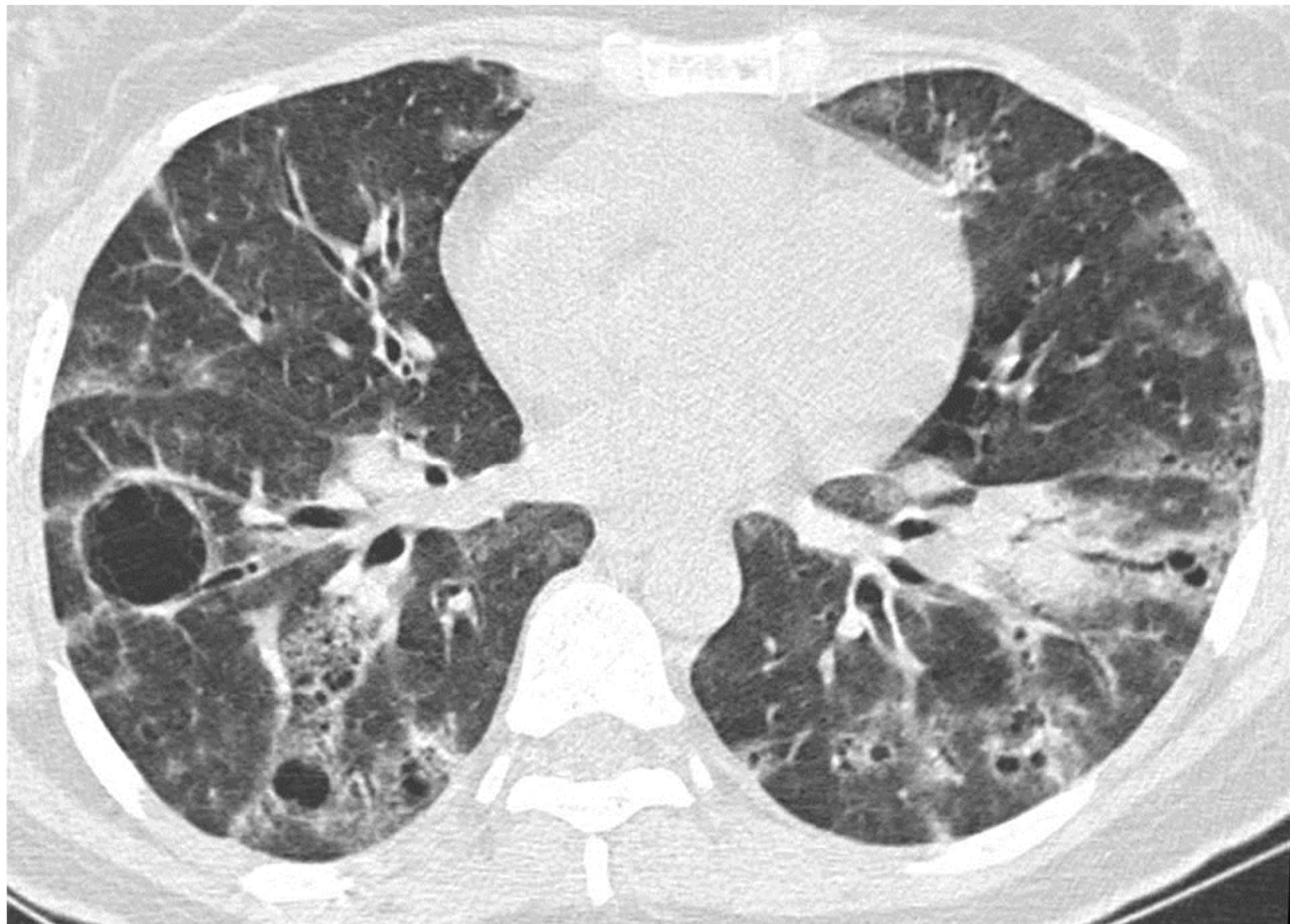
# PIL

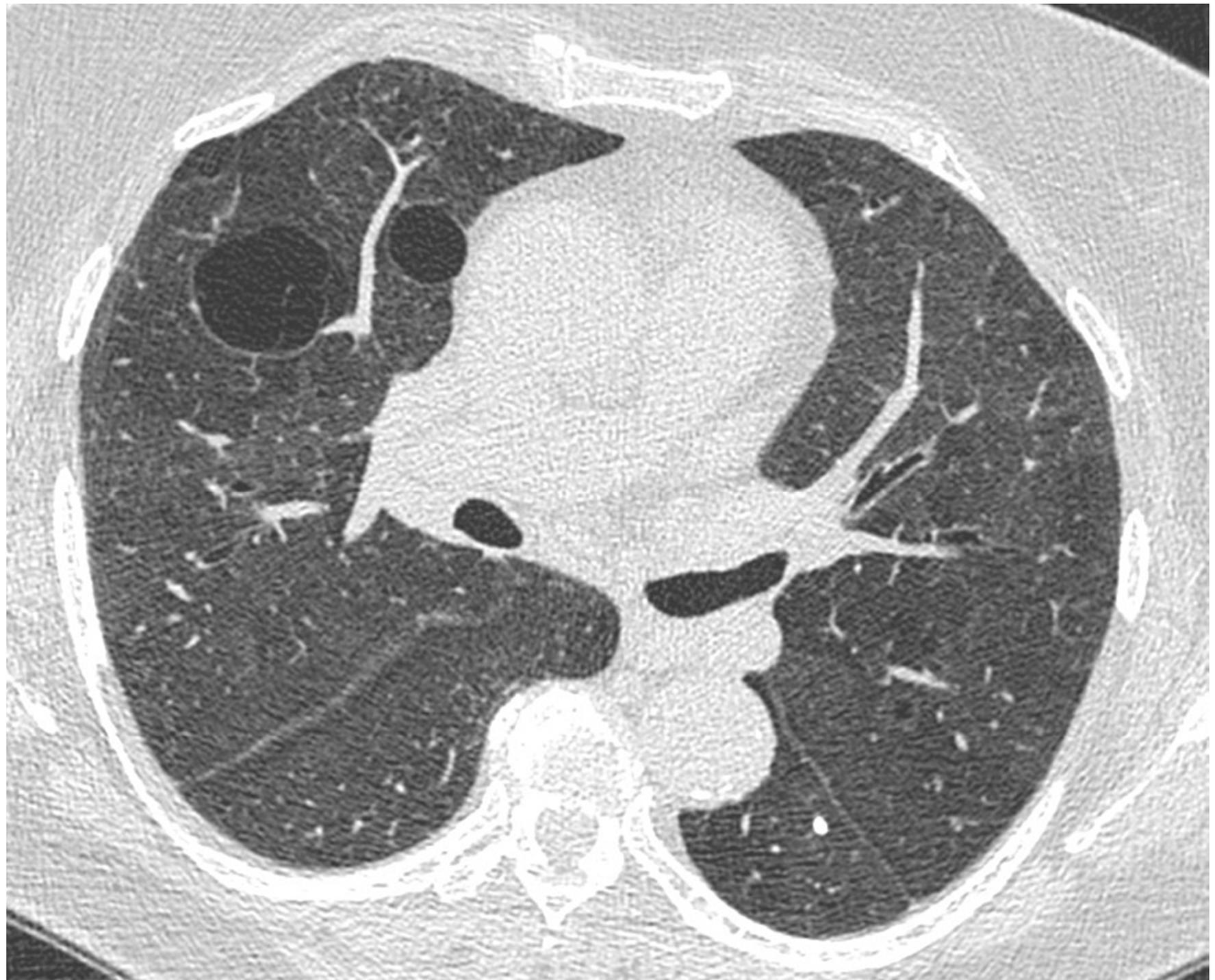
- Difficultés diagnostiques entre PIL et lymphome du MALT et la PIL pourrait se transformer en lymphome
- Alvéolite lymphocytaire souvent importante > 50%
- Etude de clonalité des lymphocytes B (PCR) dans le LBA en cas de suspicion clinico-Rx de lymphome
  - LIP: augmentation modérée polyclonale lymphocytes B
  - Lymphome: importante population B monoclonale: Spe 97% et VPN 95%<sup>†</sup>

Zompi S et al. *Blood* 2004

Borie R et al. *Respir Med* 2011



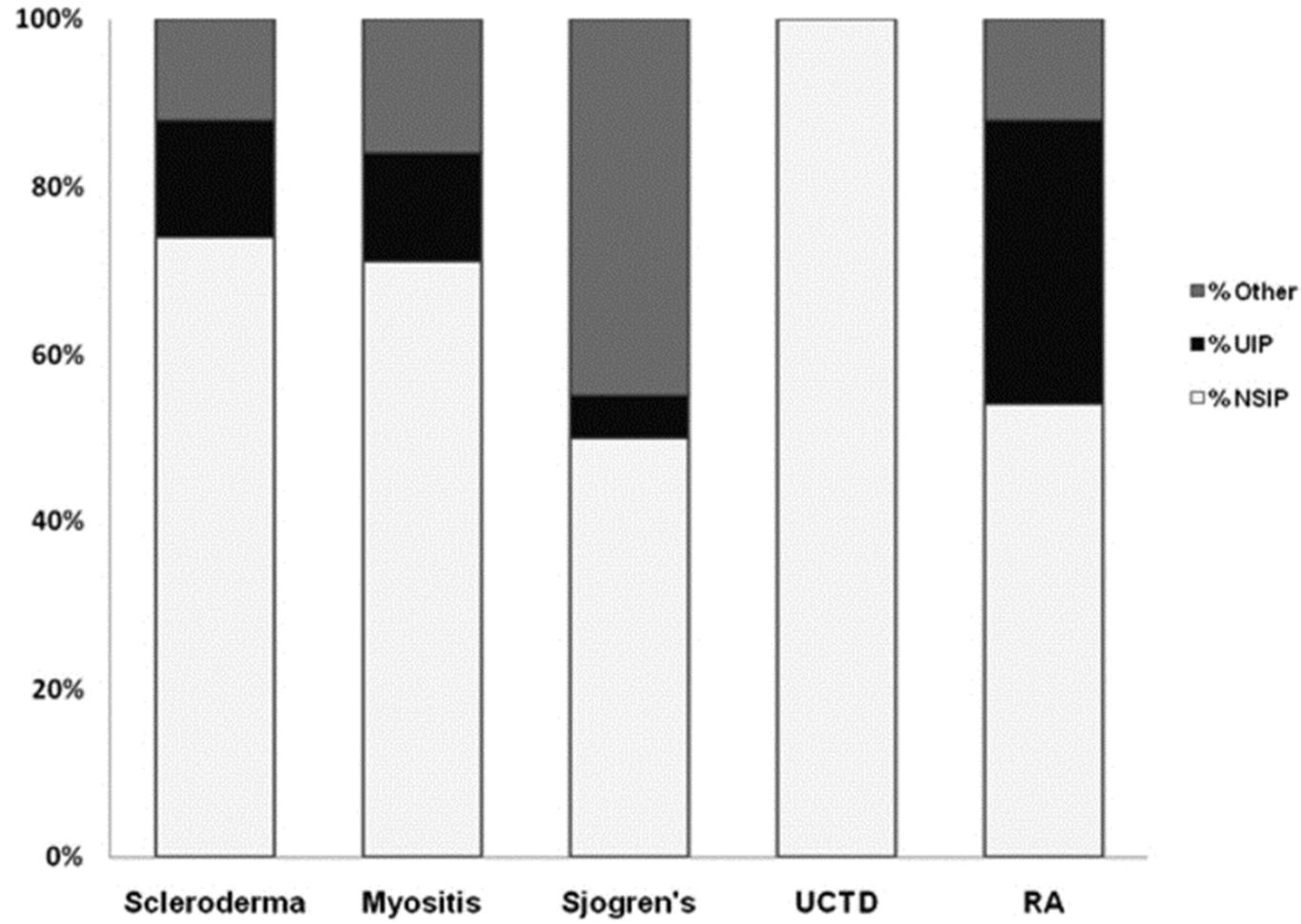




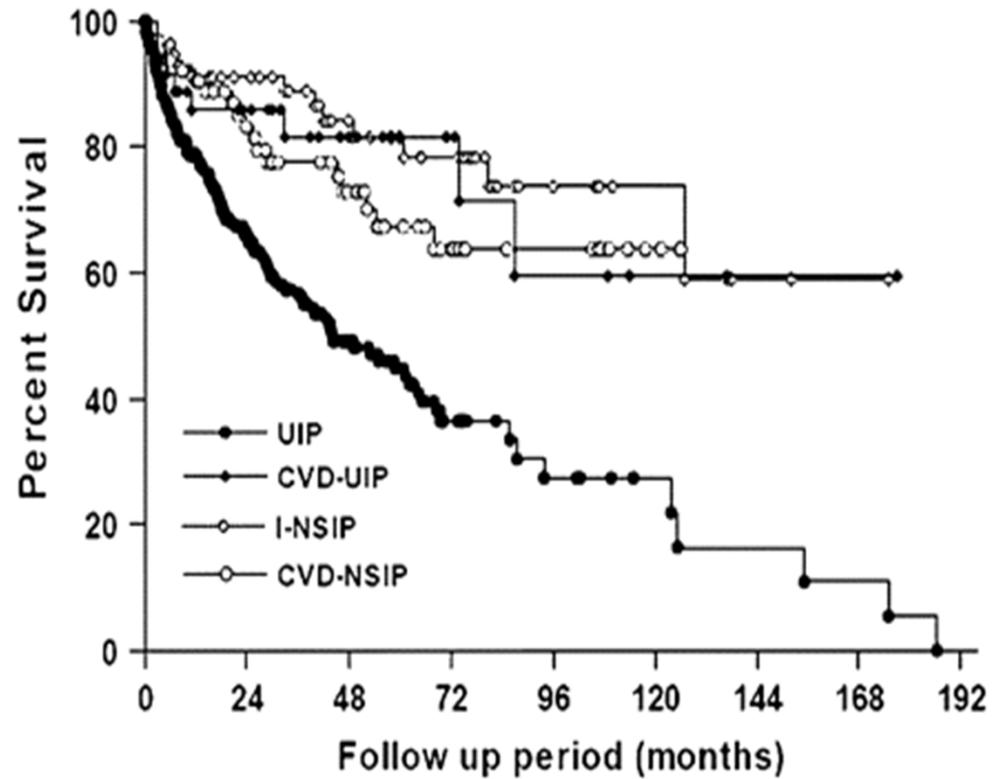
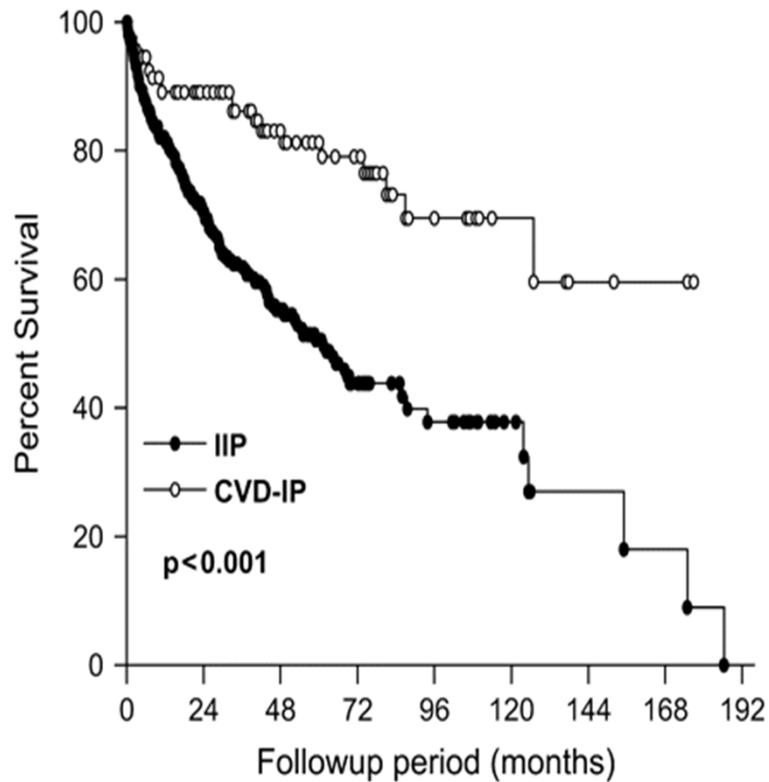
## PID-CTD

- LBA aide à exclure une **cause non spécifique +++**
  - Complication infectieuse opportuniste sous IS
  - Pneumopathie médicamenteuse, mais difficultés diagnostiques avec PID spécifiques
  - Cancer bronchique: recherche de cellules tumorales
  - Lymphome au cours du SGSj : étude de la clonalité des lymphocytes B

# PATTERN DES PID-CTD



# PRONOSTIC DES PID-CTD



Pronostic PIC-connectivites = PINS-connectivites (sauf PR?)

# PID-CTD

- LBA aide-t-il à **différencier les PID spécifiques** ?
  - PINS >> PIC
  - Pas de différence pronostique, ni incidence sur les décisions thérapeutiques
  - LBA probablement non discriminant entre PINS et PIC au cours des connectivites

Lee HK et al. *Chest* 2005

Bouros D et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002

Kim DS et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung* 2002

# PID-CTD

- Quelle signification de **l'alvéolite infra-clinique** ?
  - Alvéolite lymphocytaire et/ou PNN et PNE fréquente au cours des connectivites infra-cliniques (pas de symptôme respiratoire, Rx thorax et EFR normale)
  - Ne prédit pas l' apparition ultérieure d' une véritable PID

Wallaert et al. *Am Rev Respir Dis*, 1986

Wallaert et al. *Eur Respir J*, 1992

## PID-ScS

- Probablement non discriminant entre PINS et PIC
- Importantes variations selon le site de prélèvement
- Corrélation entre PNN et progression PID controversée

Goh NS et al. *Arthritis Rheum*, 2007

- Ne prédit pas la réponse au traitement

Strange C et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008

- Examen optionnel, à ne pas répéter en routine et ne devant pas dicter à lui seul des décisions de traitement

## CONCLUSION

- LBA : examen de routine, sans danger
- Place fondamentale dans le diagnostic des PID, mais toujours à intégrer aux autres méthodes d'investigation
  - Sarcoïdose: cas où diagnostic histologique impossible
  - PII:
    - éliminer autre cause de PID
    - PIC versus PINS: ne remplace pas la BPC
    - autres PII, en particulier PII du fumeur ++
  - PID-CVD: éliminer complication non spécifique
- Valeur de certains composants non cellulaires du LBA: protéomique, métabolomique...

# Remerciements

- Equipe de pneumologie Avicenne: D. Valeyre, Y.Uzunhan, D. Bouvry, O. Freynet, A. Hervé, D. Sadoun
- Equipe de Radiologie Avicenne: M. Brauner, P-Y. Brillet
- Equipe de Physiologie Avicenne: C. Planes, T. Gille
- Equipe d'Anatomo-pathologie Avicenne: M. Kambouchner