

## Hémorragies intra-alvéolaires et score de Golde

A.OUESLATI\*

\* Laboratoire d'hématologie,  
CHU-Sahloul-Sousse

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) se caractérise par la présence d'hématies dans les cavités alvéolaires, résultant d'une altération des structures vasculaires alvéolaires (1). Une HIA, quelle qu'en soit l'étiologie, est une urgence médicale car son évolution est imprévisible et peut être fatale à court terme. Les meilleures chances thérapeutiques dépendent souvent de la détection précoce de l'hémorragie. Les signes cliniques révélateurs sont inconstants, d'apparition tardive et ne constituent que des éléments de présomption.

L'analyse cytologique du lavage broncho-alvéolaire reste la méthode de choix pour confirmer les HIA. Elle offre la possibilité de détecter une HIA à un stade précoce, infraclinique (1,2,3).

### Etiologie

Les hémorragies intra-alvéolaires recouvrent un ensemble étiologique hétérogène. Elles peuvent s'observer au cours de nombreux états pathologiques mettant en jeu ou non un processus dysimmunitaire. La plupart des HIA immunes se présentent cliniquement soit sous la forme d'un syndrome pneumo-rénal, rarement associé à une atteinte d'autres organes, soit sous l'aspect d'une HIA isolée. L'hémosidérose pulmonaire idiopathique est la seule cause importante d'HIA isolée. Le syndrome de Goodpasture et les vascularites systémiques sont les deux étiologies qui dominent les HIA immunes (1,4,5). Chez les patients infectés par le VIH, la découverte d'une HIA est évocatrice d'une infection pulmonaire à cytomégalovirus ou d'une localisation pulmonaire d'un sarcome de Kaposi (5). Les principales étiologies d'HIA sont présentées dans le tableau I.

### Physiopathologie

Les causes possibles d'HIA sont multiples et peuvent d'ailleurs s'associer entre elles. Les hémorragies d'importance clinique sont relativement rares. Le mécanisme conduisant à l'extravasation hématique reste mal défini pour nombre d'entre elles. Dans les hémorragies alvéolaires massives au cours des leucémies, l'hémorragie résulte de la conjonction d'un dommage alvéolaire diffus et d'une thrombopénie (1). Classiquement, le syndrome de Goodpasture associe HIA, glomérulonéphrite et présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire. L'atteinte alvéolaire par ces anticorps ne se développe que si la perméabilité de

l'endothélium alvéolaire est augmentée, par action de certaines cytokines (1,5). La possibilité d'une HIA en rapport avec une valvulopathie mitrale (essentiellement rétrécissement mitral) par le biais d'une hypertension veineuse et capillaire pulmonaire, est aisément reconnue. Au cours de la lymphangioliomyomatose, la survenue d'HIA est liée à une prolifération musculaire lisse péri-veinulaire (5).

### Les manifestations cliniques

Le diagnostic d'HIA est habituellement évoqué devant des hémoptysies associées à une anémie et à des infiltrats radiologiques pulmonaires (4,5). Dans cette forme typique, le pronostic est grave et l'évolution souvent fatale (4). Les hémoptysies ne sont pas constantes, compte tenu du caractère distal de l'hémorragie ; lorsqu'elles sont présentes, elles sont rarement abondantes, même en cas d'hémorragie massive (1). Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques. Ils n'ont de valeur diagnostique que replacés dans le contexte clinique (5). L'anémie est d'installation rapide dans les formes aiguës, avec une chute du taux d'hémoglobine sanguine de 2 à 4 g / 100 ml sur 24 à 48 heures. A l'inverse, dans les formes chroniques, l'anémie hypochrome hyposidérémique s'installe d'une manière insidieuse (1,5). La toux est habituelle. La dyspnée est de degré variable, intense dans les formes aiguës sévères en raison de l'anémie et de la défaillance pulmonaire. Douleurs thoraciques, fièvre sont parfois présentes. L'auscultation

**Tableau I.** Les causes des HIA (1,4)

<p><b>1) Syndrome de Goodpasture</b></p> <p><b>2) Vascularites pulmonaires</b>                      - maladie de Wegener                      - polyangéite microscopique                      - syndrome de Behçet...</p> <p><b>3) Connectivites</b>                      - lupus érythémateux disséminé                      - polyarthrite rhumatoïde                      - sclérodermie                      - connectivite mixte                      - polymyosite....</p> <p><b>4) Autres maladies dysimmunitaires</b>                      - cirrhose biliaire primitive                      - hépatite chronique active                      - maladies thyroïdiennes autoimmunes associées à une hémossidérose idiopathique                      - pemphigoïde bulleuse cutanée                      - gammopathie monoclonale IgA                      - glomérulonéphrite membrano-proliférative avec anticorps antinucléaires et antimuscle lisse</p> <p><b>5) Maladies pulmonaires diffuses</b>                      - lymphangioliéiomyomatose                      - maladie veino-occlusive                      - lymphangiomatose pulmonaire diffuse</p> <p><b>6) Syndromes hémorragiques par trouble de l'hémostase</b></p>	<p><b>7) Infections</b>                      - anguillulose                      - Cytomégalovirus                      - Candida, Aspergillus                      - Mycoplasma hominis                      - Pseudomonas aeruginosa                      - tuberculose                      - pneumopathie à Klebsielle</p> <p><b>8) Toxiques</b>                      - anhydrides acides trimellitiques ou pyromellitiques                      - isocyanates</p> <p><b>9) Drogues : cocaïne</b></p> <p><b>10) Médicaments</b>                      - pénicillamine                      - aminoglutéthimide, amiodarone, dextran                      - nitrofuratoïne, azathiopurine                      - propyl-thiouracile                      - tumor necrosis factor</p> <p><b>11) Greffe de moelle osseuse</b></p> <p><b>12) Autres</b>                      - hypertension veineuse pulmonaire                      - pathologie tumorale pulmonaire                      - hémossidérose idiopathique                      - rétrécissement mitral serré                      - maladie coeliaque                      - intolérance au lait de vache</p>
---	--

pulmonaire n'a pas de spécificité (1).

### **Le liquide de lavage broncho-alvéolaire** **Le prélèvement (2,3,6,7)**

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est réalisé au cours de la fibroscopie bronchique sous anesthésie locale (lidocaïne) ou éventuellement générale. Le LBA peut être, si nécessaire, réalisé au cours d'une ventilation assistée. Pour une récupération optimale du liquide, le fibroscope doit être placé dans une bronche sous-segmentaire permettant d'occlure la lumière bronchique. Le liquide instillé est du sérum physiologique stérile rechauffé idéalement à 37°C, ce qui en assure une meilleure tolérance. Un volume total de 150-300 ml est instillé par fractions successives de 40 à 60 ml qui seront récupérées au fur et à mesure par aspiration douce, dans un flacon siliconé posé sur de la glace pour éviter l'adhérence des macrophages aux parois. Le temps de

séjour du liquide dans les poumons est de quelques secondes. La quantité de liquide récupérée est de 50 à 70% du volume instillé. En deçà de ce pourcentage, l'interprétation des résultats est sujette à caution (le recueil du liquide est inférieur aux normes, au cours de dilatations des bronches et bronchopathies chroniques). Chaque lavage doit parvenir au laboratoire dans les 30 minutes suivant son recueil. Un délai de 5 à 6 heures à + 4°C peut être toléré. Si le temps de transport est long (24 heures), le liquide est fixé, volume pour volume, à l'alcool 50°. Le LBA est le reflet de l'infiltrat cellulaire interstitiel et alvéolaire (population cellulaire obtenue à partir du tissu pulmonaire). Il est par conséquent raisonnable de ne pas garder pour l'analyse, les premiers millilitres de liquide recueillis considérés comme d'origine bronchique. Au laboratoire, l'aspect macroscopique du

liquide est consigné par écrit (aspect hémorragique, lactescent...) et le volume total mesuré. Le LBA est ensuite homogénéisé par agitation douce et filtré à travers une compresse stérile afin d'éliminer le mucus. Le liquide est ensuite centrifugé en tube conique à 250 g pendant 10 minutes, puis des étalements sont effectués à partir du culot. Un étalement immédiatement fixé sera destiné à la réaction de Perls et au score de Golde. Les LBA non conformes à l'examen cytologique présentent généralement les éléments suivants :

- altérations cellulaires importantes.
- insuffisance du matériel cellulaire.
- trop forte contamination par du matériel bronchique et buccopharyngé.
- volume inférieur à 30 ml.

Il faut enfin signaler que la présence de pus en grande quantité contre indique le lavage.

### **Cellularité du LBA**

Le LBA permet le recueil du matériel cellulaire libre et du matériel acellulaire présent dans l'alvéole. On estime à 1-3% du volume pulmonaire et à 1 million d'alvéoles environ le territoire exploré par un LBA classique (2). Chez l'adulte normal non fumeur, le nombre global des cellules du LBA est de  $38,5 - 48,5 \times 10^6$ . Les pourcentages respectifs des macrophages, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles sont donnés dans le tableau II. Les polynucléaires éosinophiles et les matocytes sont peu nombreux et n'apparaissent pas dans la formule du LBA. Une hypercellularité du liquide existe chez les patients empoussiérés, les fumeurs et au cours de tout processus inflammatoire pulmonaire (6).

### **Les macrophages des poumons**

Lorsqu'il y a une agression alvéolaire, la plus grande partie des macrophages pulmonaires proviennent directement du pool des monocytes sanguins. Il existe une très grande variation de taille et d'aspect de ces cellules dans un même lavage. Les éléments plurinucléés n'ont pas de signification particulière (6).

### **Sidérophages du LBA et score de Golde** **Les sidérophages**

Les sidérophages sont des macrophages chargés d'hémosidérine. L'hémosidérine et la ferritine sont les deux formes de stockage du fer dans l'organisme. Elles représentent aussi les seuls états où le fer est sous la forme ferrique détectée par la réaction de Perls. Lors de phénomènes hémorragiques, la dégradation du fer hémérique en

fer de réserve détectable par cette coloration n'intervient pas avant 48 heures. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'une sidérose des macrophages alvéolaires d'un LBA ne peut provenir d'un traumatisme trachéobronchique lors du recueil. Cependant un traumatisme fibroscopique peut faire observer une forte sidérose sur un LBA effectué moins de deux semaines plus tard (3).

### **La réaction de Perls**

**Tableau II.** Cellularité du LBA (6)

Type cellulaire	Pourcentage
Macrophages	80-84
Lymphocytes	14-18
Polynucléaires neutrophiles	1-5

La réaction de Perls est fondée sur l'action spécifique du ferrocyanure de potassium sur l'ion ferrique en milieu acide. Le produit de la réaction est un complexe fortement coloré en bleu vert (bleu de Prusse).

La réaction a une grande sensibilité, révélant des quantités de fer de l'ordre du picogramme ( $10^{-12}$ g). Selon la technique classique, les frottis du LBA préalablement fixés sont immergés dans la solution acide de ferrocyanure et contre-colorés avec la solution d'hématoxyline de Harris (8). Une variante consiste à imprégner les étalements cellulaires au ferrocyanure seul puis à les traiter en milieu acide par le ferrocyanure chlorhydrique. Le contraste des noyaux au rouge nucléaire est suivi d'une coloration cytoplasmique au toluène picriqué. Cette méthode ne modifie pas la réaction cytochimique et a l'avantage d'offrir de meilleures nuances colorimétriques (3).

### **Le score de Golde**

Il s'agit d'un indice colorimétrique établi sur l'intensité de la coloration de Perls qui teinte en bleu vert les dépôts ferriques (2).

Le score de Golde est établi à partir d'un taux de sidérophages de 20%. Ce score se calcule sur un échantillon de 200 à 400 macrophages recrutés par balayage de champs microscopiques à l'objectif 40. Un indice de 0 à 4 est affecté à chaque cellule selon l'intensité du marquage observé (7) :

0 = pas de surcharge,

1 = surcharge très discrète,

2 = positivité focale nette ou diffuse dans le cytoplasme,

3 = tout le cytoplasme est intensément coloré,

4 = la positivité couvre le noyau

Le score est ramené à celui de 100 cellules

### Diagnostic positif d'une HIA Microscopie et macroscopie du LBA

Le lavage ramène, dans tous les aliquots, un liquide uniformément teinté, rosé ou rouge franc, qui permet le diagnostic d'hémorragie patente. Dans les formes chroniques, le liquide est brunâtre ou gris clair (1). Le diagnostic est facilement affirmé si le LBA retrouve des hématies en grand nombre dans tous les aliquots récupérés, alors que le fibroscope n'a pas été traumatique et qu'il n'existe pas d'anomalie endobronchique (2). Certaines hématies sont phagocytées par les macrophages (érythrophagocytose).

### Sidérophages du LBA

Un pourcentage de plus de 20 à 30% de sidérophages dans la population macrophagique peut être considéré comme diagnostique d'hémorragie alvéolaire (1,2).

### Le score de Golde

Un score minimum de 75 est le seuil qui traduit l'existence d'une hémosidérose, c'est à dire une sidérose par hémorragie intra-alvéolaire. On sait qu'en deçà de 20% de sidérophage, ce seuil n'est jamais atteint.

Lorsque le score atteint 100, on considère qu'il s'agit d'une hémorragie intra alvéolaire sévère (1,2,3,9,10).

### Conclusion

La reconnaissance d'une HIA nécessite un diagnostic rapide. En effet le pronostic vital est engagé à la fois par le risque d'une inondation alvéolaire hémorragique et par la sévérité éventuelle de l'affection sous-jacente. Si l'enquête étiologique est indispensable, elle reste au second plan face à l'urgence de la thérapeutique (4,5). Le LBA, moyen peu invasif d'exploration du poumon distal, est un examen essentiel dans le diagnostic des hémorragies intra-alvéolaires. La grande sensibilité de la réaction de Perls ne doit pas faire craindre une révélation abusive, car la charge ferrique minimale détectée est au moins cinq fois supérieure à celle des macrophages normaux. De plus, et sauf exception, des surcharges généralisées en fer ne peuvent entraîner d'hémosidérose. La recherche d'hémosidérose sur le LBA permet d'affirmer le phénomène et de le révéler à un stade infraclinique (3). Il existe une bonne corrélation entre le pourcentage de sidérophages et le score de Golde, mais il n'est pas encore certain que ce score apporte une information supplémentaire par rapport à la seule mesure du pourcentage de sidérophages (1). Le terme d'hémosidérose est

employé lorsque le score de Golde atteint 75. La recherche d'hémosidérose devra également s'appuyer sur la détection d'indices cytologiques d'apparition précoce, particulièrement l'érythrophagocytose et les signes de dommages alvéolaires (3). Notons enfin que le LBA est également un élément important du diagnostic étiologique des HIA ; il permet notamment de mettre en évidence des agents infectieux responsables d'hémorragies (1).

### Références

- 1- Cordier JF. Syndromes hémorragiques alvéolaires. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie*, 6-024-D-40, 1997, 6p.
- 2- Israël-Biet D, Gillet-Juvin K, Taravella O, Danel C et Cadranet J. Lavage bronchoalvéolaire d'exploration. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie*, 6-000-M-50, 1999, 10p.
- 3- Moumouni H., Lamotte F., Anthonioz Ph. Sidéroses des macrophages alvéolaires : analyse d'une série continue de 360 lavages broncho-alvéolaires. *Pathologie Biologie*, 1993 ; 7 : 604-609.
- 4- Bonnotte B., Chantereau M.J., Lorcerie B., Chauffert B., Noblet J.F. ; Chalopin J.M., Martin F. Hémorragies intra-alvéolaires au cours des maladies systémiques. *La presse Médicale*, 1992 ; 18 : 839-842.
- 5- Battesti J.P., Quint L. Hémorragies pulmonaires diffuses : expressions cliniques, étiologiques. *Ann Méd interne*. 1991 ; 5 : 347-352.
- 6- Capron F. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA), *Ann Pathol*. 1990 ; 4 : 232-246.
- 7- Capron F., Perrot J.Y., Szekeres G., Caulet S. Technique du liquide de lavage broncho-alvéolaire dans un laboratoire central d'anatomie et cytologie pathologiques. *Ann Pathol*. 1990 ; 4 : 278-281.
- 8- Sultan C., Priolet G., Beuzard Y., Rosa R., Josso F. Coloration de Perls. In : *Techniques en hématologie : 75-76*. Paris, Flammarion Médecine- Sciences, 1978.
- 9- Lamotte F., Moumouni H., Diot P., Lemanie E., Anthonioz Ph., Lavandier M. Hémorragies intra-alvéolaires en pathologie pulmonaire courante : étude de 257 lavages broncho-alvéolaires. *Rev Mal Resp*. 1993 ; 10, R 39.
- 10- Kahn FW., Jones J.M., England D.M. Diagnostic of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respi Dis*, 1987 ; 136 : 155-160.