

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES

Protocole national de diagnostic et de soins

Protéinose alvéolaire pulmonaire

rédigé sous la coordination

Pr Stéphane Jouneau

Centre de référence des maladies
pulmonaires rares
OrphaLung

Juillet 2025

Sommaire

Liste des abréviations	4
1 Synthèse à destination du médecin traitant	5
2 Introduction	6
3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
4 Diagnostic et évaluation initiale	7
4.1 Objectifs	7
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	7
4.3 Circonstances de découverte/suspicion du diagnostic	8
4.3.1 Anomalies cliniques	8
4.3.1.1 Symptômes respiratoires	8
4.3.1.2 Symptômes extra-respiratoires	8
4.3.2 Découverte fortuite	9
4.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	9
4.4.1 Confirmation du diagnostic de PAP	9
4.4.2 Diagnostic différentiel	11
4.4.3 Diagnostic étiologique	12
4.4.3.1 Diagnostic des PAP auto-immunes (aPAP)	13
4.4.3.2 Diagnostic des PAP secondaires	13
4.4.3.3 Diagnostic des PAP génétiques	13
4.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie, des comorbidités et, du pronostic	13
4.6 Annonce du diagnostic et information du patient	15
4.7 Conseil génétique	16
5 Prise en charge thérapeutique	16
5.1 Objectifs	16
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	16
5.3.1 Traitements symptomatiques	17
5.3.2 Modification du mode de vie	17
5.3.3 aPAP	18
5.3.3.1 Simple surveillance	19
5.3.3.2 Grands lavages pulmonaires thérapeutiques (WLL)	19
5.3.3.2.1 Technique	19
5.3.3.2.2 Indications	20
5.3.3.2.3 Complications	20
5.3.3.2.4 Efficacité	21
5.3.3.3 GM-CSF	21
5.3.3.3.1 GM-CSF en injections sous-cutanées	21
5.3.3.3.2 GM-CSF en nébulisation	21
5.3.3.4 Rituximab	24
5.3.3.5 Plasmaphérèses	24
5.3.3.6 Transplantation pulmonaire	24
5.3.3.7 Traitements en cours d'évaluation	25
5.3.3.7.1 Statines	25
5.3.3.7.2 Agonistes PPARgamma	25
5.3.4 PAP secondaires	25
5.3.5 PAP génétiques	25
5.3.5.1 PAP par mutations de <i>CSF2RA</i> et <i>CSF2RB</i>	26
5.3.5.1.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétique	26
5.3.5.1.2 Transplantation de macrophages pulmonaires matures	26

5.3.5.1.3	Statines	26
5.3.5.2	PAP par mutations du gène <i>MARS1</i>	26
5.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	26
5.4.1	Définition	26
5.4.2	Contenu de l'ETP	27
5.5	Recours aux associations de patients	27
6	Suivi	28
6.1	Objectifs	28
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
6.3	Rythme, contenu des consultations, examens complémentaires	29
6.3.1	aPAP et PAP secondaires	29
6.3.2	PAP génétiques	29
6.4	Pronostic et complications	30
6.4.1	Infections	30
6.4.2	Fibrose pulmonaire secondaire	30
Annexe 1. Liste des participants		31
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares		32
Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies respiratoires rares pédiatriques		35
Annexe 4. Laboratoire de référence pour le dosage des anticorps anti-GM-CSF sériques		38
Références bibliographiques		39

Liste des abréviations

ABCA3	ATP Binding Cassette subfamily A member 3
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
aPAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire) auto-immune
CJP	Critère de jugement principal
CJS	Critère de jugement secondaire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CVF	Capacité vitale forcée
CSF2RA	Sous-unité alpha du récepteur au GM-CSF
CSF2RB	Sous-unité bêta du récepteur au GM-CSF
DA-aO ₂	Différence alvéolo-artérielle en oxygène
DLco	Capacité de transfert du monoxyde de carbone
DMD	Discussion multidisciplinaire
DSS	Score de sévérité
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ERS	European Respiratory Society
GATA-2	Guanine-adenine-thymine-adenine binding protein 2
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage-colony stimulating factor
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
MARS	Methionyl-tRNA synthetase
mMRC	Echelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council
NYHA	Echelle de dyspnée de la New York Heart Association
PAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire)
PAS	Periodic Acid Schiff
PaO ₂	Pression partielle en dioxygène
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SC	Injection sous-cutanée
SP-A	Protéine du surfactant A
SGRQ	Questionnaire respiratoire de St George
SFTP-A	Gène des protéines du surfactant A
TDM	Scanner thoracique
TM6	Test de marche de 6 minutes
WLL	Whole Lung Lavage - Grand lavage pulmonaire thérapeutique

1 Synthèse à destination du médecin traitant

La protéinose alvéolaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation progressive dans les alvéoles pulmonaires de lipides et protéines du surfactant du fait d'une dysfonction des macrophages alvéolaires. La symptomatologie est principalement respiratoire, **dyspnée d'aggravation progressive ou toux chronique plus ou moins productive**. La radiographie thoracique retrouve un syndrome interstitiel bilatéral. Le **scanner thoracique est le premier élément clé du diagnostic** avec un aspect très évocateur de « **crazy paving** » qui associe du verre dépoli, des réticulations intralobulaires et des lignes septales en carte de géographie. Puis la confirmation diagnostique passe par le **lavage broncho-alvéolaire** qui retrouve en cytologie la présence de matériel acellulaire, éosinophile, avec coloration par le *Periodic Acid Schiff* (PAS) positive. La forme la plus fréquente (90% des cas) est auto-immune (aPAP) avec présence d'anticorps anti-GM-CSF sanguins. D'autres formes existent, secondaires, en lien avec des maladies chroniques associées (maladies hématologiques telles que les syndromes myélodysplasiques ; déficits immunitaires ou maladies infectieuses telle que infections à mycobactéries ; exposition domestique ou professionnelle) ou des formes génétiques. **Dès la suspicion du diagnostic (i.e. « crazy paving » sur le scanner thoracique), le patient doit être orienté vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares.**

Concernant les formes auto-immunes, une amélioration spontanée peut se voir après le diagnostic, possiblement favorisée par le sevrage tabagique et l'éviction des expositions aérocontaminantes. Le traitement des aPAP avec altération des échanges gazeux (DLco / PaO₂) associée à des symptômes respiratoires ou des EFR anormales repose sur les grands lavages pulmonaires thérapeutiques (WLL pour « whole lung lavage »). Les WLL ne sont réalisés qu'en centre expert, habitué à réaliser cette procédure thérapeutique. Des alternatives thérapeutiques existent telles que la supplémentation en GM-CSF recombinant, principalement par voie nébulisée, les perfusions de rituximab ou encore les plasmaphérèses. En dernier recours, la transplantation pulmonaire peut être envisagée en l'absence de contre-indication. D'autres traitements sont en cours d'évaluation.

Pour les formes secondaires, le traitement repose avant tout sur la prise en charge de la maladie associée. Les WLL ont été décrits dans ces formes mais avec une efficacité moindre.

Dans les formes génétiques, la prise en charge dépend du type de mutation responsable de la PAP. Les PAP secondaires à des mutations du gène *MARS1* bénéficient d'un traitement ciblé par méthionine. Ce traitement doit être accompagné d'une prise en charge multidisciplinaire en centre de référence incluant la prise en charge nutritionnelle. Les PAP secondaires à des mutations des gènes *CSF2RA* et *CSF2RB* peuvent bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans certaines situations et après avis d'un centre expert en pneumologie et immunologie.

Ainsi, le médecin traitant doit réaliser le bilan habituel de symptômes respiratoires chroniques (dyspnée, toux), et si un scanner thoracique est réalisé, doit adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares pulmonaires en cas de description évocatrice de PAP, principalement le « *crazy paving* ».

La liste des centres de référence et de compétence pour les maladies pulmonaires rares apparaît sur le site de la filière maladies respiratoires rares RespiFil : <https://respifil.fr/ou-consulter/>.

2 Introduction

La protéinose alvéolaire (PAP) est caractérisée par l'accumulation progressive du matériel lipoprotéinique du surfactant au niveau des alvéoles pulmonaires pouvant conduire à une altération des échanges gazeux et rarement à une insuffisance respiratoire chronique (1, 2). Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée à 7 cas par million d'habitants (3, 4). On note un âge moyen autour de 50 ans ainsi qu'une prédominance masculine.

Le surfactant est un mélange de protéines et de lipides (principalement de diphosphatidylcholine) synthétisé et sécrété par les pneumocytes de type II (5). Les quatre principales protéines du surfactant (SP pour « *surfactant protein* ») sont SP-A, SP-B, SP-C et SP-D, codées respectivement par les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC* et *SFTPD*. Les lipides du surfactant sont stockés sous formes de corps lamellaires intracytoplasmiques. A l'état physiologique, les composants du surfactant sont recyclés par les pneumocytes de type II ou catabolisés par les macrophages alvéolaires. Les lipides et les protéines du surfactant jouent un rôle dans la diminution de la tension de surface des alvéoles (évitent le collapsus télé-expiratoire) et interviennent dans les processus de défense innée au niveau pulmonaire, notamment par SP-A et SP-D qui appartiennent à la famille des collectines (5). Les mutations des gènes des protéines du surfactant entraînent une anomalie de la production du surfactant responsable d'une accumulation toxique pour le pneumocyte de type II ou d'un défaut de synthèse de surfactant mature (6).

Le *granulocyte/macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), facteur de croissance de la lignée granuleuse et monocyttaire, joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la PAP auto-immune ou aPAP (7-10). En effet, des anticorps anti-GM-CSF sont présents dans le sang et le LBA des patients atteints de aPAP. Ces anticorps sont pathogènes, et bloquent le GM-CSF circulant, entraînant une limitation de l'activation des macrophages alvéolaires qui perdent alors leurs capacités de recyclage du surfactant. Celui-ci s'accumule alors dans les alvéoles pulmonaires entraînant la PAP.

Les autres mécanismes physiopathologiques sont présentés de manière concise ci-dessous dans la classification des PAP.

Différentes formes de PAP existent en fonction des mécanismes physiopathologiques (1, 2) ; mais dans ce PNDS nous avons choisi d'adopter une classification plus pragmatique, qui permet notamment de bien séparer les formes pédiatriques des autres formes. Ainsi dans ce document nous traiterons des :

- PAP auto-immunes (aPAP) avec présence d'anticorps anti-GM-CSF circulants, représentant 90% de toutes les PAP ;
- PAP secondaires ;
- PAP génétiques, incluant notamment les PAP liées aux gènes *MARS1*, et aux gènes des récepteurs macrophagiques au GM-CSF.

3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de protéinose alvéolaire (PAP). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de PAP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://maladies-pulmonaires-rares.fr>).

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Objectifs

Les objectifs initiaux lors de la prise en charge d'une PAP sont de :

- Évoquer le diagnostic de PAP devant une symptomatologie et surtout une imagerie évocatrice ou compatible ;
- Confirmer le diagnostic de PAP ;
- Déterminer l'étiologie de la PAP : aPAP, PAP secondaire, PAP génétique ;
- Ecarter les diagnostics différentiels ;
- Préciser la gravité de la maladie ;
- Fournir les indications permettant de guider le choix des traitements ;
- Organiser la surveillance des patients atteints de PAP.

L'ensemble de ces éléments est en effet indispensable pour apporter aux patients concernés les informations nécessaires à leur prise en charge.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale des patients atteints de PAP est coordonnée par un pneumologue ou pneumo-pédiatre hospitalier. Dès le diagnostic de PAP suspecté, le patient doit être orienté vers un centre de référence et/ou de compétence pour les maladies rares pulmonaires.

Cette prise en charge initiale associe plusieurs spécialités, en particulier pneumologues ou pneumo-pédiatres, radiologues, cytologistes et anatomo-pathologistes, voire médecins du travail, généticiens, réanimateurs ou immunologistes.

Bien entendu, les médecins généralistes interviennent en 1^{re} ligne dans le diagnostic, ainsi que les radiologues généralistes ou thoraciques. En fonction des situations et des ressources, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciennes ou d'autres professions paramédicales peuvent être sollicitées.

4.3 Circonstances de découverte/suspicion du diagnostic

Plusieurs circonstances de découverte peuvent amener au diagnostic de PAP

4.3.1 Anomalies cliniques

4.3.1.1 Symptômes respiratoires

Chez l'adulte, des symptômes respiratoires tels que la dyspnée chronique, symptôme le plus fréquent, ou de la toux, ou des expectorations chroniques peuvent se rencontrer. Les douleurs thoraciques et les hémoptysies sont rarement rencontrées et sont plutôt évocatrices de complications, notamment infectieuses. Un tiers des patients est toutefois asymptomatique.

L'examen clinique est souvent normal (11). Des crépitations sont retrouvés dans 50 % des cas ; l'hippocratisme digital est peu fréquent (20 % des cas).

Chez l'enfant, les PAP sont généralement diagnostiquées dans les premiers jours ou semaines de vie. Les nourrissons présentent une dyspnée ou une polypnée avec des signes de lutte respiratoire, et parfois une toux sèche (26 %), notamment lors des efforts liés à l'alimentation. L'auscultation pulmonaire retrouve des crépitations (44 %) et un hippocratisme digital est possible (38 %) après quelques semaines à mois d'évolution (12).

4.3.1.2 Symptômes extra-respiratoires

Le diagnostic peut être réalisé à l'occasion d'une complication infectieuse, notamment nocardiose, avec fièvre et/ou altération de l'état général (11).

Dans les formes secondaires, la maladie causale peut être au premier plan, notamment en cas de maladie hématologique (i.e. myélodysplasie, hémopathie myéloïde) ou en cas d'infection chronique (i.e. tuberculose, infection à mycobactérie atypique).

Dans les formes pédiatriques, quelle que soit la cause de la maladie, un retard de croissance staturopondéral ou une cassure de la courbe pondérale sont fréquemment associés aux symptômes respiratoires (jusqu'à 63 à 79 % des cas selon les séries) du fait de la dépense énergétique augmentée par le travail respiratoire (12, 13).

Dans les formes génétiques, les symptômes extra-respiratoires dépendent de la cause.

- Dans les formes associées à des mutations du gène *MARS1*, les atteintes extra-respiratoires possibles sont une atteinte hépatique avec hépatomégalie stéatosique, cytolysse et cholestase, une atteinte digestive avec diarrhées et vomissements, un syndrome inflammatoire biologique qui peut se manifester cliniquement par de la fièvre, une anémie multifactorielle (surtout carencielle et inflammatoire, parfois d'origine médullaire avec une anémie sidéroblastique), une atteinte neurologique avec un retard psychomoteur, des signes biologiques d'auto-immunité (anticorps anti-nucléaires, ANCA et facteur rhumatoïde positifs), une hypothyroïdie et une hypervitaminose D (12, 14-19). La présence de ces atteintes est variable en fonction des mutations avec diverses associations possibles.
- Dans les formes liées à des mutations du gène *SLC7A7*, responsables d'une intolérance aux protéines dibasiques (lysineurie congénitale), des atteintes extra-respiratoires similaires sont observées avec un retard de croissance, une hépatosplénomégalie, une atteinte neurologique et hématologique. Des atteintes rénales et musculosquelettiques font aussi partie du phénotype de cette maladie (20).

- Dans les formes associées à des mutations du gène *CSF2RA*, un syndrome de Turner est possible (*CSF2RA* étant porté par le chromosome X) (21, 22).
- Certaines formes de PAP de l'enfant sont associées des déficits immunitaires monogéniques et peuvent être révélées par des infections répétées et/ou opportunistes (23-26).

4.3.2 Découverte fortuite

Les patients pouvant être asymptomatiques et présenter un examen clinique normal, la découverte fortuite est possible, notamment sur l'imagerie, ou bien lors d'un dépistage chez un apparenté de patient atteint de PAP génétique.

4.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

4.4.1 Confirmation du diagnostic de PAP

Les symptômes respiratoires étant non spécifiques et l'examen clinique souvent normal, c'est un tableau radiologique compatible ou évocateur, surtout en cas de présence de *crazy paving* sur le scanner thoracique haute résolution sans injection (**figure 1**), qui permet d'évoquer le diagnostic de PAP et entrainera les différents examens complémentaires permettant d'arriver au diagnostic positif et au diagnostic étiologique précis. L'algorithme diagnostique est décrit dans la [figure 4](#).

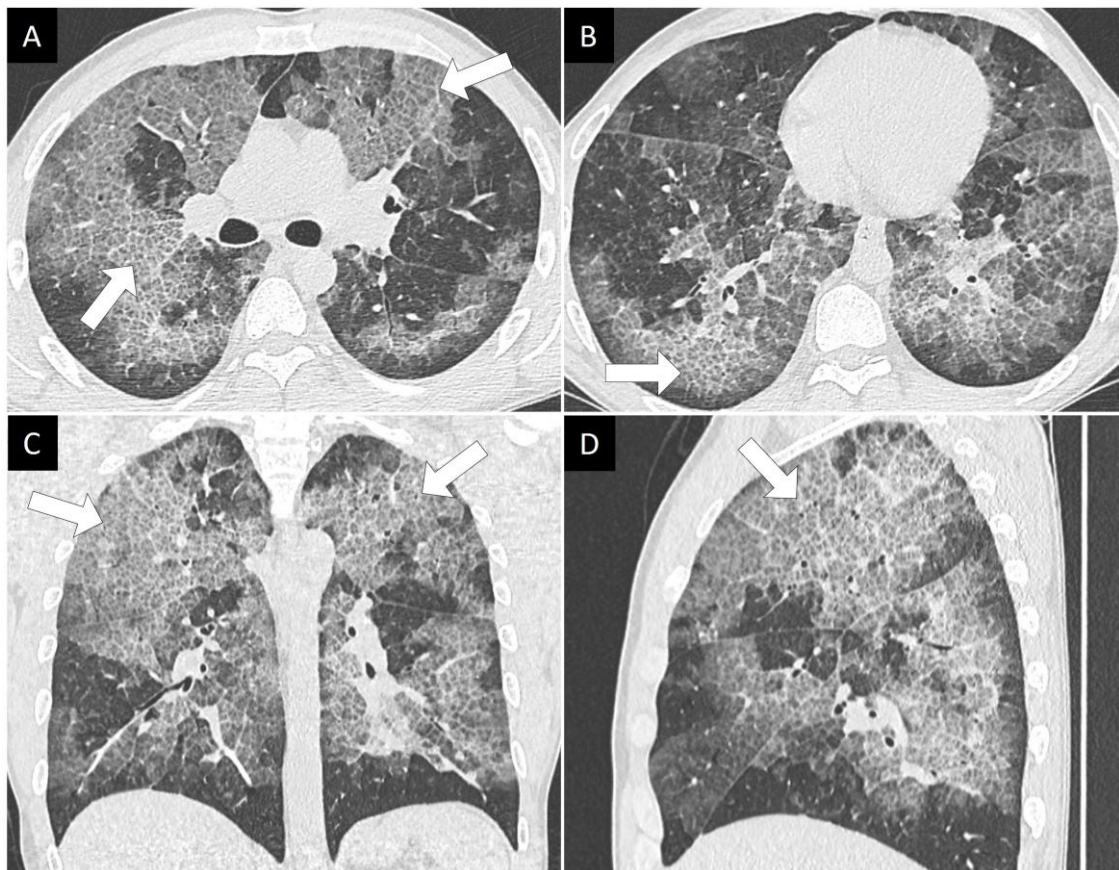


Figure 1 : scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse et coupes millimétriques, sans injection, chez un patient atteint de protéinose alvéolaire auto-immune. Plages de « crazy paving » bilatérales multilobaires (flèches) qui correspondent à des zones focales d'opacités en verre dépoli, au sein desquelles des lignes septales et des réticulations intralobulaires peuvent être identifiées.

En première intention, il faut réaliser un lavage broncho-alvéolaire (LBA) dont l'aspect macroscopique est classiquement décrit comme laiteux ou trouble. L'analyse cytologique du LBA permettra de confirmer le diagnostic de PAP s'il met en évidence une accumulation de matériel éosinophile, avec coloration par le *Periodic Acid Schiff* (PAS) positive, en extracellulaire et au niveau du cytoplasme des macrophages (figure 2).

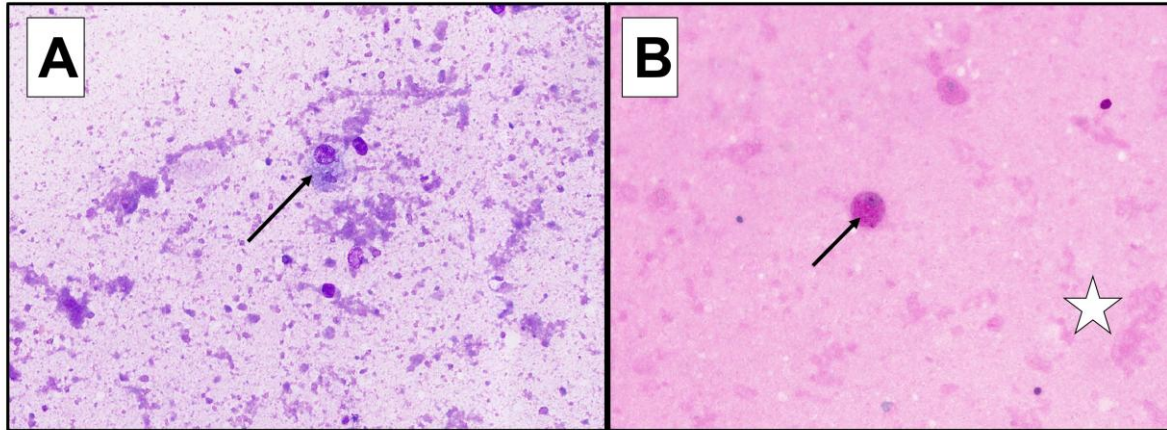


Figure 2 : cytologie du LBA. A : coloration MGG. Matériel amorphe, granuleux avec macrophages spumeux (flèche noire). B : coloration *Periodic Acid Schiff* (PAS) positive du matériel extracellulaire (étoile blanche) et du macrophage alvéolaire (flèche noire). Remerciements au Dr E. Piaton.

En cas d'absence de matériel PAS+ sur le LBA ou d'incertitude sur le diagnostic, il convient de discuter d'une biopsie pulmonaire (vidéothoroscopie chirurgicale ou cryobiopsie transbronchique) pour confirmer le diagnostic de PAP (figure 3). Celle-ci est désormais réservée aux cas atypiques, notamment en cas de présence de forme fibrosante, et surtout si un traitement est nécessaire. L'histologie pulmonaire d'une PAP comprend la présence d'un matériel protéinacé éosinophile granuleux intra-alvéolaire qui est coloré par le PAS. On observe également au sein du matériel des cristaux de cholestérol et des macrophages spumeux. Ce matériel n'engendre pas de réaction inflammatoire, pas de nécrose et les cloisons inter-alvéolaires restent d'épaisseur normale, dans les formes récentes. L'histologie des formes génétiques peut également comporter des lésions fibro-inflammatoires du parenchyme pulmonaire. Le principal diagnostic différentiel de cette accumulation de matériel endo-alvéolaire, hormis l'œdème pulmonaire, est l'infection à *Pneumocystis*, imposant de réaliser systématiquement une coloration de Grocott.

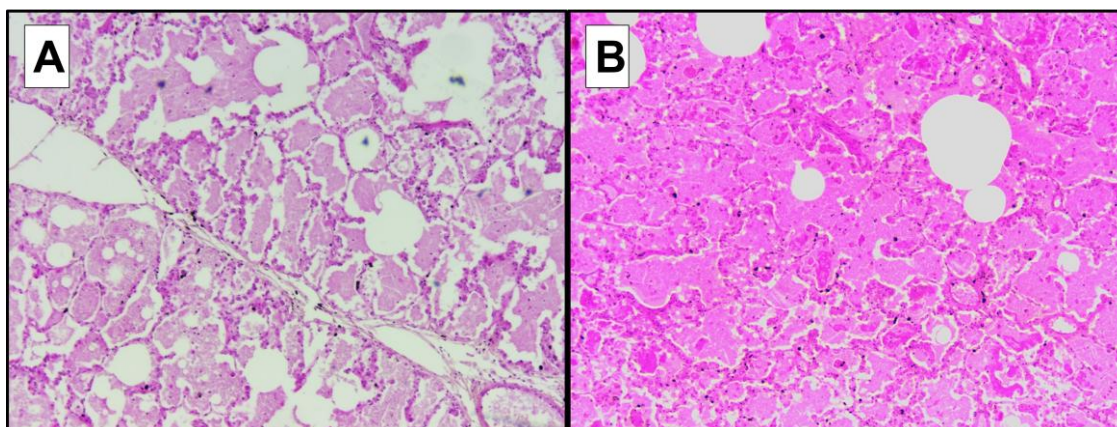


Figure 3 : A : alvéoles comblées par un exsudat protéinacé avec un aspect granuleux. Les septa alvéolaires sont relativement normaux. B : cet exsudat prend la coloration *Periodic Acid Schiff* (PAS), qui demeure positive après digestion diastasique.

4.4.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de PAP est principalement évoqué devant un aspect de *crazy paving* sur le scanner thoracique. Le tableau 1 résume les diagnostics à évoquer devant cet aspect tomodensitométrique particulier, les principaux étant mis en gras.

Tableau 1 : diagnostics différentiels de la PAP à évoquer devant un aspect tomodensitométrique de *crazy paving*. En gras, les diagnostics différentiels les plus fréquents. Adapté de Jouneau et al. (27).

Infections	Pneumocystose Infection à SARS-CoV2 (COVID) <i>Pneumonie à <i>Mycoplasma</i></i>
Néoplasies	Adénocarcinome mucineux invasif Lymphome du MALT
Autres PID idiopathiques	Pneumopathie interstitielle non spécifique* Pneumopathie organisée* Pneumopathie chronique à éosinophiles Exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique
Autres pneumopathies	Hémorragie intra-alvéolaire* Pneumonie lipidique exogène Œdème cardiogénique Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte Anomalies du métabolisme des protéines du surfactant, notamment mutations de <i>ABCA3</i> et <i>SFTPB</i> (le plus souvent chez l'enfant) Pneumonies iatrogènes (médicaments, radiothérapie) Autres causes rares

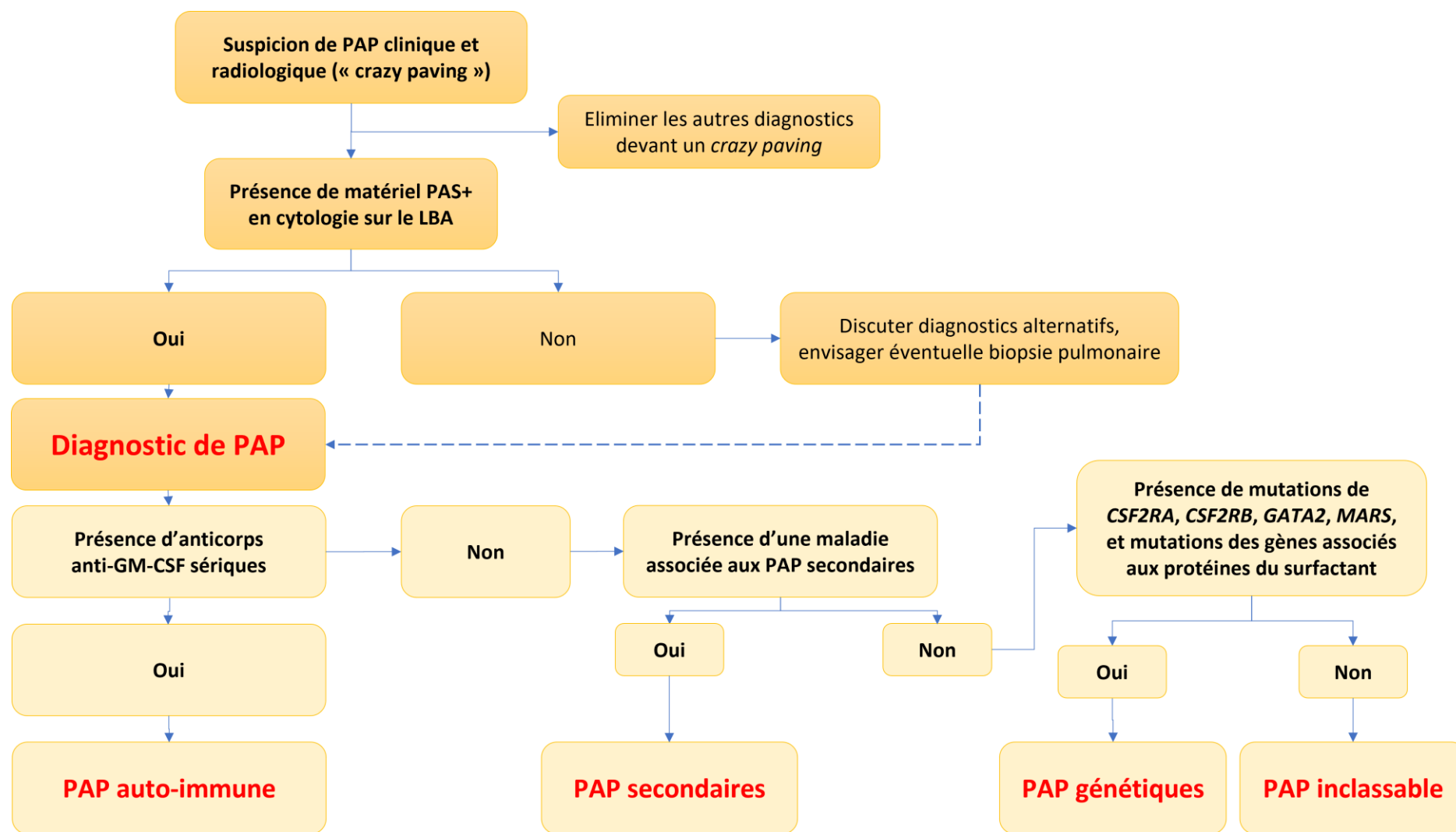
MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; * : associée ou non à une connectivite.

On profite du LBA diagnostique pour réaliser également des analyses microbiologiques systématiques pour rechercher une cause de PAP secondaire (cf ci-dessous) et des complications infectieuses. Ces recherches comprennent :

- Bactériologie : standard, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Mycobactéries*
- Mycologie – parasitologie : standard (incluant *Aspergillus*), cryptocoque, pneumocystose si patient immunodéprimé
- Virologie : SARS-CoV-2.

4.4.3 Diagnostic étiologique

Lorsque le diagnostic de PAP est confirmé, on peut définir un algorithme diagnostique (**figure 4**) :



4.4.3.1 Diagnostic des PAP auto-immunes (aPAP)

La première étape est le dosage des anticorps anti-GM-CSF sériques. S'ils sont positifs, le diagnostic étiologique est celui de protéinose auto-immune (aPAP) (1, 2). Cette forme de PAP représente plus de 90 % de toutes les PAP. Les modalités de dosages de ces anticorps sont détaillées dans l'[annexe 4](#).

4.4.3.2 Diagnostic des PAP secondaires

En cas de PAP sans anticorps anti-GM-CSF sanguins (donc non auto-immune), il faut alors rechercher une étiologie de PAP secondaire (11) :

- maladie hématologique maligne et non maligne, principalement syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde chronique (11, 28-33) ;
- les inhalations de toxiques tels que l'indium, l'aluminium, le titane, la silice ou les fibres de cellulose (34-42).
- Beaucoup plus rarement :
 - déficit immunitaire, notamment agammaglobulinémie (31), aplasie thymique (syndrome de Di George) (43), ou en cas d'immunosuppression médicamenteuse induite pour une transplantation d'organes solides ou hématologique (44-48).
 - maladie infectieuse chronique telles que tuberculose ou infections à mycobactéries atypiques (32) ; ou le SIDA (49, 50). Il est souvent difficile de définir l'étiologie exacte entre déficit immunitaire et infections pulmonaires chroniques du fait de la fréquence de leur association.

Des cas de PAP ont été observés dans le cours évolutif d'une transplantation pulmonaire (45, 51, 52). Il s'agit d'une complication rare, mais qui doit être connue, car elle peut mimer un rejet aigu d'allogreffe ; cependant, la PAP est potentiellement transitoire ou régressive avec une baisse de l'immunosuppression de maintenance. Les médecins transplantateurs doivent être conscients de cette complication rare pour éviter une gestion inappropriée des immunosuppresseurs.

4.4.3.3 Diagnostic des PAP génétiques

Enfin, si les anticorps anti-GM-CSF sont négatifs et en l'absence de pathologie causale de PAP secondaires, il faut évoquer une PAP génétique (1, 2). Différentes mutations seront alors recherchées : mutations de *CSF2RA*, *CSF2RB*, *GATA2*, *MARS1*, et mutations des gènes associés aux protéines du surfactant (pour éliminer un diagnostic différentiel pour ces dernières). À l'heure actuelle, ces gènes sont présents sur les captures de Next Generation Sequencing (NGS) de différents laboratoires en France, ce qui permet leur analyse simultanée. Néanmoins, en fonction du phénotype, une analyse ciblée par séquençage de type Sanger pourra être demandée, notamment pour les formes typiques pédiatriques de PAP liées à *MARS1*.

4.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie, des comorbidités et, du pronostic

La sévérité de la PAP est liée à l'atteinte fonctionnelle respiratoire. Ainsi l'évaluation de la sévérité sera :

- Clinique : toux ou dyspnée, idéalement évaluée sur des échelles validées telles que NYHA ou mMRC pour la dyspnée
- Gazométrie : hypoxémie, voire hypercapnie

- Fonctionnelle :
 - EFR : notamment la capacité vitale forcée (CVF), et mesure de la DLco pour juger de l'altération des échanges gazeux
 - Test de marche de 6 minutes (TM6) : nadir de désaturation, évaluation de la distance parcourue en pourcentage de la théorique
 - Une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) peut être réalisée pour préciser l'impact fonctionnel de la PAP et l'indication thérapeutique (sur le gradient alvéolo-artériel en oxygène)
- Radiologique : quantification (qualitative ou quantitative) du volume de poumon atteint et de la densité des opacités, recherche d'éventuels signes de fibrose pulmonaire.

L'appréciation de l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, antécédents, comorbidités notamment cardiaques et respiratoires, fonction rénale et hépatique, aptitude du patient à une bonne observance, etc.) est également un élément essentiel pour guider les choix thérapeutiques.

Le score de sévérité DSS (*disease severity score*) (tableau 2), basé sur les symptômes respiratoires (dyspnée, toux) et la PaO₂ en air ambiant, propose 5 catégories de gravité (3, 53).

Tableau 2 : score de sévérité dans la aPAP. (DSS : *disease severity score*).

Catégories DSS	Symptômes – PaO ₂ en air ambiant
1	Pas de symptôme et PaO ₂ > 70 mmHg
2	Symptôme(s) et PaO ₂ > 70 mmHg
3	60 mmHg < PaO ₂ < 70 mmHg
4	50 mmHg < PaO ₂ < 60 mmHg
5	PaO ₂ < 50 mmHg

En pédiatrie, le score de Fan revisité est utilisé (**tableau 3**) (54, 55).

Score de sévérité	Symptômes	SpO ₂ <90% à l'exercice	SpO ₂ <90% au repos	Hypertension pulmonaire
1	Non	Non	Non	Non
2	Oui	Non	Non	Non
3	Oui	Oui	Non	Non
4	Oui	Oui	Oui	Non
5	Oui	Oui	Oui	Oui

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène ($DA-aO_2 = (FiO_2(P_{atm} - P_{H_2O}) - (PaCO_2/0.8)) - PaCO_2$) permet de préciser la sévérité de l'atteinte fonctionnelle, mais n'est que rarement calculé en dehors des essais thérapeutiques.

Concernant les PAP génétiques, selon les mutations identifiées, il convient de rechercher et d'évaluer les atteintes extra-respiratoires associées (décrites en [3.3.1.2](#)) (tableau 4).

Tableau 4 : bilan des atteintes extra-respiratoires à réaliser en fonction du type de PAP génétique.

	Mutation <i>MARS1</i>	Mutation <i>CSF2RA</i>	Déficits immunitaires monogéniques	Intolérance aux protéines dibasiques
Biologie	NFS plaquettes, VS, CRP, bilan hépatique albuminémie, dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M, T4, TSH, dosage de 25OH Vitamine D et 1-25OH2 vitD, FAN, ANCA, facteur rhumatoïde,	Recherche d'atteintes du syndrome de Turner selon l'anomalie moléculaire identifiée	Bilan immunitaire de première intention avec dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M, sérologies post-vaccinales et numération des sous-populations lymphocytaires	Bilan hépatique
Imagerie	Échographie hépato-biliaire et élastométrie hépatique, IRM cérébrale			Échographie hépato-biliaire, fonction rénale, IRM cérébrale

4.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Une fois posé, le diagnostic doit, si possible, être expliqué au patient lors d'un temps dédié, en abordant les conséquences et les principes généraux de la prise en charge, ainsi que les effets indésirables potentiels des thérapeutiques. Le patient doit être informé des principaux symptômes et signes d'éventuelles rechutes, et de la conduite à tenir lors de leur survenue. Dans les formes génétiques, l'annonce diagnostique doit expliquer la cause moléculaire de la maladie, son mode de transmission et les atteintes extra-respiratoires potentiellement associées. Cette annonce doit s'accompagner de la proposition d'une consultation de conseil génétique.

Un accompagnement psychologique peut être proposé, si nécessaire.

La possibilité de prise en charge en ALD doit être rapportée au patient (ALD 14 : insuffisance respiratoire chronique ou ALD 31 : forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée pour des soins d'une durée prévisible de plus de six mois) :

- L'ALD 14, en lien avec l'insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte, prévue pour les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive dans le texte, mais en pratique également accessible aux patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique grave d'autre origine, peut être demandée lorsque certains critères sont réunis :
 - $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ et/ ou $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ à distance d'un épisode aigu ;
 - le volume expiratoire maximal seconde (VEMS), mesuré dans de bonnes conditions techniques, est inférieur à 50 % des valeurs théoriques normales.
 L'ancienne version de l'ALD 14 acceptait aussi les patients avec désaturation à 88 % ou moins au test de marche de 6 minutes réalisé en air ambiant.
- Les ALD dites « hors liste » (ALD 31) : ce sont des maladies graves qui ne sont pas dans la liste et qui évoluent sur une durée prévisible supérieure à 6 mois, un suivi régulier, et dont le traitement est particulièrement coûteux. Cette ALD 31 fait l'objet d'un accord préalable du médecin conseil de la CPAM.

4.7 Conseil génétique

Les formes génétiques de PAP peuvent relever d'un diagnostic prénatal et d'une éventuelle discussion d'interruption thérapeutique de grossesse si les parents le souhaitent et après accord du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Concernant les PAP par mutations du gène *MARS1*, le diagnostic prénatal peut aussi permettre de débiter le traitement dès la naissance.

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

Une prise en charge rapide guidée par un centre de référence et/ou de compétence doit permettre d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital des patients atteints de PAP.

L'objectif principal est de choisir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée à chaque patient afin :

- d'obtenir la rémission ;
- de limiter les effets indésirables et les complications liés aux traitements employés ;
- d'améliorer les paramètres de qualité de vie affectés par la maladie ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de PAP est coordonnée par un pneumologue ou pneumo-pédiatre hospitalier de centre de référence et/ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares qui définit les modalités thérapeutiques.

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent éventuellement d'autres professions paramédicales (diététiciens, ergothérapeutes, psychologues, pédopsychologues, pédopsychiatres...) et d'aide sociale (travailleurs sociaux, auxiliaires de vie...).

5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant peuvent être utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Ainsi, le Code de la Santé publique précise qu'en l'absence d'autorisation ou de cadre de prescription compassionnelle (CPC) mentionnés à l'article L. 5121-12-1¹ dans l'indication considérée, un médicament ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché :

- qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation d'accès précoce (AP²) et,
- sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Dans ce cas, les dispositions du VI de l'article L. 5121-12-1 sont applicables et la mention portée sur l'ordonnance est : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

La prise en charge par l'Assurance maladie est elle précisée dans le Code de la sécurité sociale à l'article L162-17-2-1³.

¹ Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance

² Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance

Chez les patients atteints de PAP, **l'avis voire le transfert vers un centre expert est indispensable**. Les centres de référence et de compétence pour les maladies pulmonaires rares sont listés en [annexe 2](#) (adulte) et [annexe 3](#) (pédiatrie). On peut proposer des traitements symptomatiques, dont le but est d'améliorer les symptômes respiratoires ; d'éventuelles modifications du mode vie, incluant le sevrage tabagique et l'éviction des aérocontaminants ; et des thérapeutiques plus spécifiques pour les différentes causes de PAP.

5.3.1 Traitements symptomatiques

Quel que soit le type de PAP, l'atteinte respiratoire est au premier plan. Ainsi, des traitements symptomatiques respiratoires sont à discuter au cas par cas comme pour toute maladie respiratoire chronique, en l'absence d'étude et publication spécifique dans la PAP. Ces traitements symptomatiques comprennent notamment la réadaptation respiratoire, l'oxygénothérapie, les soins palliatifs.

Une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) peut être proposée en vue d'une réadaptation respiratoire, en suivant les recommandations des autres maladies respiratoires chroniques (56).

L'indication d'oxygénothérapie suit également les recommandations d'autres pathologies : l'oxygénothérapie d'effort peut être proposée en cas de désaturation inférieure à 88 % au cours du test de marche de 6 minutes réalisé en air ambiant et si le patient en ressent le bénéfice ; l'oxygénothérapie longue durée (OLD) en cas d'hypoxémie significative : PaO₂ à 60 mmHg (seuil hors BPCO) ou moins (56).

Les vaccinations anti-grippale (annuelle), anti-pneumococcique et anti-COVID sont à mettre à jour régulièrement. La vaccination anti-VRS est recommandée avant 1 an et après 65 ans.

En cas d'évolution fibrosante, si le patient remplit les critères de fibrose pulmonaire progressive, il peut être envisagé, après analyse du rapport bénéfices / risques, l'introduction d'un traitement antifibrosant (56). En dernier recours, la transplantation pulmonaire peut être envisagée en l'absence de contre-indication

Enfin, en cas d'exceptionnelle évolution défavorable malgré une prise en charge maximale, et en l'absence de transplantation pulmonaire possible, une prise en charge par une équipe d'accompagnement et de soins palliatifs (EMASP) peut s'envisager (56).

Chez le nourrisson et l'enfant, la prise en charge nutritionnelle est cruciale pour éviter une cassure pondérale, voire staturale. Comme pour les autres pathologies respiratoires chroniques, la dépense énergétique liée aux PAP nécessite des apports énergétiques d'environ 120% des valeurs de référence pour l'âge. Étant donné la toux et la polypnée, cet objectif est parfois difficile à atteindre et peut nécessiter une supplémentation orale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique voire par gastrostomie (12).

5.3.2 Modification du mode de vie

Comme en population générale et pour toute maladie respiratoire chronique, la limitation de l'exposition aux aérocontaminants est essentielle.

Ainsi, le sevrage tabagique est indispensable : un tabagisme non sevré est un facteur de risque d'échec ou de récurrence de PAP après WLL (57).

Concernant l'exposition aux poussières ou autres aérocontaminants qui peut entraîner des PAP (dites secondaires) et potentiellement participer à la genèse ou à l'aggravation, notamment fibrosante, des aPAP (1, 2, 58), il est recommandé de limiter l'exposition aux différents aérocontaminants chez les patients atteints de PAP, voire de discuter d'un déménagement. Cela peut éventuellement se faire en collaboration avec la médecine du travail et l'adaptation du poste de travail voire le reclassement professionnel.

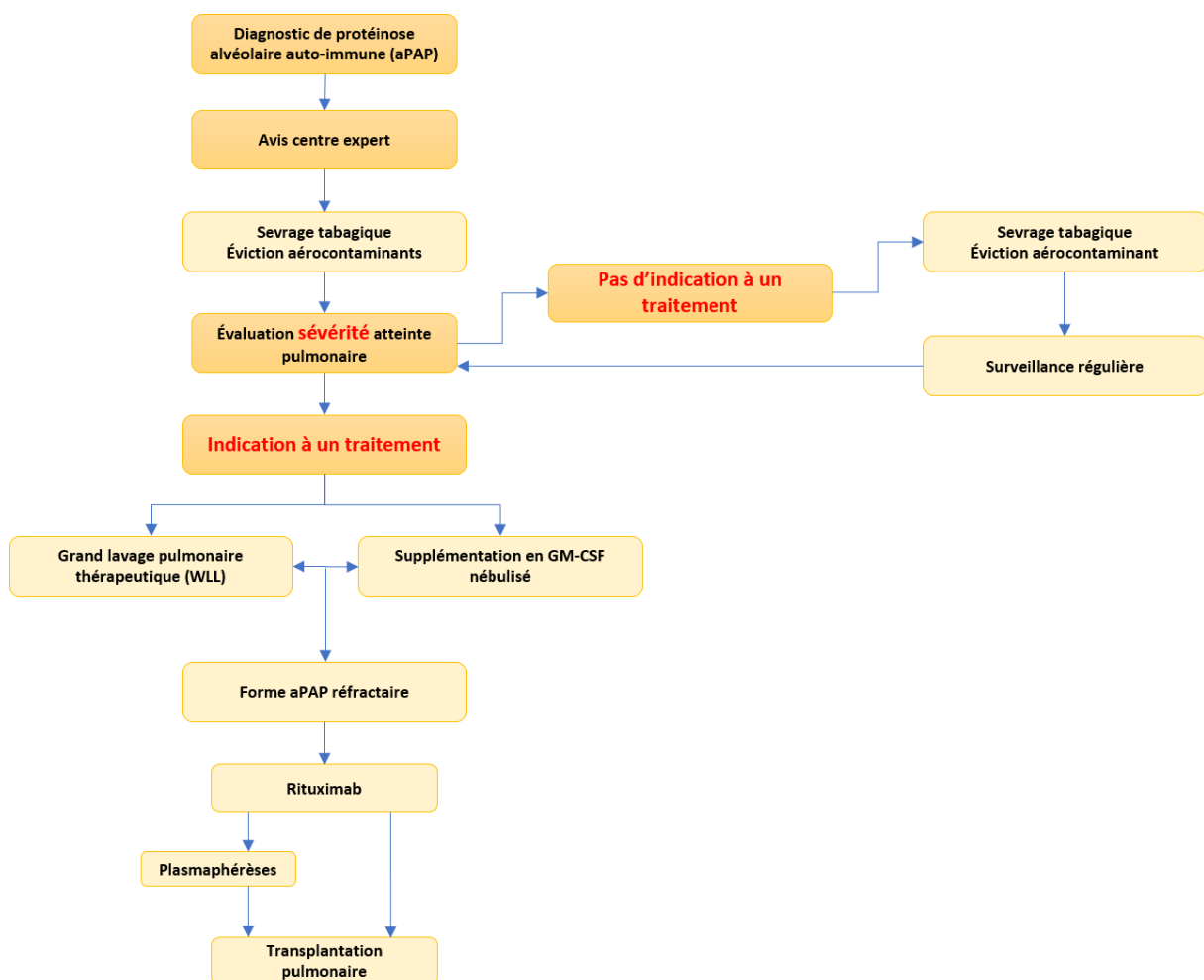
³ [Article L162-17-2-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance](#)

5.3.3 aPAP

Les patients atteints de aPAP représentent plus de 90 % de tous les patients atteints de PAP. **La prise en charge de ces patients relève systématiquement d'une discussion avec un centre expert.**

Plusieurs thérapeutiques sont disponibles : les grands lavages pulmonaires thérapeutiques (WLL pour *whole lung lavage*) représentaient le traitement de première intention et traitement de référence, mais les études sur le GM-CSF inhalé permettent maintenant de discuter cette thérapeutique médicamenteuse en 1^{re} intention également. Le rituximab et les plasmaphérèses viennent après ces deux options thérapeutiques. D'autres traitements sont en cours d'évaluation tels que les statines et les agonistes de PPARgamma. La figure 5 synthétise l'algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge des patients atteints de aPAP.

Figure 5 : algorithme proposé pour la prise en charge des patients atteints de aPAP.



5.3.3.1 Simple surveillance

Les patients peuvent s'améliorer sans traitement, après le diagnostic, possiblement du fait de l'arrêt des expositions à des toxiques ou aérocontaminants tels que la fumée de cigarettes ou une exposition aux poussières domestiques ou professionnelles. Une amélioration spontanée est décrite dans 8 à 25 % des cas (3, 11, 59). Devant une forme légère (*i.e.* non hospitalisée, non hypoxémique), on peut envisager une abstention thérapeutique avec éviction du / des facteurs causaux et surveillance pendant 3 à 6 mois.

5.3.3.2 Grands lavages pulmonaires thérapeutiques (WLL)

Il s'agit du traitement de référence. Il est proposé en 1^{re} ligne, comme la supplémentation en GM-CSF, notamment dans les formes les plus sévères, en cas de détresse respiratoire (1, 27). Il ne doit être réalisé que dans des centres experts, avec des équipes de pneumologues et d'anesthésistes qui ont l'habitude de réaliser ce geste.

5.3.3.2.1 Technique

Le patient est en décubitus dorsal, intubé avec une sonde d'intubation sélective à double lumière sous anesthésie générale et curarisé. Il faut préférer les sondes sélectives gauches, quel que soit le côté à laver, car le positionnement en distalité est plus aisé. Le bon positionnement de cette sonde d'intubation est vérifié par fibroscopie bronchique. Certaines équipes vérifient de manière itérative durant la procédure, le bon positionnement de la sonde d'intubation sélective. Dans le même ordre d'idée, il est possible d'utiliser une sonde double lumière munie d'une caméra afin de permettre un contrôle continu de sa position. Un des canaux de la sonde sert à ventiler le patient (ventilation protectrice, $\text{FiO}_2 = 100\%$, capnographie (EtCO_2) en continu) et l'autre canal est utilisé pour le lavage pulmonaire. On instille du sérum physiologique (sans N-acétylcystéine ni héparine) à 37°C jusqu'à ce que le poumon soit plein ou que l'on constate une légère fuite vers le poumon controlatéral, puis le liquide est évacué par simple gravité (59). Il faut réaliser des prélèvements microbiologiques systématiques, bactériologique (standard, *Nocardia*, *Actinomyces*, mycobactérie), myco-parasitologique (*Aspergillus*, cryptocoque), et virale (SARS-CoV-2) sur le 1^{er} litre d'effluent (60). La procédure (instillation-retrait) est répétée jusqu'à ce que le liquide effluent soit moins trouble, voire limpide (figure 5).



Figure 5 : liquide alvéolaire effluent lors d'une procédure de WLL d'un poumon. Noter le dépôt de matériel lipoprotéïnacé dans le fond des bocaux, qui diminue de droite (début du WLL) vers la gauche (fin du WLL) accompagné d'une diminution de la turbidité de l'effluent.

La PaO₂ augmente lors de la phase de « remplissage » du poumon par augmentation de la pression dans les voies aériennes et effet de « chasse » du sang vers le poumon ventilé controlatéral (61).

Lors de la phase de « vidange », la pression dans les voies aériennes diminue et le sang passe à nouveau dans le poumon non ventilé, augmentant le shunt et diminuant ainsi la PaO₂ (61). Il n'est pas nécessaire de prévoir un monitoring hémodynamique invasif, un scope standard (fréquence cardiaque, pression artérielle, SpO₂ et EtCO₂) suffit (62). Il faut en moyenne utiliser 15 à 20 L de sérum physiologique pour laver chaque poumon, mais cela peut atteindre 40 à 50 L (63, 64). Les patients sont extubés quelques heures après la fin du WLL, puis le poumon controlatéral peut être lavé 1 à 2 jours plus tard selon le même protocole (65, 66). Un WLL sous-entend une procédure bilatérale (à quelques jours près) (67). Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère, le WLL peut être réalisé sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) le plus souvent veino-veineuse (68-74). L'idéal est alors de laver un poumon puis l'autre immédiatement ensuite pour limiter au maximum la durée d'ECMO et donc le risque de complication associée à cette circulation extracorporelle. Le recours à l'ECMO s'envisage dans deux situations distinctes :

- Soit d'emblée, avant de débiter le geste chez des patients sévères chez qui on suspecte une impossibilité de ventilation uni-pulmonaire ;
- Soit en urgence, en sauvetage, en cas de non tolérance de la ventilation unipulmonaire.

De nombreuses adaptations ont été proposées en fonction des centres pour augmenter la qualité du WLL (augmenter la turbidité de l'effluent) : possibilité d'ajouter une percussion thoracique concomitante (la percussion manuelle étant plus efficace que la percussion mécanique (75)) ; possibilité de laver le poumon controlatéral lors de la même anesthésie ; possibilité de réaliser des changements de positions (alternance procubitus-décubitus) au cours du lavage (76) ; ou enfin possibilité de mode ventilatoire spécifique (répétition de périodes de ventilation « au ballon » pendant le WLL) (77). Il a également été rapporté des succès de lavages segmentaires sous anesthésie locale et fibroscopie souple chez des patients souffrant de formes moins sévères (65, 78, 79). La technique des WLL diffère donc entre les centres et un consensus international serait utile (7).

Chez le nourrisson, le diamètre de la sonde d'intubation et du fibroscope ne permet généralement pas l'intubation sélective. Le WLL thérapeutique est néanmoins pratiqué de façon unilatérale en utilisant 100 mL/kg de sérum physiologique tiède réparti en plusieurs seringues de 10 à 50 mL. Le WLL controlatéral est réalisé après 1-2 semaines (80, 81).

5.3.3.2.2 Indications

Il n'y a pas de critère strict dans la littérature. Les indications de WLL sont posées par les centres experts. L'indication d'un WLL tient compte de la symptomatologie (dyspnée, handicap du patient), des paramètres radiologiques, gazométriques (PaO₂) et fonctionnels (trouble ventilatoire restrictif et DLco) et de la désaturation ou de l'hypoxémie à l'effort. Les recommandations internationales proposent un WLL chez un patient avec altération des échanges gazeux (DLco / PaO₂) associée à des symptômes respiratoires ou une altération des EFR (67). La décision de réalisation du WLL sous ECMO relève également du centre expert.

5.3.3.2.3 Complications

Les complications du WLL sont minimales lorsqu'il est réalisé dans un centre expert. Elles incluent désaturation, intubation prolongée, fuite controlatérale, pneumothorax, emphysème sous-cutané, céphalée, convulsion et hyperthermie qui peut être isolée ou révéler une infection (63, 64, 82). La mortalité est rarissime.

5.3.3.2.4 Efficacité

La survie à 5 ans après ces WLL était de 94 ± 2 % dans la revue de la littérature de Seymour et Presneill en 2002 (11). Après un WLL, on observe une amélioration des symptômes (chez 68 à 90% des patients (83-85)) et de la tolérance à l'exercice, de l'imagerie, de l'hématose et des paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, CVF, DLco) (11, 62-64). Un seul WLL (bilatéral) est suffisant chez la moitié des patients, ce qui suggère que la présence des anticorps anti-GM-CSF n'est pas suffisante pour maintenir la maladie (6). Chez l'autre moitié des patients, il sera nécessaire de répéter les WLL, avec en moyenne un lavage de plus (extrêmes : 1 à 22) (11). Les WLL sont également associés à une diminution de l'incidence des infections opportunistes (62).

La poursuite du tabagisme semble être un élément prédictif d'inefficacité des WLL. En effet, une équipe a rapporté la nécessité de 5 WLL en moyenne chez les fumeurs actifs pour obtenir une rémission contre 2,4 chez les non-fumeurs (57).

Les WLL ne doivent pas être réalisés en cas d'infection évolutive non contrôlée du fait du risque de dissémination infectieuse voire de choc septique (2).

Chez l'enfant, l'efficacité des WLL semble réelle à court-terme mais n'a pas été démontrée à moyen ou long terme. L'avènement de la supplémentation par méthionine pour les PAP associées aux mutations du gène *MARS1* rend désormais moins fréquent le recours à cette technique (cf chapitre 4.3.5) (12, 81).

5.3.3.3 GM-CSF

La supplémentation en GM-CSF permet de saturer les anticorps anti-GM-CSF et ainsi de restaurer la différenciation des macrophages alvéolaires. Deux voies d'administration sont décrites, la voie injectable sous-cutanée et la voie inhalée. Deux molécules existent, le sargramostim, molécule développée pour la voie injectable (mais utilisée aussi par voie nébulisée) et le molgramostim, développé spécifiquement pour la voie inhalée. Les études publiées depuis 2019 permettent de discuter cette thérapeutique en 1^{re} intention en alternative aux WLL ([figure 5](#)).

5.3.3.3.1 GM-CSF en injections sous-cutanées

Plusieurs travaux déjà anciens ont décrit le bénéfice du GM-CSF en injection sous-cutanée dans la aPAP. Trois études prospectives utilisaient des injections quotidiennes de 5 à 9 $\mu\text{g/kg/j}$ de GM-CSF pendant 12 semaines avec une augmentation progressive des doses jusqu'à 20 $\mu\text{g/kg/j}$ en fonction de la réponse clinique (86-88). Le traitement était efficace chez près de la moitié des patients : chez 43 % des patients pour l'étude la plus longue (1 an) et jusqu'à 75 % des patients pour l'étude la plus courte (12 semaines) (86-88). Une dose de maintenance pendant 1 an a été utilisée avec succès chez quelques patients (20 $\mu\text{g/kg}$, 3 fois par semaine) (88). Les effets indésirables du GM-CSF en injection sous-cutanée sont mineurs : œdème, érythème et douleur au point d'injection, fièvre, frissons, nausées, vomissements, malaise, céphalées, asthénie, arthralgies et dyspnée (86-88). Très rarement, une leuconéutropénie ou une éosinophilie peuvent survenir, réversibles à l'arrêt du traitement (recommandé si les neutrophiles sont inférieurs à $1500/\text{mm}^3$) (87, 89). Cette modalité est actuellement peu utilisée.

5.3.3.3.2 GM-CSF en nébulisation

L'administration du GM-CSF par voie inhalée permet de délivrer le médicament directement au niveau pulmonaire avec une moindre toxicité systémique, éventuellement d'espacer les prises, et, du fait du prix très élevé du GM-CSF, de diminuer le coût du traitement en comparaison avec la voie injectable sous-cutanée. La voie inhalée est d'ailleurs plus efficace que la voie par injection sous-cutanée (89).

Les premières études datent des années 2000 (90), mais entre 2019 et 2024, 5 études randomisées contre placebo ont permis de montrer l'efficacité du GM-CSF inhalé chez les patients atteints de aPAP (tableau 5) (91-95).

La méta-analyse la plus récente incluant 3 études randomisées utilisant le GM-CSF nébulisé a montré une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le score de St George (différence moyenne -8,09, 95 % CI -11,88– -4,3, $p<0,0001$), la distance au TM6 (différence moyenne 21,72 m, 95 % CI -2,76–46,19 m, $p=0,08$), la DLco (% de la théorique : différence moyenne 5,09 %, 95 % CI 2,05–8,13 %, $p=0,001$) et la DA-aO₂ (différence moyenne -4,36 mmHg, 95 % CI -7,19– -1,52 mmHg, $p=0,003$) (96). Par ailleurs, Campo *et al.* ont montré que l'administration de GM-CSF nébulisé initié dans la semaine qui suit la réalisation d'un WLL diminue très fortement (x7) le risque de rechute et la nécessité de recourir à un nouveau WLL (91).

Dans ces études, il n'a pas été retrouvé d'effet indésirable particulier. Malgré l'utilisation de GM-CSF, la numération leucocytaire sanguine n'a pas été modifiée. Aucun facteur prédictif d'efficacité du GM-CSF en aérosol n'a pu être mis en évidence (97).

Tableau 5 : Synthèse des études randomisées analysant le GM-CSF nébulisé contre placebo chez les patients atteints de aPAP.

Auteur, revue, année	GM-CSF	Posologie et durée	Après WLL	Nombre patients	Efficacité
Tazawa et al., N Engl J Med 2019	Sargramostim	125µg×2/jour 1 semaine/2 pendant 24 semaines	Non	63 – 33 GM-CSF 30 placebo	- CJP positif : Diminution significative de la DA-aO₂ : -4.50±9.03 mmHg vs. 0.17±10.50 mmHg ; P = 0.02. - Diminution densité pulmonaire sur TDM thoracique - Pas d'amélioration significative qualité de vie (CAT questionnaire), CVF, DLco, TM6
Tian et al., Orphanet J Rare Dis 2020	Margramostim	150µg×2/jour 1 semaine/2 pendant 3 mois puis 150µg×1/jour 1 semaine/2 pendant 3 mois soit 6 mois au total (suivi sur 24 mois)	Non	36 – 19 GM-CSF 17 placebo	- CJP négatif : DA-aO₂ : 7.31±8.81 mmHg vs. 1.8±11.21 mmHg, P = 0.146 (6 mois). - Amélioration significative qualité de vie (SGRQ) à 6 et 24 mois, CPT et DLco seulement à 24 mois - Pas d'efficacité sur TDM thoracique ni sur recours aux WLL de sauvetage
Trapnell et al., N Engl J Med 2020	Molgramostim	300µg×1/jour soit en continu, soit 1 semaine/2, pendant 24 semaines	Non	138 – 46 GM-CSF continu 45 GM-CSF intermittent 47 placebo	- CJP positif dans le bras « continu » : Diminution significative de la DA-aO₂ : -12.8 mmHg vs. -6.6 mmHg ; différence moyenne -6.2 mmHg ; P = 0.03. - Amélioration significative de tous les autres paramètres mesurés dans le bras « continu » : qualité de vie (SGRQ), DLco, diminution du recours au WLL de sauvetage, diminution de la densité pulmonaire sur TDM thoracique
Campo et al., Eur Respir J 2024	Sargramostim	250µg×1/jour 1 semaine/2 pendant 12 semaines puis après 4 semaines de « wash out », 250µg×1/jour J1 et J3 tous les 14 jours pendant 6 mois soit 10 mois au total	Oui (Initié dans les 7 jours suivant le WLL)	18 – 9 GM-CSF 9 placebo	- CJP positif : augmentation du temps médian jusqu'au WLL de sauvetage dans le bras GM-CSF comparé au placebo : 18 (IQR 6, 27) mois vs. 30 (30, 30) ; P < 0.0078. - Amélioration significative de la DA-aO₂, PaO₂ et DLco - Diminution non significative de la densité pulmonaire sur TDM thoracique et amélioration non significative de la qualité de vie (SF-36)
Trapnell, ERS Congress 2024	Molgramostim	300µg×1/jour en continu, pendant 48 semaines	Non	164 – 81 GM-CSF 83 placebo	- CJP positif : Augmentation significative de la DLCO à 24 semaines : différence moyenne +6.0 mm Hg ; P = 0.0007. - Amélioration significative de nombreux autres paramètres mesurés : qualité de vie (SGRQ), DLCO à 48 semaines, DA-aO₂, DSS, diminution du recours au WLL de sauvetage, diminution de la densité pulmonaire sur TDM thoracique, amélioration des capacités d'exercice sur tapis roulant.

CAT questionnaire : COPD assessment test questionnaire, CJP : critère de jugement principal, CPT : capacité pulmonaire totale, CVF : capacité vitale forcée, DA-aO₂ : différence alvéolo-artérielle en oxygène, DLco : diffusion du monoxyde de carbone, DSS : disease severity score, GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor, IQR : interquartile range, SGRQ : questionnaire respiratoire de St George, TDM : tomodensitométrie, TM6 : test de marche de 6 mn, WLL : grand lavage pulmonaire thérapeutique.

5.3.3.4 Rituximab

Les données comportent une seule étude interventionnelle avec un seul bras portant sur dix patients (98), une série rétrospective de 13 patients (99), et neuf cas cliniques, incluant uniquement des adultes atteints de aPAP. La plupart des patients avaient auparavant bénéficié d'un WLL ou d'un traitement par le GM-CSF.

Les patients ont pour la plupart reçu deux doses de rituximab de 1000 mg, administrées à 15 jours d'intervalle. Les résultats suggèrent que le rituximab pourrait réduire la DA-aO₂, de 15,59 mmHg, IC 95 % : [12,15, 19,03] mmHg, et améliorer la PaO₂ de 19,6 [8,39, 30,81] mmHg). Les résultats suggèrent un impact faible ou nul sur la DLco +16,8 % [-4,86 %, 38,46 %] de la valeur prédite, la CVF +2,7 % [-22,47 %, 27,87 %] le test de marche de 6 minutes +19 [-93,47, 131,47] mètres, et des résultats discordants sur les scores radiologiques. Aucun décès ou événement indésirable grave n'a été observé dans ces études. Une amélioration a été rapportée pour 7 des 9 cas cliniques.

Compte tenu d'une rémission spontanée observée chez 8 à 25 % des patients atteints de PAP, des biais de publication et des faibles effectifs des études, un effet thérapeutique ne peut donc pas être établi.

Bien que la sécurité du rituximab n'ait pas été évaluée de manière spécifique chez les patients atteints de aPAP, des données abondantes sont disponibles dans d'autres domaines pathologiques (100).

La physiopathologie de l'aPAP et les données disponibles peuvent donc justifier la prescription du rituximab en 3^e ligne de traitement (après échec de WLL et du GM-CSF nébulisé, cf. [figure 5](#)) et avis d'un centre de référence ou compétence pour les maladies rares pulmonaires.

5.3.3.5 Plasmaphérèses

Les données reposent uniquement sur 9 cas cliniques et compte tenu d'une rémission spontanée possible, un effet thérapeutique ne peut pas être établi (101-109).

Tous les cas étaient graves, sous oxygénothérapie, réfractaires aux différents traitements. Quatre patients se sont améliorés au niveau des symptômes (101-103, 105), de l'oxygénation, des résultats radiologiques ou de la fonction pulmonaire (101, 105).

Une réduction significative des titres d'anticorps anti-GM-CSF a été rapportée chez 5/9 patients (101-103, 107).

La physiopathologie de l'aPAP et les données disponibles peuvent donc justifier la prescription d'échange plasmatique après 4^e ligne de traitement (après échec de WLL, GM-CSF nébulisé et rituximab, cf. [figure 5](#)) et avis d'un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares pulmonaires.

5.3.3.6 Transplantation pulmonaire

L'indication d'une transplantation pulmonaire (TxP) peut être envisagée pour une aPAP, comme c'est le cas pour d'autres pathologies respiratoires chroniques parvenues au stade d'insuffisance respiratoire terminale irréversible en dépit d'un traitement médical optimal, et, en l'absence de contre-indications absolues à la TxP (110-112).

L'indication de TxP reste cependant extrêmement rare dans le cadre d'une aPAP. Elle peut concerner toutes les formes de PAP dont les aPAP. Très peu de données sont disponibles concernant les patients transplantés spécifiquement pour une PAP, avec exclusivement des cas cliniques (113, 114).

5.3.3.7 Traitements en cours d'évaluation

5.3.3.7.1 Statines

Chez les patients atteints de PAP, les macrophages alvéolaires présentent une augmentation marquée du contenu en cholestérol mais seulement une légère augmentation des phospholipides, et le surfactant pulmonaire présente une augmentation du rapport cholestérol/phospholipides. Le traitement par statine réduit les niveaux de cholestérol dans les macrophages alvéolaires *in vitro*. Chez les souris KO pour le récepteur du GM-CSF (*CSF2RB*^{-/-}), le traitement par statine réduit l'accumulation de cholestérol dans les macrophages alvéolaires et améliore la PAP, et le traitement *ex vivo* par statine augmente l'efflux de cholestérol des macrophages (115).

Quatre cas cliniques rapportent une amélioration clinique radiologique ou fonctionnelle sous statines (115-117). Une étude taiwanaise ne rapporte pas d'effet sur la survie chez les 15 patients traités par statines dans une cohorte de 276 patients atteints de PAP (118).

Une étude observationnelle chinoise prospective a inclus 47 patients atteints de PAP sans hypercholestérolémie qui ont reçu une statine par voie orale avec un suivi de 12 mois (119). Quarante patients ont achevé l'étude ; il n'y avait pas de différence significative sur la DA-aO₂ mais 26 (65 %) se sont améliorés, avec amélioration « de plus de 50 % du scanner de la DA-aO₂ ou de la DLco ». Les facteurs associés à la réponse étaient des niveaux plus élevés d'anticorps anti-GM-CSF et du taux sanguin initial de cholestérol total / cholestérol HDL. Aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude.

Malgré les limites méthodologiques de la dernière étude et le peu de données disponibles, le coût et le profil de tolérance bien connus des statines peut justifier leur prescription en addition ou à la suite des traitements discutés plus haut **après avis d'un centre spécialisé**.

5.3.3.7.2 Agonistes PPARgamma

La physiopathologie de la PAP implique le récepteur du GM-CSF et la voie PPARgamma et PU.1 que les agonistes de PPARgamma pourraient électivement activer. Un cas clinique et une étude *in vitro* ont décrit une amélioration sous pioglitazone (109, 120). Ces médicaments, bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché pour le diabète, ne sont actuellement pas distribués en France en raison d'un service médical rendu faible. L'intérêt de la pioglitazone dans le traitement de la aPAP fait actuellement l'objet d'une étude prospective (NCT03231033).

5.3.4 PAP secondaires

Le principal traitement des PAP secondaires est le traitement de la cause, quand cela est possible, à savoir maladie hématologique, inflammatoire ou infectieuse associée, ou encore la suppression de l'exposition aux poussières causales, ou de toute autre pathologie associée aux PAP secondaires (1, 2).

Les WLL ont été utilisés chez des patients atteints de PAP secondaires, surtout en cas de syndrome myélodysplasique associé, avec une efficacité moindre que chez les patients atteints de aPAP (121). Environ 30 % des patients s'amélioreraient.

Enfin, la transplantation pulmonaire est possible avec un cas clinique décrit dans la littérature (122).

5.3.5 PAP génétiques

Dans les PAP génétiques, plusieurs possibilités thérapeutiques existent selon la cause.

5.3.5.1 PAP par mutations de *CSF2RA* et *CSF2RB*

5.3.5.1.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétique

Quelques cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été rapportés dans cette indication. Deux patientes ont reçu ce traitement en France avec de bons résultats, dont une a été publiée (123).

5.3.5.1.2 Transplantation de macrophages pulmonaires matures

La transplantation directe de macrophages alvéolaires corrigés *ex vivo* ou dérivés de cellules souches pluripotentes induites s'est révélée prometteuse chez l'animal dans le traitement de la PAP héréditaire (124-126). Un essai clinique de phase I/II est actuellement en cours chez des patients aux Etats-Unis (NCT05761899).

5.3.5.1.3 Statines

Un enfant atteint de déficit en récepteur GM-CSF a été traité avec succès par atorvastatine (127).

5.3.5.2 PAP par mutations du gène *MARS1*

La supplémentation en méthionine par voie orale a montré son efficacité dans le traitement de la PAP par mutations du gène *MARS1* dans un essai thérapeutique publié en 2022 (128). Il s'agit d'administrer la méthionine toutes les 6 heures aux patients âgés de moins de 10 ans et toutes les 8 heures à partir de l'âge de 10 ans, à la dose initiale de 80 mg/kg/j qui doit être adaptée ensuite aux concentrations plasmatiques en méthionine avec des objectifs de 50 µM en concentrations résiduelle et de 500 µM au pic à 1 heure de la prise. La mise en place et le suivi de ce traitement nécessitent un avis en centre expert.

Les très rares situations de PAP génétiques (héréditaires) peuvent aussi relever d'une TxP. Le TxP concerne alors des enfants ou des patients jeunes. Ainsi, dans une série française très récemment publiée (129), 3 sujets jeunes (18, 21 et 33 ans respectivement) atteints de PAP (avec fibrose pulmonaire) d'origine génétique, liée à des mutations du gène de la méthionyl-ARNt synthétase (MARS) ont été transplantés avec succès, sans récurrence sous supplémentation en méthionine, tandis qu'un autre quatrième cas transplanté sans supplémentation a présenté une récurrence fatale de la PAP. Ces résultats suggèrent l'efficacité de la méthionine dans la correction de l'activité MARS défectueuse chez ces patients, et plaident pour ne pas exclure la faisabilité d'une TxP isolée chez les patients porteurs d'une mutation de *MARS*.

5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

5.4.1 Définition

L'éducation thérapeutique (ETP) est un processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

L'ETP est un processus qui ne peut se résumer à la délivrance d'une information, même de qualité. Il s'agit d'une démarche associant des entretiens individuels et des ateliers collectifs animés par une équipe pluridisciplinaire spécifiquement formée. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la PAP ou à tout autre moment de la maladie. Cette offre concerne aussi l'entourage.

Conformément aux recommandations de l'HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp), tout programme d'éducation thérapeutique doit prendre en compte deux dimensions :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins (décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé). Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient,
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation, compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

Une démarche éducative suit quatre étapes :

1. Élaborer le bilan éducatif : recueil des besoins et attentes du patient,
2. Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient,
3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique du patient collective et/ou individuelle,
4. Réaliser une évaluation individuelle.

5.4.2 Contenu de l'ETP

Il n'existe pas de programme d'ETP dédié aux patients atteints de PAP en France à l'heure actuelle. Pour l'acquisition des compétences ciblées par l'ETP dans le domaine de la PAP, les objectifs pédagogiques peuvent être :

- La connaissance de la maladie, des traitements, des signes d'aggravation de la maladie,
- Les gestes adaptés concernant les traitements inhalés, l'oxygénothérapie,
- La résolution des problèmes et les prises de décisions comme la mise en œuvre de plan d'action en cas d'aggravation clinique, l'utilisation du système de soins et le recours aux urgences,
- La sphère psycho-sociale : savoir gérer ses émotions, exprimer ses besoins, ses préférences et ses choix ; établir des relations d'aide, identifier des personnes ressources, renforcer l'estime de soi et le sentiment d'auto-efficacité,
Un ensemble de conseils d'accompagnement médico-social est colligé dans la brochure intitulée « Vivre avec une maladie rare en France. Aide et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/proches aidants) » actualisée en décembre 2024, et disponible sur Orphanet : https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf
- L'acquisition des comportements favorables à sa santé : éviter les expositions à risque, réussir un sevrage tabagique, avoir une diététique adaptée, maintenir une activité physique régulière, se faire vacciner,
- Le développement de stratégies d'adaptation concernant l'aggravation potentielle du handicap, l'oxygénothérapie de déambulation.

5.5 Recours aux associations de patients

Une association de patients atteints de PAP a été créée tout récemment en France en 2024, dédiée aux patients atteints de mutation du gène *MARS1* : « La vie en mars : enfants atteints de la pathologie de mutation du gène mars. ».

Ainsi, nous avons pu intégrer au groupe de relecture la présidente de cette association et un patient adulte atteint de aPAP, afin de préciser les besoins actuellement non couverts en France.

Après la confirmation du diagnostic, il est nécessaire pour le patient, d'avoir un médecin référent, facile à joindre et qui pourrait donner des informations utiles concernant cette maladie rare. En effet, il est très difficile de comprendre cette maladie du fait de la profusion des informations sur internet, informations dont la validité scientifique est parfois soumise à caution.

La création en 2024 d'une association de patients de parents d'enfants atteints de cette maladie est d'une importance majeure. Face à la maladie, le patient peut se sentir très vite isolé et la possibilité d'échanger avec d'autres patients ou des proches d'un malade est primordiale.

Dans le même ordre d'idée, il faudrait dès le diagnostic de la maladie, pouvoir proposer au patient une prise en charge psychologique afin de pouvoir l'accompagner en prenant en compte le fait que cette maladie bouleverse son quotidien, son travail, ses activités et qu'il faille apprendre à vivre avec sans vraiment savoir comment elle va évoluer. De même, il faut informer le patient quant aux démarches concernant sa prise en charge ALD ainsi que de celles qu'il aura à effectuer auprès de la MDPH.

6 Suivi

6.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi des patients atteints de PAP sont de :

- Dépister et traiter précocement les complications liées à la maladie ou au traitement durant la phase initiale ;
- Dépister et prendre en charge précocement et de façon adaptée les échecs du traitement et/ou les éventuelles rechutes ;
- Limiter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie ;
- Limiter, puis le cas échéant, dépister et traiter précocement les complications tardives liées à la maladie (insuffisance respiratoire chronique, risque infectieux, ...) ;
- Evaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et les corriger ;
- Evaluer le retentissement psychologique, familial et scolaire et/ou socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences négatives.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi des patients atteints de PAP est coordonné par un médecin hospitalier en lien avec le médecin traitant et un centre de référence et/ou de compétence.

Il peut impliquer, en fonction du tableau clinique, différents professionnels, en particulier :

- Médecins pneumologues ou pneumo-pédiatres hospitaliers (ainsi que les pneumologues libéraux) ;
- Autres spécialistes (hospitaliers ou libéraux) peuvent être amenés à intervenir, généralement à la demande des pneumologues ou pneumo-pédiatres : anesthésistes-réanimateurs et médecins intensivistes, gynécologues, obstétriciens, chirurgiens, cardiologues, radiologues, biologistes, etc. ;
- Médecin généraliste ;
- Professions paramédicales : infirmiers(ères), diététiciens(ennes), kinésithérapeutes, psychologues, pédopsychologues, pédopsychiatres, ... ;
- Assistants sociaux ;

- Médecin du travail ;
- Médecin scolaire le cas échéant.

6.3 Rythme, contenu des consultations, examens complémentaires

Des consultations et examens systématiques sont nécessaires dans le suivi des patients. En cas d'aggravation de la maladie, de complications ou d'effets indésirables liés aux traitements, des consultations auprès de médecins hospitaliers, libéraux et/ou du médecin traitant, peuvent être nécessaires ainsi que d'éventuels examens complémentaires.

6.3.1 aPAP et PAP secondaires

Parmi les complications évolutives, il est important de souligner le risque infectieux, l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique avec pour certains patients une évolution fibrosante pulmonaire ([chapitre 6.4](#)).

Ces complications évolutives imposent donc un suivi clinique, fonctionnel respiratoire, scanographique et endoscopique dont le rythme pourra être adapté selon les patients.

Au moins une consultation annuelle dans un centre de référence ou de compétence est recommandée.

En termes de rythme de surveillance, le suivi pneumologique pourra nécessiter un examen clinique, un TM6 et des EFR avec courbe débit-volume et mesure de la DLco initialement tous les 3-6 mois puis tous les 6-12 mois à distance du début de la maladie chez des patients stables.

Une imagerie thoracique par scanner thoracique haute résolution pourra être renouvelée selon la gravité du patient, éventuellement tous les 6-12 mois et a fortiori en cas de détérioration respiratoire.

Une endoscopie bronchique avec LBA pourra être réalisée pour documentation microbiologique et cytologie avec recherche de matériel PAS+ en cas de modification de l'imagerie afin de distinguer une complication évolutive d'une progression de la PAP.

Aussi, au cours des WLL, une enquête microbiologique systématique est préconisée (60).

Concernant les aPAP, le suivi du taux d'anticorps anti-GM-CSF n'est pas recommandé, sauf dans une perspective de recherche.

Concernant les PAP secondaires, le suivi de la pathologie ou de l'exposition responsable de la pathologie est au premier plan. En effet, le traitement de la maladie hématologique sous-jacente, de l'infection chronique, du déficit immunitaire ou l'arrêt de l'exposition aux toxiques doit normalement permettre l'amélioration voire la guérison des PAP secondaires.

6.3.2 PAP génétiques

Concernant les PAP par mutations des gènes *CSF2RA* et *CSF2RB*, le suivi repose sur une évaluation clinique régulière des symptômes et signes respiratoires, ainsi que sur le suivi des fonctions respiratoires et du test de marche voire de l'épreuve d'exercice cardiorespiratoire. Ce suivi permettra d'adapter le rythme des WLL qui doit rester le traitement de première intention. La surveillance scanographique doit être annuelle au moins pendant quelques années en raison du risque d'évolution fibrosante. En cas d'échappement aux WLL, ou de dépendance à des WLL rapprochés et/ou d'évolution fibrosante au scanner, la greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discutée en centre expert. A l'avenir, la transplantation de macrophages pulmonaires matures pourrait modifier le suivi et la prise en charge de cette forme de PAP.

Concernant les PAP par mutations de *MARS1*, le suivi doit être celui de la maladie et des dosages plasmatiques de méthionine sous traitement. Un premier bilan de suivi, similaire à celui réalisé au diagnostic, doit être réalisé 3 mois après le début de la supplémentation en méthionine, puis à 6 mois et ensuite une fois par an. Le rythme des dosages plasmatiques de méthionine dépend de l'âge du patient. En effet, chez les nourrissons, il est proposé de contrôler les dosages au minimum une fois par mois et en plus si nécessaire 5 à 7 jours après chaque modification de posologie (cf. objectifs définis en [5.3.5](#)). Chez l'enfant plus grand, un dosage tous les 3 mois et 5 jours après chaque modification de posologie sera proposé. Chez l'adulte, un dosage tous les 3 à 6 mois semble suffisant.

Concernant les autres formes génétiques de PAP, le suivi dépend de la cause et de l'atteinte présente au premier plan.

6.4 Pronostic et complications

L'évolution de la aPAP est variable avec trois profils évolutifs identifiés : une détérioration progressive, une stabilité ou une résolution spontanée (130). Cette amélioration spontanée pourrait concerner 8 % à 25 % des cas (3, 11, 59). Une résolution complète après arrêt d'exposition (poussière ou tabac) a été décrite (3, 59).

Dans une cohorte de 343 patients atteints de aPAP, le taux de survie constaté était de 78 % à 2 ans, 75 % à 5 ans et 68 % à 10 ans. Quatre-vingt pourcent des décès survenaient au cours de la première année suivant le diagnostic. La majorité des décès étaient liés à la progression vers une insuffisance respiratoire chronique (11).

6.4.1 Infections

La dysfonction du système immunitaire inné (macrophages et neutrophiles) induite par les anticorps anti-GM-CSF est un des mécanismes clés de la aPAP. Elle entraîne une susceptibilité aux infections opportunistes pulmonaires principalement mais aussi extra-respiratoires (2, 131, 132). Ces infections surviennent chez 5 à 13 % des patients et sont responsables de 20 % des décès.

Il faut savoir rechercher les complications infectieuses dès le diagnostic de PAP et pendant le suivi en cas de fièvre, de dégradation respiratoire inexpliquée ou d'anomalie radiologique (opacité excavée, apparition de condensation pulmonaire, etc.). (3, 11). La moitié des patients sont apyrétiques lors des épisodes infectieux (133).

Les principales infections associées aux PAP peuvent être secondaires à des germes communs tels que les streptocoques, *Haemophilus spp.*, ou les entérobactéries ; mais elles peuvent également être secondaires à des germes opportunistes tels que les mycobactéries, le *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Aspergillus spp.* ou le cryptocoque (11, 60, 133).

Les recherches infectieuses doivent être systématiques lors du LBA diagnostique et en cas de WLL (prélèvements séparés de chaque poumon dans ce cas). Dans la série française de patients atteints de aPAP diagnostiqués entre 2008 et 2018, *Nocardia spp.* était le principal germe retrouvé, chez 10 patients sur 104, dont la moitié au diagnostic de la aPAP (60). Des abcès cérébraux étaient également retrouvés chez la moitié des patients atteints de nocardioses.

6.4.2 Fibrose pulmonaire secondaire

Plusieurs études suggèrent une évolution fibrosante possible. Ainsi, dans une cohorte française de aPAP, 8 % des patients présentaient des signes légers (bronchiolectasies de traction) de fibrose sur le scanner thoracique au diagnostic, et, après une médiane de suivi de 3,6 ans, 26% des patients présentaient des signes de fibrose (58). Le risque était plus élevé en cas d'exposition aux poussières et était associé à un surrisque de mortalité.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Stéphane Jouneau, pneumologue, coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) de Rennes (service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, centre cardio-pneumologique, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes cedex 9).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe rédactionnel

- Pr Stéphane Jouneau, pneumologue, CHU Rennes
- Pr Raphaël Borie, pneumologue, Bichat, APHP
- Pr Lara Chalabreysse, histologiste, HCL, Lyon
- Pr Vincent Cottin, pneumologue, HCL, Lyon
- Dr Constance de Margerie, radiologue, St Louis, APHP
- Pr Alice Hadchouel-Duvergé, pneumo-pédiatre, Necker, APHP
- Pr Mathieu Lederlin, radiologue, CHU Rennes
- Dr Delphine Monnier, immunologiste, CHU Rennes
- Pr Nadia Nathan, pneumo-pédiatre, Trousseau, APHP
- Pr Martine Reynaud-Gaubert, pneumologue, APHM, Marseille
- Pr Yurdagül Uzunhan, pneumologue, Avicenne, APHP
- Dr Lidwine Wémeau-Stervinou, pneumologue, CHU Lille

Groupe multidisciplinaire de relecture

- Association « La vie en Mars - Enfants atteints de la pathologie du gène Mars », présidente : Mme Ewelina Lapeyre.
- Dr Fabien Bazire, médecin généraliste, Crac'h
- Dr Elodie Blanchard, pneumologue, CHU Bordeaux
- Pr Philippe Bonniaud, pneumologue, CHU Dijon
- Pr Pierre-Yves Brillet, radiologue, Avicenne, APHP
- Pr Jacques Cadranel, pneumologue, Tenon, APHP
- Pr Aurélie Cazes, anatomopathologiste, Bichat, APHP
- Pr Gibert Ferretti, radiologue, CHU Grenoble
- Dr Clément Fournier, pneumologue, CHU Lille
- Dr Olivia Freynet, Avicenne, APHP
- Dr Elsa Gachelin, pneumopédiatre, CHU la Réunion
- Dr Tiphaine Guy, pneumologue, CH de Vannes
- Pr Dominique Israel-Biet, HEGP, APHP
- Dr Caroline Kron Perisson, pneumopédiatre, CHU la Réunion
- Dr Adel Maamar, médecin intensiviste, CHU Rennes
- Pr Sylvain Marchand-Adam, pneumologue, CHU Tours
- Mme Claire Martineau, IDE de coordination maladies pulmonaires rares, CHU Rennes
- Dr Philippe Portran, anesthésiste-réanimateur, CHU Lyon
- Dr Grégoire Prévot, pneumologue, CHU Toulouse
- Mme Yasmina Salah, patiente
- Dr Rémi Schweizer, anesthésiste-réanimateur, CHU Lyon
- Dr Bérénice Soye, pneumologue libéral, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS « Protéinose alvéolaire pulmonaire » ont renseigné et signé une « déclaration publique d'intérêt » que le coordonnateur tient à disposition. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du malade sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux ou d'une structure hospitalière ayant une expérience et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée.

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centre de référence coordonnateur	Hospices Civils de Lyon (HCL) Hôpital Louis Pradel 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 72 11 66 00
Centres de référence constitutifs	Bobigny (AP-HP) Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 52 01
	Dijon Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 80 29 37 72
	Le Kremlin-Bicêtre (AP-HP) Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	Lille Institut Cœur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	Paris (AP-HP) Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	Hôpital Pitié-Salpêtrière (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Dr Maxime PATOUT	01 42 16 77 30
	Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
	Rennes Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	Tours Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
Centres de compétence	Angers CHU d'Angers 4 rue Larrey 49100 ANGERS	Pr Frédéric GAGANDOUX	02 41 35 36 95
	Besançon Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Mathilde DUPREZ	03 81 66 88 02
	Bordeaux Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Élodie BLANCHARD	05 57 65 64 89
	Caen Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	Fort-de-France Hôpital Pierre Zobda-Quitman Route de Chateauboeuf 97261 FORT-DE-FRANCE Cedex Martinique	Dr Moustapha AGOSSOU	05 96 55 23 62
	Grenoble Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUÉTANT	04 76 76 75 93
	Marseille Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46
	Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 61 26
	Nancy Hôpitaux de Brabois 5 rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Anne GUILLAUMOT	03 83 15 40 31
	Nantes CHU de Nantes Hôpital Laënnec Boulevard Jacques Monod 44093 NANTES Cedex 1	Dr Stéphanie DIROU	02 40 16 53 78
	Nice Hôpital Pasteur 30 avenue de la voie romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Sylvie LEROY	04 92 03 88 83

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centres de compétence	Paris (AP-HP) Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 34 61
	Hôpital Cochin 27 rue du faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS	Pr Clémence MARTIN	01 58 41 23 67
	Paris (hors AP-HP) Hôpital Paris Saint-Joseph 185, rue Raymond Losserand 75014 PARIS	Dr Jean-Marc NACCHACHE	01 44 12 75 82
	Pointe à Pitre CHU de la Guadeloupe BP 465 Route de Chauvel 97159 POINTE-A-PITRE Cedex Guadeloupe	Pr Chantal RAHERISON- SEMJEN	05 90 89 13 60
	Reims Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 37 71
	Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAÜN	02 32 88 82 47
	Strasbourg Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	Toulouse Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PRÉVOT	05 67 77 17 09

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies respiratoires rares pédiatriques

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge de l'enfant malade sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux ou d'une structure hospitalière ayant une expérience et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée.

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
Centre de référence coordonnateur	Paris (AP-HP) Hôpital Necker-Enfants Malades 149 Rue de Sèvres 75743 Paris	Pr Christophe DELACOURT	01 44 49 48 38
Centres de référence constitutifs	Bordeaux GH Pellegrin Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex	Pr Michaël FAYON	05 56 79 98 24
	Créteil Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 Avenue de Verdun 94010 Créteil Cedex	Pr Ralph EPAUD	01 45 17 54 60
	Marseille Hôpital de la Timone 264 Rue Saint-Pierre 13385 Marseille CEDEX 5	Pr Jean-Christophe DUBUS	04 91 38 68 07
	Lyon CHU de Lyon GH Est Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 Bron CEDEX	Pr Philippe REIX	04 72 12 94 37
	Paris (AP-HP) Hôpital Robert Debré 48 Boulevard Sérurier 75019 Paris	Pr Véronique HOUDOUIN	01 71 28 25 53
	Hôpital Armand Trousseau 26 Avenue du Docteur Netter 75012 Paris	Pr Nadia NATHAN	01 44 73 66 68
Centres de compétence	Amiens CHU Amiens 1 Rond Point Christian Cabrol 80090 AMIENS cedex 1	Dr Cinthia RAMES	03 22 08 76 80
	Angers CHU d'Angers Site Larrey 4 Rue Larrey 49100 Angers	Dr Françoise TROUSSIER	02 41 35 49 87
	Besançon Hôpital Jean Minjoz 3 Boulevard Fleming 25030 Besançon CEDEX	Dr Marie-Laure DALPHIN	03 81 21 81 35

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centres de compétence	Brest Hôpital Morvan 2 Avenue Foch 29200 Brest	Dr Pierrick CROS	02 98 22 36 59
	Caen Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	Dr Caroline Faucon	02 31 27 25 87
	Clermont-Ferrand Hôpital d'Estaing 1, Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	Dr Carole EGRON	04 73 75 00 18
	Dijon Hôpital d'Enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 Dijon Cedex	Dr Stéphanie PEREZ-MARTIN	03 80 28 14 35
	Grenoble Hôpital Couple Enfant Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 Grenoble Cedex 9	Dr Églantine HULLO	04 76 76 51 89
	Kremlin-Bicêtre Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Dr Tamazoust GUIDDIR	01 45 21 31 38
	La Réunion CHU site Sud (Saint Pierre) 97 Avenue François Mitterrand 97410 Saint Pierre Cedex	Dr Caroline PÉRISSON	02 62 35 91 61
	Lille Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille Cedex	Dr Caroline THUMERELLE	03 20 44 50 72
	Limoges Hôpital de la mère et de l'enfant 8 Avenue Dominique Larrey 87000 Limoges	Dr Céline MENETREY	05 55 05 89 51
	Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	Dr Marie-Catherine RENOUX	04 67 33 09 59
	Nancy Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex	Dr Cyril SCHWEITZER	03 83 15 48 70
	Nantes Hôpital Mère-Enfant 7 Quai Moncousu 44093 Nantes Cedex	Dr Myriam BENHAMIDA	02 40 08 34 80
	Nice CHU LENVAL 57 Avenue de la Californie 6002 Nice Cedex 03	Dr Lisa GIOVANNINI-CHAMI	04 92 03 08 41

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
Centres de compétence	Poitiers CHU de Poitiers - La Milettrie 2 Rue de la Milettrie 86000 Poitiers	Dr Diana POTOP	05 49 44 42 44
	Reims American Memorial Hospital CHU de Reims 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims Cedex	Dr Katia BESSACI KABOUYA	03 26 78 93 84
	Rennes Hôpital Sud 16 Boulevard de Bulgarie 35203 Rennes Cedex 2	Dr Clémentine VIGIER	02 99 26 67 45
	Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 Rue de Germont 76031 Rouen Cedex	Pr Christophe MARGUET	02 32 88 82 16
	Strasbourg Hôpital de Hautepierre 1 Avenue Molière 67200 Strasbourg	Dr Laurence WEISS	03 88 12 83 31
	Toulouse CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034 31059 Toulouse Cedex 9	Dr Léa RODITIS	05 34 55 85 84
	Tours Hôpital de Clocheville 49 Boulevard Béranger 37044 Tours Cedex 9	Dr Isabelle GIBERTINI- GUENAUULT	02 47 47 47 55

Annexe 4. Laboratoire de référence pour le dosage des anticorps anti-GM-CSF sériques

Actuellement seul le laboratoire d'Immunologie du CHU de Rennes réalise en France le dosage des anticorps anti-GM-CSF sériques en routine. Il est labellisé Laboratoire de Biologie Médicale de Référence (LBMR) de la Protéinoase Alvéolaire.

Le dosage est réalisé sur sérum au diagnostic. La méthode utilisée est une technique fonctionnelle qui mesure la capacité du sérum à inhiber la croissance d'une lignée cellulaire dépendante du GM-CSF.

Le résultat est exprimé en titre de dilution de sérum capable d'inhiber 50% de la prolifération des cellules. Plus le titre de dilution est élevé, plus l'activité de l'anticorps est élevée.

Il n'y a pas de lien direct établi entre le taux d'anticorps et la sévérité de l'atteinte clinique, même s'il a été confirmé le caractère pathogène de ces anticorps anti-GM-CSF, notamment sur un modèle simiesque (134). Le dosage répété systématique du taux d'anticorps n'a pas prouvé son intérêt pour le suivi d'un patient.

Le dosage peut être répété pour suivre des variations de niveau d'anticorps sous traitement, par plasmaphérèse notamment, ou dans le cadre de protocole de recherche.

Le dosage des anticorps anti-GM-CSF sur liquide de lavage broncho-alvéolaire n'est pas réalisé en routine.

Les modalités pratiques de réalisation de ce dosage sont disponibles sur le répertoire des analyses du laboratoire du CHU de Rennes :

[Lien vers dosage des anticorps anti-GM-CSF sériques CHU de Rennes](#)

Le prélèvement sanguin est à réaliser sur un tube sec. Le sérum décanté ou le tube sec sont à transmettre au laboratoire dans les 3 jours entre 2-8°C. Au-delà, le sérum doit être congelé et transporté congelé.

Le délai de rendu de résultat est de 2 à 4 semaines.

L'analyse n'est pas prise en charge par la CPAM et peut donner lieu à une facturation de 81€ en fonction du circuit de prescription.

Contact laboratoire :

Dr Delphine Monnier
Service d'Immunologie
CHU Rennes - Pôle Biologie
2 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES
Tél secrétariat : 02 99 28 90 57

Références bibliographiques

1. Jouneau S, Menard C, Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2020;25(8):816-26.
2. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griesse M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):16.
3. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):752-62.
4. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):129.
5. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med*. 2010;61:105-19.
6. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev*. 2011;20(120):98-107.
7. Jouneau S, Uzunhan Y. La lipoprotéinose alvéolaire en 2008. *Rev Mal Respir*. 2008;25:114-20.
8. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(12):5592-6.
9. Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, Yoshida M, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity*. 2001;15(4):557-67.
10. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, Abraham S, Trapnell BC, Kavuru MS, et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(5):L1132-6.
11. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):215-35.
12. Enaud L, Hadchouel A, Coulomb A, Berteloot L, Lacaille F, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in children on La Reunion Island: a new inherited disorder? *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:85.
13. Hadchouel A, Drummond D, Abou Taam R, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).
14. van Meel E, Wegner DJ, Cliften P, Willing MC, White FV, Kornfeld S, et al. Rare recessive loss-of-function methionyl-tRNA synthetase mutations presenting as a multi-organ phenotype. *BMC Med Genet*. 2013;14:106.
15. Sun Y, Hu G, Luo J, Fang D, Yu Y, Wang X, et al. Mutations in methionyl-tRNA synthetase gene in a Chinese family with interstitial lung and liver disease, postnatal growth failure and anemia. *J Hum Genet*. 2017;62(6):647-51.
16. Rips J, Meyer-Schuman R, Breuer O, Tsabari R, Shaag A, Revel-Vilk S, et al. MARS variant associated with both recessive interstitial lung and liver disease and dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Med Genet*. 2018;61(10):616-20.
17. Abuduxikuer K, Feng JY, Lu Y, Xie XB, Chen L, Wang JS. Novel methionyl-tRNA synthetase gene variants/phenotypes in interstitial lung and liver disease: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2018;24(36):4208-16.
18. Alzaid M, Alshamrani A, Al Harbi AS, Alenzi A, Mohamed S. Methionyl-tRNA synthetase novel mutation causes pulmonary alveolar proteinosis. *Saudi Med J*. 2019;40(2):195-8.
19. Lenz D, Stahl M, Seidl E, Schondorf D, Brennenstuhl H, Gesenhues F, et al. Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic MARS1 variants. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):3057-66.
20. Valimahamed-Mitha S, Berteloot L, Ducoin H, Ottolenghi C, de Lonlay P, de Blic J. Lung involvement in children with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):257-63.
21. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1292-304.
22. Auger J, Bonnet C, Valduga M, Philippe C, Bertolo-Houriez E, Beri-Dexheimer M, et al. De novo complex X chromosome rearrangement unmasking maternally inherited CSF2RA deletion in a girl with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2594-9.
23. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-21.
24. Grunebaum E, Cutz E, Roifman CM. Pulmonary alveolar proteinosis in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1588-93.
25. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*. 2018;102(3):480-6.
26. Neehus AL, Carey B, Landekic M, Panikulam P, Deutsch G, Ogishi M, et al. Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease. *Cell*. 2024;187(2):390-408 e23.

27. Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, Lenormand JP, Meunier C, Letheulle J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir.* 2014;31(10):975-91.
28. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):788-94.
29. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J.* 2011;37(2):465-8.
30. Ohnishi T, Yamada G, Shijubo N, Takagi-Takahashi Y, Itoh T, Takahashi H, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern Med.* 2003;42(2):187-90.
31. Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):710-3.
32. Zhang D, Tian X, Feng R, Guo X, Wang P, Situ Y, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):15.
33. Griesse M, Zarbock R, Costabel U, Hildebrandt J, Theegarten D, Albert M, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med.* 2015;15:87.
34. Humble S, Allan Tucker J, Boudreaux C, King JA, Snell K. Titanium particles identified by energy-dispersive X-ray microanalysis within the lungs of a painter at autopsy. *Ultrastruct Pathol.* 2003;27(2):127-9.
35. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lom S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):312-5.
36. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest.* 1995;108(1):277-80.
37. Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):458-64.
38. Rubin E, Weisbrod GL, Sanders DE. Pulmonary alveolar proteinosis: relationship to silicosis and pulmonary infection. *Radiology.* 1980;135(1):35-41.
39. Owens MW, Kinasevitz GT, Gonzalez E. Sandblaster's lung with mycobacterial infection. *Am J Med Sci.* 1988;295(6):554-7.
40. Esteban Palacio J, Champeaux A. Silicoproteinosis masquerading as community-acquired pneumonia. *J Am Board Fam Pract.* 2000;13(5):376-8.
41. McDonald JW, Alvarez F, Keller CA. Pulmonary alveolar proteinosis in association with household exposure to fibrous insulation material. *Chest.* 2000;117(6):1813-7.
42. McCunney RJ, Godefroi R. Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust: a case report. *J Occup Med.* 1989;31(3):233-7.
43. Haworth JC, Hoogstraten J, Taylor H. Thymic aplasia. *Arch Dis Child.* 1967;42(221):40-54.
44. Yousem SA. Alveolar lipoproteinosis in lung allograft recipients. *Hum Pathol.* 1997;28(12):1383-6.
45. Kawana S, Miyoshi K, Tanaka S, Sugimoto S, Shimizu D, Matsubara K, et al. Pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation: Two case reports and literature review. *Respirol Case Rep.* 2023;11(6):e01160.
46. Chevereau-Choquet M, Marchand-Adam S, Mankikian J, Bergemer-Fouquet AM, Eymieux S, Flament T. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a transplant patient. *Rev Mal Respir.* 2022;39(9):795-800.
47. Marchasson L, Dutilh J, Jouneau S, Bironneau V. Sirolimus-Induced Pulmonary Alveolar Proteinosis in the Context of Hematopoietic Stem Cells Transplant Rejection: A Case Report. *Transplant Proc.* 2022;54(1):180-4.
48. Salvator H, Tcherakian C, Maillard N, Milin S, Bergeron A, Bondeelle L, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Adults: A French Societe Francophone de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire Survey. *Chest.* 2021;160(5):1783-8.
49. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1986;80(6):1187-90.
50. Israel RH, Magnussen CR. Are AIDS patients at risk for pulmonary alveolar proteinosis? *Chest.* 1989;96(3):641-2.
51. Philippot Q, Cazes A, Borie R, Debray MP, Danel C, Hurtado Nedelec M, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation: a single-centre series. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
52. Divithotawela C, Apte SH, Tan ME, De Silva TA, Chambers DC. Pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation. *Respirol Case Rep.* 2020;8(5):e00566.
53. Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology.* 2006;11 Suppl:S55-60.
54. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16(3):184-96.
55. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(5):369-78.
56. Cottin V, Bonniaud P, Cadranet J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of IPF - 2021 update, full version. *Rev Mal Respir.* 2022;39(7):e35-e106.
57. Bonella F, Bauer PC, Griesse M, Ohshima S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011;105(12):1908-16.
58. Guirriec Y, Luque-Paz D, Bernard G, Mabo A, Kerjouan M, Ménard C, et al. Pulmonary fibrosis in patients with auto-immune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. *Eur Respir J Open Res.* 2024.

59. Briens E, Delaval P, Mairesse MP, Valeyre D, Wallaert B, Lazor R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir.* 2002;19(2 Pt1):166-82.
60. Mabo A, Borie R, Wemeau-Stervinou L, Uzunhan Y, Gomez E, Prevot G, et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. *Thorax.* 2023;79(1):68-74.
61. Smith JD, Millen JE, Safar P, Robin ED. Intrathoracic pressure, pulmonary vascular pressures and gas exchange during pulmonary lavage. *Anesthesiology.* 1970;33(4):401-5.
62. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000;55(1):67-77.
63. Campo I, Luisetti M, Griesse M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters JC, et al. A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest.* 2016;150(1):251-3.
64. Gay P, Wallaert B, Nowak S, Yserbyt J, Anevclavis S, Hermant C, et al. Efficacy of Whole-Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multicenter International Study of GELF. *Respiration.* 2017;93(3):198-206.
65. Briens E, Delaval P, Mairesse MP, Valeyre D, Wallaert B, Lazor R, et al. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev Mal Respir.* 2002;19(2 Pt1):166-82.
66. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009;136(6):1678-81.
67. McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, Dupin C, Alfaro T, Fally M, et al. European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Eur Respir J.* 2024.
68. Altose MD, Hicks RE, Edwards MW, Jr. Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg.* 1976;111(10):1149-53.
69. Cai HR, Cui SY, Jin L, Huang YZ, Cao B, Wang ZY, et al. [Pulmonary alveolar proteinosis treated with whole-lung lavage utilizing extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2005;28(4):242-4.
70. Centella T, Oliva E, Andrade IG, Epeldegui A. The use of a membrane oxygenator with extracorporeal circulation in bronchoalveolar lavage for alveolar proteinosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(5):447-9.
71. Hasan N, Bagga S, Monteagudo J, Hirose H, Cavarocchi NC, Hehn BT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: salvage of the drowned lungs. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2013;20(1):41-4.
72. Kim KH, Kim JH, Kim YW. Use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis associated with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(5):1050-1.
73. Sihoe AD, Ng VM, Liu RW, Cheng LC. Pulmonary alveolar proteinosis in extremis: the case for aggressive whole lung lavage with extracorporeal membrane oxygenation support. *Heart Lung Circ.* 2008;17(1):69-72.
74. Sivitanidis E, Tosson R, Wiebalck A, Laczkovics A. Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(3):370-2.
75. Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest.* 1993;103(5):1409-12.
76. Perez At, Rogers RM. Enhanced alveolar clearance with chest percussion therapy and positional changes during whole-lung lavage for alveolar proteinosis. *Chest.* 2004;125(6):2351-6.
77. Bonella F, Bauer PC, Griesse M, Wessendorf TE, Guzman J, Costabel U. Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1468-74.
78. Brach BB, Harrell JH, Moser KM. Alveolar proteinosis. Lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. *Chest.* 1976;69(2):224-7.
79. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest.* 2002;122(4):1480-5.
80. Reiter K, Schoen C, Griesse M, Nicolai T. Whole-lung lavage in infants and children with pulmonary alveolar proteinosis. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(12):1118-23.
81. Campo I, Luisetti M, Griesse M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):115.
82. Larson RK, Gordinier R. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Report of Six Cases, Review of the Literature, and Formulation of a New Theory. *Ann Intern Med.* 1965;62:292-312.
83. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2004;23(4):526-31.
84. Kaenmuang P, Navasakulpong A. Efficacy of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a 20-year experience at a reference center in Thailand. *J Thorac Dis.* 2021;13(6):3539-48.
85. Smith BB, Torres NE, Hyder JA, Barbara DW, Gillespie SM, Wylam ME, et al. Whole-lung Lavage and Pulmonary Alveolar Proteinosis: Review of Clinical and Patient-centered Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(9):2453-61.
86. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1143-8.

87. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):524-31.
88. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130(1):227-37.
89. Khan A, Agarwal R, Aggarwal AN. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2012;141(5):1273-83.
90. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2006;27(3):585-93.
91. Campo I, Carey BC, Paracchini E, Kadija Z, De Silvestri A, Rodi G, et al. Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients. *Eur Respir J*. 2024;63(1).
92. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381(10):923-32.
93. Tian X, Yang Y, Chen L, Sui X, Xu W, Li X, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis - a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):174.
94. Trapnell B, Yoshikazu I, Bonella F, Wang T, McCarthy C, Robinson B, et al. Inhaled Molgramostim Improves Pulmonary Gas Exchange and Respiratory Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (aPAP): Results from Phase 3 IMPALA-2 Clinical Trial. *European Respiratory Society; Vienna2024*.
95. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1635-44.
96. Munsif M, Sweeney D, Leong TL, Stirling RG. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170).
97. Tazawa R, Nakata K. [autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and GM-CSF inhalation therapy]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2011;138(2):64-7.
98. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1361-7.
99. Soye B, Borie R, Menard C, Cadranet J, Chavez L, Cottin V, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res*. 2018;19(1):74.
100. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356.
101. Griesse M, Panagiotou P, Manali ED, Stahl M, Schwerk N, Costa V, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in children. *ERJ Open Res*. 2022;8(1).
102. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2002;105(3):342-50.
103. Garber B, Albores J, Wang T, Neville TH. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis. *Lung*. 2015;193(2):209-11.
104. Jezequel A, Kerjouan M, Lederlin M, Laine-Caroff C, Camus C, Delaval P, et al. Plasmapheresis failure in the treatment of auto-immune pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir*. 2017;34(3):240-3.
105. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1036; author reply -7.
106. Keske A, Destrampe EM, Barksdale B, Rose WN. Pulmonary Alveolar Proteinosis Refractory to Plasmapheresis and Rituximab despite GM-CSF Antibody Reduction. *Case Reports Immunol*. 2022;2022:2104270.
107. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1220-2.
108. Yu H, Sun X, Wang Y, Xu Z, Huang H. Whole lung lavage combined with Granulocyte-macrophage colony stimulating factor inhalation for an adult case of refractory pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:87.
109. Vis DC, Kelly MM, De Heuvel E, MacEachern PR. Reduction in Alveolar Macrophage Size in Refractory Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis After Treatment With Pioglitazone. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020;27(3):219-22.
110. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-79.
111. Le Pavec J, Pison C, Hirschi S, Bunel V, Mordant P, Brugiere O, et al. Updated indications and contraindications in 2022 for lung transplantation in France. *Rev Mal Respir*. 2022;39(10):855-72.
112. Le Pavec J, Pison C, Hirschi S, Bunel V, Mordant P, Brugiere O, et al. 2022 Update of indications and contraindications for lung transplantation in France. *Respir Med Res*. 2023;83:100981.
113. Wang YB, Li FK, Ding ZD, Zhao K, Fang ZM, Feng M, et al. [Lung transplantation for pulmonary alveolar proteinosis: a case report and literature review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2022;45(7):667-70.

114. Liang J, Chen Y, Zheng M, Ye S, Liu F, Chen J, et al. Single lung transplantation for idiopathic pulmonary alveolar proteinosis with intraoperative veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support. *Transpl Immunol.* 2022;74:101627.
115. McCarthy C, Lee E, Bridges JP, Sallèse A, Suzuki T, Woods JC, et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):3127.
116. Shi S, Wang R, Chen L, Li Y, Zhang Y, Xin X, et al. Long-term follow-up and successful treatment of pulmonary alveolar proteinosis without hypercholesterolemia with statin therapy: a case report. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211010046.
117. Takano T, Takeda K, Nakamura S, Akiyama G, Ando N, Komori M. A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with severe respiratory failure treated with segmental lung lavage and oral statin therapy. *Respir Med Case Rep.* 2022;38:101684.
118. Chuang CH, Cheng CH, Tsai YC, Tsai MJ, Sheu CC, Chong IW. Pulmonary alveolar proteinosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2023.
119. Shi S, Gui X, Ding J, Yang S, Xin X, Xu K, et al. Assessment of Statin Treatment for Pulmonary Alveolar Proteinosis without Hypercholesterolemia: A 12-Month Prospective, Longitudinal, and Observational Study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:1589660.
120. Dupin C, Hurtado M, Cazes A, Taille C, Debray MP, Guenée C, et al. Pioglitazone in pulmonary alveolar proteinosis: promising first clinical experience. *Respir Med Res.* 2020;78:100756.
121. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):37.
122. Lawi D, Dubruc E, Gonzalez M, Aubert JD, Soccal PM, Janssens JP. Secondary pulmonary alveolar proteinosis treated by lung transplant: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101108.
123. Fremont ML, Hadchouel A, Schweitzer C, Berteloot L, Bruneau J, Bonnet C, et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. *Thorax.* 2018;73(6):590-2.
124. Huang X, Cao M, Xiao Y. Alveolar macrophages in pulmonary alveolar proteinosis: origin, function, and therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1195988.
125. Borie R, Danel C, Laine C, Kannengiesser C, Crestani B. Treatment of alveolar proteinosis by intrapulmonary transplantation of macrophages. *Med Sci (Paris).* 2015;31(3):241-4.
126. Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, Lachmann N, Chalk C, Sallèse A, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature.* 2014;514(7523):450-4.
127. Nayir Buyuksahin H, Yalcin E, Ozdemir A, Haliloglu M, Orhan D, Griese M, et al. Successful atorvastatin treatment of pulmonary alveolar proteinosis in a child with GM-CSF receptor deficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(6):1777-80.
128. Hadchouel A, Drummond D, Pontoizeau C, Aoust L, Hurtado Nedelec MM, El Benna J, et al. Methionine supplementation for multi-organ dysfunction in MetRS-related pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2022;59(4).
129. Roy C, Allou N, Coulomb A, Grenet D, Borie R, Zuber B, et al. Successful lung transplantation in genetic methionyl-tRNA synthetase-related alveolar proteinosis/lung fibrosis without recurrence under methionine supplementation: Medium-term outcome in 4 cases. *Am J Transplant.* 2024;24(7):1317-22.
130. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2527-39.
131. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2010;135(2):223-35.
132. Kerdiles T, Lejeune S, Portais A, Bourgeois G, Lefevre B, Charmillon A, et al. Nocardia Infection in Patients With Anti-Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies: A Prospective Multicenter French Study. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(6):ofae269.
133. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect.* 2012;65(2):173-9.
134. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009;361(27):2679-81.

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES

Juillet 2025 - RespiFil édition - CC BY-NC-ND