



HAL
open science

La protéinose alvéolaire pulmonaire

Stéphane Jouneau, Mallorie Kerjouan, Eric Briens, Paul Lenormand,
Catherine Meunier, Julien Letheulle, Dan Chiforeanu, Catherine Lainé-Caroff,
Benoît Desrues, Philippe Delaval

► **To cite this version:**

Stéphane Jouneau, Mallorie Kerjouan, Eric Briens, Paul Lenormand, Catherine Meunier, et al..
La protéinose alvéolaire pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014, 31 (10), pp.975-991.
10.1016/j.rmr.2014.08.009 . hal-01085907

HAL Id: hal-01085907

<https://univ-rennes.hal.science/hal-01085907>

Submitted on 21 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

RMR 140115-R1

Mise au point

La protéinose alvéolaire pulmonaire.

Stéphane Jouneau^{1,2}, Mallorie Kerjouan^{1,3}, Eric Briens⁴, Jean-Paul Lenormand⁵, Catherine Meunier⁶, Julien Letheulle^{3,7}, Dan Chiforeanu⁸, Catherine Lainé-Caroff⁹,
Benoît Desrues^{1,3}, et Philippe Delaval^{1,2},

¹Service de pneumologie, centre de compétences des maladies pulmonaires rares de Bretagne, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

²IRSET UMR 1085, université de Rennes 1, Rennes, France.

³Université de Rennes 1, Rennes, France.

⁴Service de pneumologie, hôpital Yves Le Foll, Saint Briec, France.

⁵Service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

⁶Service d'imagerie thoracique, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

⁷Service de réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

⁸Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

⁹Service d'immunologie, thérapie cellulaire et hématopoïèse, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

Auteur correspondant :

Stéphane Jouneau

Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex,
France

Téléphone : +33.(0)2.99.28.24.78 – Télécopie : +33.(0)2.99.28.24.80

Adresse électronique : stephane.jouneau@chu-rennes.fr

Conflits d'intérêts des auteurs : aucun.

Résumé (200 mots)

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation alvéolaire de composants du surfactant qui gênent les échanges gazeux. Les PAP sont séparées en 3 groupes : 1) les PAP auto-immunes caractérisées par la présence d'anticorps sériques anti-GM-CSF qui sont les plus fréquentes ; 2) les PAP secondaires à une maladie sous-jacente, le plus souvent hématologique, mais aussi à l'inhalation de toxiques et à des infections ; enfin, 3) les PAP d'origine génétique. Le diagnostic de PAP est évoqué sur le scanner thoracique avec une pneumopathie infiltrante diffuse ayant un aspect classique de « crazy paving », puis confirmé par l'aspect laiteux du LBA, et la présence de matériel lipoprotéinacé PAS positif. La confirmation du diagnostic de PAP par biopsie pulmonaire chirurgicale est désormais rarement nécessaire. La positivité des anticorps sériques anti-GM-CSF, signe le caractère auto-immun de la maladie. Le traitement de référence des PAP auto-immunes est le « grand lavage pulmonaire thérapeutique ». En cas de maladie réfractaire, d'autres traitements sont disponibles, tels que le GM-CSF en injection sous-cutanée ou en aérosol et le rituximab. L'évolution de la maladie est imprévisible. La survie actuarielle à 5 ans est de 95%. Les principales complications sont infectieuses.

Mots-clés : Protéinose alvéolaire pulmonaire, grand lavage pulmonaire, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, rituximab, surfactant.

Pulmonary alveolar proteinosis

Abstract (193 words)

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disease characterized by alveolar accumulation of surfactant components which alters oxygenation. PAP classification includes: 1) auto-immune PAP defined by the presence of plasma autoantibodies anti-GM-CSF, the most frequent form (90% of all PAP); 2) secondary PAP, mainly secondary to hematological diseases, followed by toxic inhalation and infections; and 3) genetic PAP affecting almost exclusively the children. PAP diagnosis is suspected on chest CT-scan demonstrating interstitial lung disease with a crazy-paving aspect; and confirmed with the bronchoalveolar lavage which has a milky appearance and contains Periodic Acid Schiff (PAS)-positive proteinaceous alveolar deposits. The use of surgical lung biopsy to confirm PAP is less frequent nowadays. In this context, positivity of auto-antibodies anti-GM-CSF affirms the auto-immune etiology of the PAP. Concerning therapeutic management, the whole lung lavage is the gold standard. In refractory PAP, new treatments are available such as subcutaneous or inhaled GM-CSF supplementation, or rituximab infusions. The evolution is unpredictable. Spontaneous improvement or even cure can occur. The 5-year actuarial survival is 95%. The most frequent complications are infections, including common pathogens (*Streptococcus*, *Haemophilus*, and *Enterobacteria*) or opportunistic pathogens: mycobacteria, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Aspergillus* or *Cryptococcus*.

Key-words: Pulmonary alveolar proteinosis, whole lung lavage, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, rituximab, surfactant.

1. Introduction

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) a été décrite pour la première fois par Rosen et Castleman en 1958 [1]. Elle a également porté plusieurs autres noms : protéinose alvéolaire, lipoprotéinose alvéolaire, phospholipoprotéinose alvéolaire, lipidose pulmonaire. La PAP est une maladie rare caractérisée par une accumulation des protéines et des lipides du surfactant dans les alvéoles pulmonaires, le plus souvent par un défaut de clairance du surfactant par les macrophages alvéolaires [2]. Cette accumulation de matériel éosinophile PAS (periodic acid Schiff) positif gêne les échanges gazeux. Classiquement, la PAP est révélée par une dyspnée d'effort progressivement croissante contrastant avec un examen clinique pauvre dans le cadre d'un bilan de pneumopathie infiltrante diffuse (PID). Le diagnostic repose sur le scanner thoracique et le lavage bronchoalvéolaire (LBA), la biopsie pulmonaire chirurgicale n'est désormais que rarement réalisée. L'évolution de la PAP est variable, allant de la résolution spontanée au décès par insuffisance respiratoire ou infection pulmonaire. Ces dernières années des progrès ont été réalisés dans la classification, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique de la PAP, notamment en cas d'échec des grands lavages pulmonaires thérapeutiques (GLPT).

2. Classification des PAP

Les PAP sont classées en 3 groupes :

- Les PAP auto-immunes : caractérisées par la présence d'anticorps anti-GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) sériques, elles représentent 90% de l'ensemble des PAP ;
- Les PAP secondaires, associées à des :
 - Maladies hématologiques,
 - Inhalations de toxiques,

- Infections ;
- Les PAP d'origine génétique, qui regroupent les :
 - Désordres de production du surfactant : Avec mutation des gènes de la protéine B du surfactant (SFTPB), de la protéine C du surfactant (SFTPC), ATP-binding cassette 3 (ABCA3) et NK2 homeobox 1 (NKX2-1).
 - Mutations du récepteur du GM-CSF,
 - Intolérances protéiques lysinuriques,
 - Autres mutations : GATA2 et complexe télomérase.

Les PAP auto-immunes représentant la vaste majorité des PAP, cette mise au point sera principalement centrée sur celles-ci.

3. Les PAP auto-immunes

Les PAP auto-immunes (anciennement appelées « PAP idiopathiques », « PAP primitives » ou « PAP acquises ») sont caractérisées par la présence d'anticorps anti-GM-CSF sériques et représentent 90% de l'ensemble des PAP.

3.1. Epidémiologie

La PAP est une maladie rare et sa prévalence varie en fonction des pays, elle serait de l'ordre de 4 à 40 cas par million d'habitants et l'incidence de 0,2 par million d'habitants par an [3]. Il existe une prédominance masculine de la PAP auto-immune avec un sex ratio > 2 [2-10]. L'âge moyen lors du diagnostic est de 49 ± 9 ans dans la série française [2], correspondant aux données de la littérature. Le tabac est un facteur de risque suspecté et 60% des patients sont fumeurs [6,10]. L'exposition aux poussières et aux vapeurs est incriminée dans la genèse des PAP secondaires (cf ci-dessous, PAP secondaires à l'inhalation de toxiques), néanmoins

on retrouve cette exposition chez de nombreux patients atteints de PAP auto-immune : 26% dans la série japonaise d'Inoue et 54% dans la série allemande de Bonella [6,11].

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Le surfactant

Le surfactant est un mélange de protéines et de lipides (principalement de phosphatidylcholine) synthétisé et sécrété par les pneumocytes de type II [12]. Les quatre principales protéines du surfactant sont SP-A, -B, -C et -D, codées par les gènes SFTPA, B, C et D. Les lipides du surfactant sont stockés sous formes de corps lamellaires intracytoplasmiques. 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 [12]. 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 [3].

3.2.2. Le GM-CSF

Le GM-CSF, facteur de croissance de la lignée granuleuse et monocyttaire, joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la PAP auto-immune [13]. En 1994, en analysant des souris knockout pour le GM-CSF (GM-CSF $-/-$), Stanley et coll. ont eu la surprise de ne trouver que peu d'effet au niveau hématologique mais des effets majeurs au niveau pulmonaire avec des alvéoles remplies de matériel éosinophile PAS positif, de corps lamellaires et de macrophages alvéolaires spumeux correspondant à une accumulation du surfactant [14]. Ces souris présentaient en plus des signes d'infection infraclinique, aussi bien

bactérienne que fongique. Ces éléments permettaient de rapprocher ces constatations de la PAP décrite chez l'homme. Les auteurs concluaient donc au rôle probablement majeur du GM-CSF dans la physiopathologie de la PAP et suggéraient déjà un rôle thérapeutique potentiel dans la PAP. Shibata et coll. ont montré que les macrophages alvéolaires de ces souris GM-CSF $-/-$ présentaient également un déficit en PU.1, facteur de transcription qui permet la différenciation des macrophages alvéolaires et qui est activé par le GM-CSF [15]. En rétablissant un niveau normal de PU.1 par transfection virale de ces macrophages alvéolaires GM-CSF $-/-$, ils restauraient leur fonction d'adhérence, leur capacité de phagocytose, notamment en restaurant les récepteurs *toll-like* (TLRs), et leur capacité de dégradation du surfactant. Bonfield et coll. ont montré que les macrophages alvéolaires des patients atteints de PAP auto-immunes présentaient les mêmes défauts (diminution de PU.1, des capacités d'adhérence et de phagocytose) et qu'en traitant *in vitro* ces macrophages par du GM-CSF on restaurait PU.1 ainsi que leurs fonctions déficientes [16]. De même, chez les patients atteints de PAP auto-immune traités par GM-CSF (injections sous-cutanées), on restaurait l'expression de PU.1 dans leurs macrophages alvéolaires. Le schéma de la figure 1 récapitule les différentes fonctions des macrophages alvéolaires qui font intervenir le facteur de transcription PU.1 [17]. Plus récemment, une étude chez des primates sains a montré qu'en leur injectant des anticorps anti-GM-CSF issus de sérums de patients atteints de PAP on créait une PAP typique [18].

Par ailleurs, Bonfield et coll. ont montré que chez les patients atteints de PAP auto-immune les macrophages alvéolaires étaient sévèrement déficients en récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-gamma) [19]. Les PPAR-gamma sont notamment impliqués dans la régulation du métabolisme des lipides. Le GM-CSF a été décrit pour stimuler les PPAR-gamma. Les auteurs observaient une restauration des PPAR-gamma sur les macrophages alvéolaires traités *in vitro* par GM-CSF mais aussi chez les patients traités par

GM-CSF par injections sous-cutanées. La même équipe a créé un modèle murin de PAP en invalidant spécifiquement le PPAR-gamma dans la lignée mono-macrophagique [20]. Dans ce modèle murin, en restaurant les PPAR-gamma par transfection, on diminuait l'accumulation intra-macrophagique de lipides [21].

En plus des anomalies observées sur les macrophages alvéolaires, les neutrophiles circulants des patients atteints de PAP auto-immunes présentent également une diminution de leurs capacités de phagocytose, d'adhésion cellulaire et de bactéricidie [22]. L'exposition des neutrophiles circulants issus de donneurs sains aux anticorps anti-GM-CSF de patients atteints de PAP auto-immunes reproduit ces anomalies de manière dose-dépendante.

3.3. Diagnostic

Le diagnostic de PAP ne nécessite désormais que rarement une biopsie pulmonaire chirurgicale. En effet, le scanner thoracique et le LBA suffisent en général à poser le diagnostic positif de PAP devant un tableau compatible après exclusion des autres causes de pneumopathie infiltrante diffuse (PID). Le caractère auto-immun de cette PAP sera retenu devant la positivité des auto-anticorps sériques anti-GM-CSF.

3.3.1. Clinique

Les symptômes de PAP sont aspécifiques. La dyspnée est le symptôme le plus fréquemment rencontré, suivi de la toux chronique et de l'expectoration chronique [2]. Les douleurs thoraciques et les hémoptysies sont rarement rencontrées et sont plutôt évocatrices de complications, notamment infectieuses. Le diagnostic peut d'ailleurs être réalisé au cours d'une complication infectieuse, avec fièvre et/ou altération de l'état général [10]. Un tiers des patients sont toutefois asymptomatiques.

L'examen clinique est souvent normal [10]. Des crépitaux sont retrouvés dans 50% des cas, l'hippocratisme digital est peu fréquent (20% des cas).

Dans la série japonaise, les patients les plus âgés présentaient les PAP les plus sévères [6].

3.3.2. Examens paracliniques

3.3.2.1. Imagerie

La radiographie thoracique standard retrouve une PID peu spécifique (Figure 2). Une PAP peut se présenter sous la forme de condensations bilatérales plus ou moins asymétriques, mais de multiples présentations sont possibles [10]. Les anomalies sont souvent plus prononcées au niveau péri-hilaire avec un aspect décrit en « ailes de papillon » ou « ailes de chauve-souris » sans les autres signes évocateurs d'insuffisance cardiaque (cardiomégalie, ligne de Kerley B, épanchement pleural) [23]. L'épanchement pleural est rare en dehors des complications. La pauvreté des signes fonctionnels et cliniques contraste souvent avec la profusion des lésions radiologiques [10].

Le scanner thoracique est incontournable pour établir le diagnostic positif de PAP. On retrouve des zones en verre dépoli réparties en carte de géographie (juxtaposition de lobules sains et de lobules malades), parfois avec des condensations parenchymateuses alvéolaires, associées à un épaississement des lignes septales inter et intralobulaires donnant un aspect de « crazy paving » (dallage fou) classiquement décrit dans la PAP (Figure 3) [10,24]. Cet aspect de « crazy paving » n'est pas pathognomonique de la PAP mais doit inciter à réaliser un LBA avec les recherches spécifiques vis-à-vis de la PAP décrites ci-dessous [24,25]. Les diagnostics différentiels du « crazy paving » figurent dans le tableau 1 [25].

3.3.2.2. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA)

Le LBA est le deuxième examen indispensable pour le diagnostic de la PAP. L'endoscopie bronchique est macroscopiquement normale, mais le LBA est classiquement décrit comme

« laiteux » (Figure 4A) [2,3,6,10,13,26]. Il contient une grande quantité d'un matériel granuleux acellulaire éosinophile protéinacé qui est PAS-positif (Figure 4B) [2,3,6,10,13]. On retrouve également des macrophages spumeux avec des inclusions intracellulaires PAS-positives. La microscopie électronique du LBA d'un patient atteint de PAP met en évidence des structures phospholipidiques en lamelles concentriques appelées « corps lamellaires » [3,14].

3.3.2.3. Dosage des autoanticorps anti-GM-CSF

Des anticorps anti-GM-CSF sont retrouvés à des titres élevés dans le sérum et le LBA des patients atteints de PAP auto-immune. Ce sont des immunoglobulines (Ig) G polyclonales, principalement des IgG₁ ou IgG₂. Ces anticorps se fixent sur différents épitopes de la molécule de GM-CSF bloquant ainsi l'interaction du GM-CSF avec son récepteur [27]. Il existe des anticorps anti-GM-CSF neutralisants et non-neutralisants, en fonction de l'épitope. Deux techniques de dosage des anticorps anti-GM-CSF sont disponibles : la méthode ELISA (gold standard qui va probablement s'imposer mais non disponible dans le commerce [28]), et une méthode fonctionnelle qui consiste mesurer la capacité des anticorps à neutraliser la bio-activité du GM-CSF sur des cellules de la lignée TF1 (lignée érythroblastique). Avec cette 2^{ème} méthode, différentes dilutions de sérum de patient atteint de PAP, de sérum d'un témoin négatif (sans anticorps anti-GM-CSF) et de sérum d'un témoin positif (avec anticorps anti-GM-CSF) sont incubées en présence de cellules de la lignée TF1 avec du GM-CSF. La prolifération des cellules TF1 est mesurée par l'incorporation de thymidine tritiée. Le taux d'anticorps anti-GM-CSF est exprimé par l'inverse de la dilution qui inhibe 50% de la prolifération (CI50). C'est cette méthode qui est utilisée par le seul centre français effectuant le dosage des auto-anticorps anti-GM-CSF (Encadré 1). La positivité des autoanticorps sériques anti-GM-CSF permet de retenir le caractère auto-immun de la PAP. Les taux sériques de ces anticorps ne sont pas corrélés à la sévérité de la maladie [6]. En revanche, le

taux d'anticorps au niveau du LBA est quasiment spécifique à 100% de PAP et est corrélé à la sévérité de la maladie [29]. Le taux d'anticorps anti-GM-CSF du LBA pourrait aider à surveiller la maladie et constituerait un facteur prédictif de la nécessité d'un nouveau grand lavage pulmonaire thérapeutique ou de réponse au traitement par GM-CSF [30-32]. Néanmoins, le dosage des anticorps anti-GM-CSF dans le LBA n'est pas réalisé en routine. Les anticorps anti-GM-CSF sériques ne sont pas pathognomoniques de la PAP. En effet, ils peuvent être retrouvés chez des sujets sains et chez des sujets souffrant d'autres PID [27,30,33]. Néanmoins, les taux d'anticorps chez les patients atteints de PAP sont très nettement supérieurs [34]. Un titre d'anticorps anti-GM-CSF >19 µg/mL aurait une sensibilité de 100% et une spécificité de 92 à 98% pour le diagnostic d'une PAP auto-immune active [29,34].

3.3.2.4. Biopsie pulmonaire chirurgicale

La biopsie pulmonaire chirurgicale, autrefois considérée comme le « gold standard », n'est plus obligatoire pour porter le diagnostic de PAP. Un scanner thoracique évocateur associé à un LBA caractéristique devrait suffire à poser le diagnostic dans la quasi-totalité des cas. La biopsie pulmonaire chirurgicale n'est plus réalisée qu'en cas de diagnostic difficile ou non évoqué préalablement. L'analyse histologique retrouve des alvéoles pulmonaires et des bronchioles terminales remplies d'un matériel éosinophile acellulaire PAS positif [10]. Il peut s'y associer une légère infiltration lymphocytaire interstitielle. Caractéristique histologique majeure, l'architecture pulmonaire est généralement conservée (Figure 5) sauf en cas de fibrose pulmonaire associée, complication tardive de la PAP [16]. En microscopie électronique, on retrouve les corps lamellaires au niveau du matériel lipoprotéinacé ou en intracellulaire (macrophages et pneumocytes de type II) [10,17].

3.3.2.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) révèlent le plus souvent un syndrome ventilatoire restrictif avec une baisse disproportionnée de la capacité de transfert du CO (DLCO) comparée à une diminution modérée des volumes fonctionnels [6,10]. La DLCO moyenne était de 51 ± 13 % de la théorique dans la série de Briens et coll. [2], et de 69 ± 27 % dans celle d'Inoue et coll. [6].

Les anomalies radiologiques (radiographie thoracique standard et scanner thoracique) sont corrélées à la diminution des paramètres ventilatoires fonctionnels, aussi bien pour les volumes que pour les capacités d'échanges gazeux [10,35,36].

3.3.2.6. Autres examens

Il n'y a pas de présentation biologique particulière. Le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) est augmenté, de 2 à 3 fois la normale, dans 50% des cas [10]. Les patients présentaient le plus souvent une hypoxémie lors du diagnostic, avec une valeur de PaO₂ en moyenne de 59 ± 16 mmHg, mais le retard diagnostique peut expliquer ces différences [10].

Dans la série japonaise, la sévérité de ces formes était corrélée aux taux sériques de LDH, de Krebs von den Lungen 6 (KL-6), d'antigène carcino-embryonnaire (ACE), de SP-A et de SP-D.

Bien que la PAP soit auto-immune (positivité des anticorps anti-GM-CSF), elle n'est associée à d'autres maladies auto-immunes que dans moins de 2% des cas [10].

3.4. Evolution et complications

L'évolution de la PAP auto-immune est imprévisible. Une amélioration spontanée est possible, observée dans 17 à 25% des cas, mais aucun facteur prédictif n'a été mis en évidence et des aggravations secondaires sont possibles [2,6,10]. Des résolutions spontanées ont même été décrites, dans 8 à 11% des cas, après une durée médiane d'évolution de 2 ans, et

l'éviction de certains aérocontaminants, tels que le tabac ou les poussières, joue probablement un rôle [2,10]. .

La survie actuarielle à 5 ans était de $88 \pm 4\%$ en 2002 [10]. La majorité des décès (72%) était liée à l'évolution progressive vers une insuffisance respiratoire chronique [10]. Les auteurs rapportent une amélioration de la survie dans les séries les plus récentes. Il semble que la survie à 5 ans soit actuellement de l'ordre de 95% [3,6].

Les infections secondaires, représentant la complication intercurrente la plus fréquente, sont rencontrées chez 5 à 13% des patients, et totalisent 20% des décès [6,10]. Ces infections peuvent être secondaires à des germes communs tels que les streptocoques, l'*Haemophilus spp.*, ou les entérobactéries ; mais elles peuvent également être secondaires à des germes opportunistes tels que les mycobactéries, le *Nocardia spp.*, l'*Actinomyces spp.*, l'*Aspergillus spp.* ou le cryptocoque. Il faut les rechercher systématiquement, notamment lors des grands lavages pulmonaires thérapeutiques [10,37]. Les principaux pathogènes opportunistes décrits dans la PAP figurent dans le tableau 2. Ces infections peuvent précéder ou suivre le diagnostic de PAP. La fièvre n'était présente que dans la moitié des cas au diagnostic d'infections dans la revue de la littérature de Punatar et coll. [37]. Les autres principaux symptômes incluaient la toux (64%), la dyspnée (62%) et la perte de poids (23%). Les sites infectés étaient majoritairement pulmonaires (75 à 86% des cas), mais des abcès cérébraux étaient rapportés lors des nocardioses (19% des cas) ; une dissémination ganglionnaire, hépatique, médullaire, cérébrale ou oculaire était rencontrée dans 25% des infections à mycobactéries, et la moitié des infections fongiques était disséminée [37].

Des cas de fibrose pulmonaire secondaire ont également été décrits [38,39].

3.5 Traitement des PAP auto-immunes

Les modalités thérapeutiques des PAP auto-immunes comportent les grands lavages pulmonaires thérapeutiques, les injections et les aérosols de GM-CSF, les plasmaphèreses et le rituximab. Ces différents traitements sont indiqués en cas de tableau sévère et/ou invalidant de PAP auto-immune. En effet, devant une forme peu sévère, après un bilan diagnostic complet, une surveillance simple s'impose du fait notamment de la possibilité d'amélioration spontanée [2,6].

3.5.1 Les grands lavages pulmonaires thérapeutiques (GLPT)

Il s'agit du traitement de référence des PAP auto-immunes.

3.5.1.1 Historique des GLPT

En 1963, Ramirez et coll. décrivent la technique de « l'inondation endobronchique segmentaire » pour évacuer l'excès de matériel alvéolaire lipoprotéïnacé [26]. Après 30 mg de codéine orale puis une anesthésie locale sous-cricoïdienne, un cathéter endobronchique était inséré à l'aveugle, le patient en décubitus latéral du côté à « inonder ». Le bon positionnement du cathéter, > 5 cm sous la carène, était vérifié par instillation de produit radio-opaque et réalisation d'une scopie. Ensuite, on instillait 100 mL de sérum salé isotonique tiédi avec de la trypsine ou de l'héparine (50 – 60 gouttes / minute) pour déclencher un violent effort de toux (45 à 70 minutes) qui permettait l'expectoration de 30 à 40 mL de matériel blanchâtre. Cette technique était répétée 4 fois par jour pendant 2 à 3 semaines en positionnant le patient (décubitus alternés) afin « d'inonder » différents segments pulmonaires [26,40]. Ramirez a fait évoluer la technique avec, après intubation sélective par sonde de Carlens, un GLPT de 1 à 3 L de sérum salé isotonique avec de l'héparine ou de l'acétylcystéine [41,42]. Progressivement, la technique a pu être développée avec des lavages de plus grand volume. Le sérum salé isotonique seul est suffisant, il n'y a pas d'intérêt à y associer de l'acétylcystéine, de l'héparine ou de la trypsine [43].

3.5.1.2 Technique des GLPT

Il s'agit d'une technique réalisée sous anesthésie générale, pendant laquelle le patient est intubé avec une sonde d'intubation sélective à double lumière type Broncho-Cath™. 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. Un des canaux de la sonde sert à ventiler le patient (ventilation protectrice, FiO₂=100%, capnographie (EtCO₂) en continu) et l'autre canal est utilisé pour le lavage pulmonaire. Le patient est sédaté et curarisé, en décubitus dorsal (Figure 6). On instille 1 à 2 litres de sérum physiologique (sans N-acétylcystéine ni héparine) à 37°C puis le liquide est évacué par simple gravité (« siphonage ») [2]. Il faut réaliser des prélèvements microbiologiques systématiques, bactériologique (standard, *Nocardia*, *Actinomyces*, mycobactérie) et myco-parasitologique (*Aspergillus*, cryptocoque) sur le 1^{er} litre d'effluent. La procédure (instillation – retrait) est répétée jusqu'à ce que le liquide effluent soit moins trouble voire limpide (Figure 7). 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 [44]. 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 [44]. Il n'est pas nécessaire de prévoir un monitoring hémodynamique invasif, un scope standard (fréquence cardiaque, pression artérielle et saturation) suffit [45]. Il faut en moyenne utiliser 15 à 20 L de sérum physiologique pour laver chaque poumon. Les patients sont extubés quelques heures après, puis le poumon controlatéral peut être lavé 1 à 2 jours après selon le même protocole [2,46]. Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère, le GLPT peut être réalisé sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) [47-53].

De nombreuses adaptations ont été réalisées en fonction des centres pour augmenter la qualité du GLPT (augmenter la turbidité de l'effluent) : possibilité d'ajouter une percussion thoracique concomitante (la percussion manuelle étant plus efficace que la percussion mécanique [54]), 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 [55], ou enfin possibilité de mode ventilatoire spécifique (répétition de périodes de ventilation « au ballon » pendant le GLPT) [56]. Il a également été rapporté des succès de lavages segmentaires sous anesthésie locale et fibroscopie souple chez des patients souffrant de formes moins sévères [2,57,58]. La technique actuelle des GLPT diffère donc grandement entre les centres et un consensus international serait nécessaire [13]. Tous les auteurs insistent sur l'importance de faire réaliser ces lavages par une équipe entraînée. Il serait donc idéal d'avoir un à deux centres nationaux de références pour les GLPT.

3.5.1.3 Indications des GLPT

Il n'y a pas de critère strict dans la littérature. Les indications de GLPT sont posées par les centres experts. L'indication d'un GLPT va tenir compte des complications infectieuses éventuelles ainsi que de l'évolution de la symptomatologie (dyspnée, handicap du patient), des paramètres radiologiques, gazométriques (PaO₂) et spirométriques (syndrome restrictif et DLCO).

3.5.1.4 Complications et efficacité des GLPT

Les complications de cette procédure sont minimales lorsqu'elle est réalisée dans un centre expert. Elles incluent désaturation, fuite controlatérale, pneumothorax, convulsion et hyperthermie qui peut être isolée ou révéler une infection [7].

La survie à 5 ans après ces GLPT était de $94 \pm 2\%$ dans la revue de la littérature de Seymour en 2002 [10]. Après un GLPT, on observe une amélioration des symptômes et de la tolérance à l'exercice, de l'imagerie, de l'hématose et des paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, CVF, DLCO) [10,45]. Dans notre expérience, l'amélioration radiologique peut être retardée par rapport à l'amélioration des autres paramètres cités ci-dessus. Un seul GLPT (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 [3]. Chez l'autre moitié des patients, il sera nécessaire de répéter les GLPT, avec en moyenne 1 lavage de plus (extrêmes : 1 à 22) [10]. Les GLPT sont également associés à une diminution de l'incidence des infections opportunistes [45].

Le tabagisme semble être un élément prédictif d'inefficacité des GLPT. En effet, l'équipe de Costabel a rapporté la nécessité de 5 GLPT en moyenne chez les fumeurs actifs pour obtenir une rémission contre 2,4 chez les non-fumeurs [11].

3.5.2 Supplémentation en GM-CSF

3.5.2.1 Injections sous-cutanées de GM-CSF

Plusieurs travaux ont rapporté le bénéfice du GM-CSF en injection sous-cutanée dans la PAP auto-immune. Trois études prospectives utilisaient des injections quotidiennes de 5 à 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de GM-CSF pendant 12 semaines avec une augmentation progressive des doses jusqu'à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ en fonction de la réponse clinique [59-61]. 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) [59-61]. Une dose de maintenance pendant 1 an a été utilisée avec succès chez quelques patients (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, 3 fois par semaine) [61]. Les effets indésirables du GM-CSF en injection sous-cutanée sont mineurs : œdème, érythème et douleur au point de ponction, fièvre, frissons, nausées,

vomissements, malaise, céphalées, asthénie, arthralgies et dyspnée [59-61]. Toutefois, une leuco-neutropénie peut survenir, réversible à l'arrêt du traitement (recommandé si les neutrophiles sont inférieurs à $1500/\text{mm}^3$) [60,62].

En 2004, le GERMOP a proposé un schéma d'administration du GM-CSF par voie sous-cutanée : le sargramostim (Leukine[®]), disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), débuté à la dose de $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pendant 5 jours puis $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ à partir du 6^{ème} jour. La posologie est réduite si les leucocytes sont supérieurs à 30 G/L. Chez la moitié des patients, le GM-CSF à $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ n'entraîne pas de réponse hématologique (définie par une augmentation de la numération absolue des polynucléaires neutrophiles d'un facteur 1,5). Chez ces patients non répondeurs, une augmentation progressive de la posologie est réalisée, aux paliers de 7,5 – 10 – 15 – 20 et $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, en respectant un intervalle d'au moins 3 jours par palier, jusqu'à obtention de la réponse hématologique. Une numération formule sanguine (NFS) est réalisée 24 et 48h après chaque augmentation de posologie. Le traitement est quotidien pour une durée de 6 semaines à compter de la date d'obtention d'une réponse hématologique.

3.5.2.2 Aérosols de GM-CSF

L'administration du GM-CSF par voie inhalée permet de délivrer le médicament directement au niveau pulmonaire avec une moindre toxicité systémique, d'espacer les prises, et, du fait du prix très élevé du GM-CSF, de diminuer le coût du traitement.

Wylam et coll. ont analysé rétrospectivement 12 dossiers de patients atteints de PAP auto-immune et traités par aérosols de GM-CSF (sargramostim) à $500 \mu\text{g}/\text{jour}$, 1 semaine/2 pendant 12 semaines, pouvant être augmenté à $1000 \mu\text{g}/\text{jour}$, 1 semaine/2 pendant les 12 semaines en cas d'absence de réponse clinique [63]. Onze de leurs patients (92%) étaient répondeurs, aussi bien sur les paramètres cliniques que radiologiques, biologiques ou fonctionnels respiratoires [63].

Tazawa et coll. ont traité prospectivement 39 patients atteints de PAP auto-immunes par aérosols de GM-CSF (sargramostim) 250 µg/jour, 1 semaine/2 pendant 12 semaines (dose d'attaque) puis 125 µg/jour, 1 semaine/2 pendant 12 semaines (dose d'entretien). Ils étaient ensuite suivis sur 1 an au total [64]. Dans cette étude, 62% des patients étaient répondeurs, 17 patients durant la période de dose d'attaque, 7 patients durant la phase d'entretien. Un suivi prolongé (près de 3 ans) a permis de montrer la persistance de l'efficacité chez 66% des patients. Seuls 12 patients sur 35 ont nécessité un traitement de secours (GLPT pour la plupart) [65].

Dans ces études, il n'a pas été retrouvé d'effet indésirable particulier. Malgré l'utilisation de GM-SCF, 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 [64].

Il semblerait que le GM-CSF inhalé soit plus efficace que le GM-CSF sous-cutané, mais sans atteindre la significativité statistique dans la méta-analyse de Khan et coll. : 76 *versus* 48%, $p=0,06$) [62]. Cette méta-analyse retrouvait un taux de réponse moyen de 58,6% (IC 95%, 42,7 – 72,9) en regroupant les études sur le GM-CSF par voie inhalée ($n=2$) et celles sur le GM-CSF par voie sous-cutanée ($n=3$). Chez les répondeurs au GM-CSF, le taux de rechute moyen à la fin du traitement était de 29,7% (IC 95%, 10,5 – 60,4). Il y avait significativement moins de rechute chez les patients traités par voie inhalée (15,2%; IC 95%, 1,4 – 68,8) comparés aux patients traités par voie sous-cutanée (43,9%; IC 95%, 11,8 – 82,1) ($p=0,03$) [62]. La voie inhalée n'est malheureusement pas autorisée en France actuellement, l'ATU pour le sargramostim n'est possible que pour la voie sous-cutanée.

3.5.3 Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Dans les maladies auto-immunes, le rituximab entraîne une déplétion en lymphocytes B et donc une diminution de la sécrétion des anticorps dont les anti-GM-CSF. Borie et coll. ont été

les premiers à décrire l'efficacité du rituximab chez un patient atteint de PAP auto-immune qui refusait les GLPT [66]. Kavuru et coll. ont ensuite publié une série de 10 patients traités en ouvert selon le même protocole avec une amélioration de la PaO₂, des EFR et de l'imagerie thoracique dans 70% des cas [31]. Cette amélioration clinique se traduisait également par une amélioration des fonctions d'homéostasie lipidique des macrophages alvéolaires des patients atteints de PAP auto-immune traités par rituximab [67]. Les effets indésirables principaux du rituximab sont en rapport avec des réactions survenant pendant la perfusion, généralement durant la 1^{ère} injection : fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal. Des symptômes plus rares ont été décrits : nausée, prurit, angio-œdème, asthénie, hypotension. Il faut alors prescrire une prémédication (antipyrétique et antihistaminique) et ralentir le débit de la perfusion. Le rituximab ne semble pas augmenter le risque d'infection sévère mais des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits [68,69].

Le professeur Crestani, sous l'égide du GERMOP, a créé le registre RIPA. Les patients atteints de PAP auto-immune qui sont réfractaires aux GLPT (par refus ou échecs) peuvent être inclus dans cette cohorte et bénéficier de rituximab après remise d'un formulaire d'information et signature d'un consentement éclairé (pour toute demande de renseignement complémentaire, contacter le professeur Bruno Crestani (bruno.crestani@bch.aphp.fr) ou le docteur Raphaël Borie (raphael.borie@bch.aphp.fr). Un schéma thérapeutique, de suivi et d'évaluation est proposé. Les doses de rituximab sont de 1000 mg en perfusion IV à J1 puis à J15 [31,66]. En cas d'amélioration objective observée sous traitement, il est possible de renouveler la perfusion de rituximab après le 12^{ème} mois s'il existe une réapparition des opacités pulmonaires et une augmentation des lymphocytes B circulants.

3.5.4 Plasmaphérèse

Le rationnel pour l'utilisation des plasmaphérèses (ou échanges plasmatiques) est basé sur la pathogénicité prouvée des anticorps anti-GM-CSF plasmatiques [17,18]. La plasmaphérèse pourrait diminuer suffisamment le taux d'anticorps anti-GM-CSF circulants pour améliorer la clairance du surfactant en restaurant les fonctions cataboliques des macrophages alvéolaires. Malheureusement, cette technique n'a été publiée qu'à 2 reprises, après échec des GLPT, et semble peu efficace [30,70,71]. Le protocole comportait 10 séances de plasmaphérèse étalées sur 2 mois avec échange d'une masse plasmatique de 1,5 L par session. Dans les 2 cas, le taux d'anticorps anti-GM-CSF a diminué. L'un des patients n'a pas été amélioré cliniquement, mais les séances ultérieures de GLPT se sont espacées [71]. L'autre patient, après échec de 3 GLPT et de GM-CSF sous-cutané (18 µg/kg/jour pendant 6 mois), a bénéficié de 10 séances de plasmaphérèse avec amélioration des symptômes, de l'oxygénation et de l'imagerie thoracique mais nous n'avons pas la durée de la période de suivi [70]. A noter que dans ce dernier cas, une bactériémie à bacille Gram négatif a compliqué une des séances de plasmaphérèse. En effet, les plasmaphérèses représentent un facteur certain d'immunosuppression [72].

3.5.5 Transplantation pulmonaire

Les données chez les adultes concernant la transplantation pulmonaire et la PAP auto-immune sont très limitées. Un cas de récurrence de PAP sur poumons transplantés pour fibrose pulmonaire compliquant une PAP a été décrit dans les 3 ans suivant la chirurgie [73]. Par ailleurs, quelques cas de PAP auto-immunes ont été décrits comme complication de patients transplantés pulmonaires pour d'autres raisons [74,75].

4. Les PAP secondaires.

A côté des PAP auto-immunes on retrouve les PAP secondaires à des maladies hématologiques, des infections ou à l'inhalation de toxiques [76]. Par définition, ces PAP secondaires n'ont pas d'anticorps anti-GM-CSF. Un peu plus d'une centaine de cas de PAP secondaires ont été décrits à ce jour [77-79]. Ces PAP secondaires représenteraient 8% de l'ensemble des PAP [77].

4.1. Etiologies des PAP secondaires

Les différentes étiologies des PAP secondaires sont listées dans le tableau 3.

Les pathologies hématologiques représentent la majorité des PAP secondaires, surtout les syndromes myélodysplasiques (75% des PAP secondaires), suivis par les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques [7]. La physiopathologie de ces PAP secondaires n'est pas bien élucidée mais il semble que les macrophages alvéolaires soient numériquement ou fonctionnellement incapables d'assurer la clairance du surfactant [79]. La trisomie 8 semble très fréquente (52%) chez ces patients atteints de PAP secondaire et de syndrome myélodysplasique [77,80].

Ces PAP peuvent également être secondaires à différents pathogènes infectieux, aussi bien bactériens que parasitaires (tableau 3).

Enfin, des PAP secondaires ont été décrites après inhalation de différents toxiques (tableau 3).

L'inhalation d'oxyde d'indium-étain (ITO pour *indium tin oxyde*), utilisé dans les usines de fabrication d'écrans plats, notamment des écrans LCD, a été particulièrement étudiée. Cette inhalation a entraîné des PAP secondaires chez l'homme [81,82]. Des études *in vivo* ont confirmé que l'inhalation d'ITO entraînait des PAP [83,84]. Il semblerait que l'ITO agisse par toxicité directe sur les macrophages alvéolaires [85]. Toutefois, un des patients atteints de PAP avec inhalation d'ITO présentait des anticorps anti-GM-CSF circulants positifs. Il faut

également signaler qu'entre 20 et 40% des patients avec PAP auto-immunes ont inhalé des toxiques de façon chronique [2,6]. Cette inhalation de toxique pourrait être le déclencheur d'une maladie auto-immune [2,81].

Des PAP secondaires ont également été décrites avec des déficits immunitaires, des cancers non hématologiques ou des maladies systémiques, mais ces descriptions sont anecdotiques et pourraient simplement correspondre à des associations fortuites [3].

4.2. Caractéristiques des patients atteints de PAP secondaires

Dans la cohorte d'Inoue et coll., la présentation clinique des patients atteints de PAP secondaires était comparable à celle des PAP auto-immunes, on retrouvait notamment 1/3 de formes asymptomatiques [6,78]. En revanche, la fièvre était plus souvent présente chez les patients atteints de PAP secondaires : 30 *versus* 1%, $p < 0,0001$ [78,79].

Sur le plan radiologique, les PAP secondaires et auto-immunes semblent différentes [79]. Une présentation diffuse était plus répandue dans les PAP secondaires (62% *versus* 19%) alors que la présentation en carte de géographie était plus fréquente dans les PAP auto-immunes (71% *versus* 24%). Le verre dépoli sous-pleural ainsi que l'aspect en « crazy-paving » étaient significativement moins fréquents dans les formes secondaires de PAP [79].

Globalement, le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale était plus fréquent dans les PAP secondaires comparées aux PAP auto-immunes (41 *versus* 7%), probablement du fait d'une présentation radiologique moins typique, de l'absence d'anticorps circulants anti-GM-CSF et de l'éventuelle maladie sous-jacente qui peut être confondante [78,79].

4.3. Évolution et pronostic des PAP secondaires

Le pronostic des PAP secondaires est beaucoup plus péjoratif que celui des PAP auto-immunes avec une survie à 2 ans de 46% *versus* 100% et une survie médiane de l'ordre de 15

mois [10,77,78]. Une série de 31 patients atteints de PAP secondaire associées à un syndrome myélodysplasique retrouvait une mortalité principalement liée à une évolution de leur PAP, venait ensuite la mortalité secondaire aux infections et enfin la mortalité résultant de l'évolution du syndrome myélodysplasique [77]. Les syndromes myélodysplasiques peu sévères ou très sévères semblent avoir le même pronostic sombre, essentiellement lié à la PAP et ses complications [77]. Parmi les facteurs associés à une plus faible survie on retrouvait la corticothérapie et une DLCO < 44% de la théorique [77].

4.4. Traitement des PAP secondaires

Le traitement des PAP secondaires repose principalement sur le traitement de la maladie sous-jacente. Le traitement de l'infection causale ou l'arrêt de l'exposition aux toxiques pourrait suffire à guérir les patients. De même, le traitement hématologique, par chimiothérapie et/ou greffe médullaire, peut guérir la PAP, particulièrement en cas de leucémies aiguës [2,3,86]. Les patients présentant une insuffisance respiratoire peuvent parfois s'améliorer grâce aux GLPT [2,87]. Dans la série d'Ishii et coll., seuls 10/35 patients atteints de PAP secondaires à un syndrome myélodysplasique ont été traités par GLPT et 3 en ont tiré un bénéfice [77]. Une DLCO ou un VEMS \leq 65% de la théorique, une dyspnée de repos ou une oxygénothérapie vont le plus souvent contre-indiquer la greffe médullaire, notamment chez un patient atteint de syndrome myélodysplasique et d'une quelconque pathologie respiratoire, notamment une PAP [88].

5. Les PAP d'origine génétique

Les PAP d'origine génétique regroupent principalement les désordres de production du surfactant, les mutations du récepteur du GM-CSF et les intolérances protéiques lysinuriques [3,13]. Les PAP d'origine génétique sont généralement diagnostiquées à la naissance ou dans l'enfance.

5.1. Les désordres de production du surfactant

Elles regroupent les mutations des gènes SFTPB, SFTPC, ABCA3 et NKX2-1. Leur présentation radiologique est différente de celle des PAP auto-immunes avec des opacités en verre dépoli diffuses et des kystes pulmonaires mais peu de réticulations septales [3]. Leur présentation histologique diffère également avec la présence d'un épaissement interstitiel associé à un remodelage alvéolaire (hyperplasie pneumocytaire de type II).

La prise en charge thérapeutique est limitée, les traitements de la PAP auto-immune sont inefficaces. Les mutations du gène SFTPB entraîne une absence totale de protéine B du surfactant (SP-B). Cette maladie a une évolution naturelle effroyable, le taux de mortalité à 3 mois dépasse 80%. La seule option thérapeutique est la transplantation pulmonaire [13]. La corticothérapie, parfois associée à l'azithromycine ou à l'hydroxychloroquine, est le traitement de choix pour les mutations des gènes SFTPC, ABCA3 et NKX2-1 [3].

5.2. Les mutations du récepteur du GM-CSF :

Le récepteur du GM-CSF est un hétérodimère composé d'une chaîne α (CD116) qui interagit avec le ligand, codée par le gène CSF2RA, et d'une chaîne β (CD131) codée par le gène CSF2RB, qui est commune aux récepteurs d'autres cytokines telles que l'interleukine (IL-) 3 ou l'IL-5 [3,89].

Des mutations du gène CSF2RB ont été suspectées chez 3 patients ayant présenté des PAP néonatales et confirmées chez 2 d'entre eux [3]. Les mutations du gène CSF2RA n'ont été décrites que chez des enfants. La transmission est autosomique récessive, mais la pénétrance est incomplète expliquant le caractère asymptomatique de quelques patients. La présentation clinique et radiologique est similaire aux PAP auto-immunes [89]. Les taux de GM-CSF sont élevés dans le sérum et le LBA de ces patients. Le traitement par GM-CSF est inefficace. En revanche, les GLPT semblent efficaces [89].

5.3. Les intolérances protéiques lysinuriques

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène SLC7A7 qui entraîne un dysfonctionnement du transport des acides aminés cationiques au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales de l'intestin et des reins [90]. Les symptômes débutent dans l'enfance, généralement lors de la diversification alimentaire, à type de retard de croissance, nausées et vomissements. Le diagnostic repose sur l'augmentation des taux urinaires de lysine et des autres acides aminés dibasiques malgré de faibles taux plasmatiques de lysine, ornithine et arginine [90]. La recherche de mutation du gène SLC7A7 peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le traitement de cette maladie est basé sur un régime pauvre en protéine et une supplémentation en citrulline.

Les manifestations pulmonaires sont variables, allant de la PID diagnostiquée fortuitement sur l'imagerie thoracique à l'insuffisance respiratoire. Une PAP est fréquemment associée en raison de l'interaction entre SLC7A7 et le récepteur du GM-CSF [91]. Les GLPT et les aérosols de GM-CSF semblent être efficaces pour traiter les PAP associées aux intolérances protéiques lysinuriques [90].

5.4. Autres PAP d'origine génétique

Pour ces deux derniers cas, mutations GATA2 et mutations du complexe télomérase, la PAP est possiblement en lien direct avec la mutation décrite, mais peut également être secondaire à la myélodysplasie induite par ces mutations.

5.4.1. Mutation GATA2

Des mutations du facteur de transcription GATA2, qui joue un rôle dans la régulation des cellules souches hématopoïétiques, sont responsables du syndrome « MonoMAC » [92]. Ce syndrome associe monocytopénie, lymphopénie B et NK, infections mycobactériennes (notamment à *Mycobacterium avium complex* (MAC)), fongiques ou virales avec myélodysplasie, anomalie cytogénétique, leucémie myéloïde et PAP [92]. Dans la série de Spinner et coll., les 10 cas de PAP avec mutation GATA2 n'avaient pas d'anticorps anti-GM-CSF sériques [93]. GATA2 régule notamment la phagocytose des macrophages alvéolaires, ce qui pourrait expliquer l'apparition de PAP dans ce syndrome, sans anticorps anti-GM-CSF. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques permettrait d'améliorer significativement la PAP [94].

5.4.2. Mutation du complexe télomérase

Les télomères sont des régions hautement répétitives d'ADN situées aux extrémités des chromosomes qui les protègent de l'érosion et donc du vieillissement. La télomérase est un complexe enzymatique, incluant l'enzyme TERT (telomerase reverse transcriptase), impliqué dans la réparation des télomères après chaque mitose [95]. Différentes pathologies ont été associées aux mutations du complexe télomérase : fibrose pulmonaire idiopathique, cirrhose, myélodysplasies, dyskératose congénitale.

6. Marchand-Adam et coll. ont rapporté l'association d'une PAP sans anticorps anti-GM-CSF sérique avec une mutation de TERT [39]. Les auteurs soulèvent la possibilité d'un rôle direct de la mutation de TERT dans l'apparition de la PAP, mais évoquent aussi la possibilité d'une PAP secondaire à la myélodysplasie présentée par leur patient.

Conclusion

La PAP est une maladie rare, mais les progrès réalisés ces dernières années ont permis de mieux comprendre ses mécanismes, surtout dans sa forme auto-immune. De nouveaux traitements sont désormais disponibles, notamment lorsque les patients sont réfractaires aux GLPT, tels que la supplémentation en GM-CSF ou le rituximab. Néanmoins, la physiopathologie exacte reste encore obscure, d'où la nécessité de poursuivre les recherches sur les PAP.

Bibliographie :

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258:1123-42
2. Briens E, Delaval P, Mairesse MP, Valeyre D, Wallaert B, Lazor R, Cordier JF. [pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev Mal Respir.* 2002;19:166-82
3. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, Epaud R, Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20:98-107
4. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. [primary pulmonary alveolar proteinosis--clinical observation of 68 patients in japan]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1995;33:835-45
5. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-Mccarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest.* 1998;114:1357-62
6. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:752-62
7. 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
8. Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:499-518
9. Rosen SH. Pulmonary alveolar proteinosis. *U S Armed Forces Med J.* 1960;11:1507-15
10. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-35
11. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011;105:1908-16
12. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med.* 2010;61:105-19
13. Jouneau S, Uzunhan Y. La lipoprotéinose alvéolaire en 2008. *Rev Mal Respir.* 2008;25:114-20
14. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. 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;91:5592-6
15. 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;15:557-67
16. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, Abraham S, Trapnell BC, Kavuru MS, Thomassen MJ. Pu.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;285:L1132-6
17. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2527-39
18. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, Whitsett JA, Trapnell BC, Luisetti M. Human gm-csf autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009;361:2679-81

19. Bonfield TL, Farver CF, Barna BP, Malur A, Abraham S, Raychaudhuri B, Kavuru MS, Thomassen MJ. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is deficient in alveolar macrophages from patients with alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:677-82
20. Bonfield TL, Thomassen MJ, Farver CF, Abraham S, Koloze MT, Zhang X, Mosser DM, Culver DA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression of alveolar macrophage macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 2008;181:235-42
21. Malur A, Baker AD, McCoy AJ, Wells G, Barna BP, Kavuru MS, Malur AG, Thomassen MJ. Restoration of ppargamma reverses lipid accumulation in alveolar macrophages of gm-csf knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;300:L73-80
22. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, Puchalski JT, Hauck DM, Trapnell BC. Gm-csf autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2007;356:567-79
23. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest.* 1997;111:460-6
24. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, Mcloud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697-722
25. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, Mcadams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section ct of the lungs: Radiologic-pathologic overview. *Radiographics.* 2003;23:1509-19
26. Ramirez J, Nyka W, Mc LJ. Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic technics and observations. *N Engl J Med.* 1963;268:165-71
27. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, Matsushita I, Seymour JF, Oh-Eda M, Ishige I, Eishi Y, Kitamura T, Yamada Y, Hanaoka K, Keicho N. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood.* 2004;103:1089-98
28. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum gm-csf autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014;402:57-70
29. Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews.* 2014;
30. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-gm-csf titer predicts response to gm-csf therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2002;105:342-50
31. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziame M, Huizar I, Dalrymple H, Karnekar R, Thomassen MJ. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1361-7
32. Lin FC, Chang GD, Chern MS, Chen YC, Chang SC. Clinical significance of anti-gm-csf antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2006;61:528-34
33. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M, Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:658-62
34. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood.* 2009;113:2547-56
35. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology.* 2013;18:82-91

36. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: High-resolution ct, chest radiographic, and functional correlations. *Chest*. 1997;111:989-95
37. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect*. 2012;65:173-9
38. Luisetti M, Bruno P, Kadija Z, Suzuki T, Raffa S, Torrissi MR, Campo I, Mariani F, Pozzi E, Trapnell BC, Mariotta S. Relationship between diffuse pulmonary fibrosis, alveolar proteinosis, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies. *Respir Care*. 2011;56:1608-10
39. Marchand-Adam S, Diot B, Magro P, De Muret A, Guignabert C, Kannengiesser C, Londono-Vallejo A, Draskovic I, Toutain A, Diot P. Pulmonary alveolar proteinosis revealing a telomerase disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:402-4
40. Ramirez J, Campbell GD. Pulmonary alveolar proteinosis. Endobronchial treatment. *Ann Intern Med*. 1965;63:429-41
41. Ramirez J, Kieffer RF, Jr., Ball WC, Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med*. 1965;63:819-28
42. Ramirez J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by massive bronchopulmonary lavage. *Arch Intern Med*. 1967;119:147-56
43. Ramirez J. Alveolar proteinosis: Importance of pulmonary lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1971;103:666-78
44. Smith JD, Millen JE, Safar P, Robin ED. Intrathoracic pressure, pulmonary vascular pressures and gas exchange during pulmonary lavage. *Anesthesiology*. 1970;33:401-5
45. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000;55:67-77
46. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136:1678-81
47. Altose MD, Hicks RE, Edwards MW, Jr. Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg*. 1976;111:1149-53
48. Cai HR, Cui SY, Jin L, Huang YZ, Cao B, Wang ZY, Mu GH, Zhou XM. [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;28:242-4
49. 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;4:447-9
50. Hasan N, Bagga S, Monteagudo J, Hirose H, Cavarocchi NC, Hehn BT, Kavuru MS. Extracorporeal membrane oxygenation to support whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: Salvage of the drowned lungs. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20:41-4
51. 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;26:1050-1
52. 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;17:69-72
53. 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;15:370-2
54. 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;103:1409-12

55. Perez AT, Rogers RM. Enhanced alveolar clearance with chest percussion therapy and positional changes during whole-lung lavage for alveolar proteinosis. *Chest*. 2004;125:2351-6
56. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Wessendorf TE, Guzman J, Costabel U. Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2012;40:1468-74
57. Brach BB, Harrell JH, Moser KM. Alveolar proteinosis. Lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. *Chest*. 1976;69:224-7
58. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest*. 2002;122:1480-5
59. 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;161:1143-8
60. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain MC, Dunn AR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:524-31
61. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227-37
62. 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;141:1273-83
63. 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;27:585-93
64. Tazawa R, Nakata K. [autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and gm-csf inhalation therapy]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2011;138:64-7
65. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichihata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled gm-csf therapy. *Chest*. 2013;
66. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33:1503-6
67. Malur A, Kavuru MS, Marshall I, Barna BP, Huizar I, Karnekar R, Thomassen MJ. Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respir Res*. 2012;13:46
68. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51 Suppl 5:v38-47
69. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, Bennett CL. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: A review from the research on adverse drug events and reports (radar) project. *The lancet oncology*. 2009;10:816-24
70. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ. Plasmapheresis, gm-csf, and alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1036; author reply 36-7
71. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, Trapnell BC. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33:1220-2
72. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164:342-51

73. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997;111:1457-8
74. Gal AA, Bryan JA, Kanter KR, Lawrence EC. Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:135-8
75. Yousem SA. Alveolar lipoproteinosis in lung allograft recipients. *Hum Pathol*. 1997;28:1383-6
76. Patel SM, Sekiguchi H, Reynolds JP, Krowka MJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Can Respir J*. 2012;19:243-5
77. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: A retrospective cohort study in japan. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:37
78. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: Pre-mortem cases in japan. *Eur Respir J*. 2011;37:465-8
79. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136:1348-55
80. Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Ohta Y, Fujii T, Araoka H, Taniguchi S, Kishi K. Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:279-80
81. Cummings KJ, Donat WE, Etensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:458-64
82. Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao YL, Harley RA, Roggli VL, Hebisawa A, Tallaksen RJ, Trapnell BC, Day GA, Saito R, Stanton ML, Suarathana E, Kreiss K. Indium lung disease. *Chest*. 2012;141:1512-21
83. Nagano K, Gotoh K, Kasai T, Aiso S, Nishizawa T, Ohnishi M, Ikawa N, Eitaki Y, Yamada K, Arito H, Fukushima S. Two- and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats. *J Occup Health*. 2011;53:51-63
84. Nagano K, Nishizawa T, Eitaki Y, Ohnishi M, Noguchi T, Arito H, Fukushima S. Pulmonary toxicity in mice by 2- and 13-week inhalation exposures to indium-tin oxide and indium oxide aerosols. *J Occup Health*. 2011;53:234-9
85. Lison D, Laloy J, Corazzari I, Muller J, Rabolli V, Panin N, Huaux F, Fenoglio I, Fubini B. Sintered indium-tin-oxide (ito) particles: A new pneumotoxic entity. *Toxicol Sci*. 2009;108:472-81
86. 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;149:788-94
87. Numata A, Matsuishi E, Koyanagi K, Saito S, Miyamoto Y, Irie K, Gondo H, Harada M. Successful therapy with whole-lung lavage and autologous peripheral blood stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2006;81:107-9
88. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (hct)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic hct. *Blood*. 2005;106:2912-9
89. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, Wert SE, Rubin BK, Kevill K, Chalk C, Whitsett JA, Stevens C, Nogee LM, Campo I, Trapnell BC. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: Pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1292-304

90. Sebastio G, Sperandio MP, Andria G. Lysinuric protein intolerance: Reviewing concepts on a multisystem disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157:54-62
91. Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, Bussolati O, Gazzola GC, Kadija Z, Rodi G, Mariani F, Ruzza ML, Luisetti M, Dall'asta V. In lysinuric protein intolerance system y+l activity is defective in monocytes and in gm-csf-differentiated macrophages. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:32
92. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, Frucht DM, Vinh DC, Auth RD, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zerbe CS, Spalding C, Pittaluga S, Raffeld M, Kuhns DB, Ding L, Paulson ML, Marciano BE, Gea-Banacloche JC, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, Holland SM. Mutations in *gata2* are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (monomac) syndrome. *Blood.* 2011;118:2653-5
93. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, Arthur DC, Gu W, Gould CM, Brewer CC, Cowen EW, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zelazny AM, Daub JR, Spalding CD, Claypool RJ, Giri NK, Alter BP, Mace EM, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, Holland SM. *Gata2* deficiency: A protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood.* 2014;123:809-21
94. Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, Hsu AP, Zerbe CS, Calvo KR, Wilder J, Kurlander R, Olivier KN, Holland SM, Hickstein DD. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for *gata2* deficiency. *Blood.* 2011;118:3715-20
95. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med.* 2009;361:2353-65
96. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care.* 2011;56:1016-28

Encadré 1 : Quelle est la marche à suivre pour doser les anticorps anti-GM-CSF en France ?

Le dosage de ces auto-anticorps anti-GM-CSF (BHN250 soit 67,50 euros), est réalisé uniquement au CHU de Rennes : adresser un tube sec sans gel de 7 mL au Dr Lainé-Caroff, service d'Immunologie, Thérapie Cellulaire et Hématopoïèse (ITeCH) / Pôle Cellules & Tissus, Inserm U917, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes (Tél : +(33)2 99 28 90 57 Poste 86779, Fax : +(33)2 99 28 41 52, catherine.laine@chu-rennes.fr).

Le prélèvement peut être acheminé à température ambiante si le délai de transfert est de moins de 24h, sinon le transfert doit être réalisé dans la carboglace. Le délai de rendu des résultats est actuellement d'un mois.

Légende des tableaux :

Tableau 1 :

Diagnostics différentiels de la PAP devant un aspect tomodensitométrique de « crazy paving » [25].

Infections	Pneumocystose Pneumopathie à <i>Mycoplasma</i> Tuberculose
Néoplasies	Adénocarcinome lépidique pulmonaire
Pneumonies iatrogènes	Médicaments (ex : amiodarone, bléomycine, sels d'or, méthotrexate, topotécan, cyclophosphamide) Radiothérapie
Autres PID idiopathiques	Sarcoïdose Pneumopathie interstitielle non spécifique* Pneumopathie organisée* Pneumopathie chronique à éosinophiles Exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique
Divers	Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte Hémorragie intra-alvéolaire* Œdème cardiogénique Pneumonie lipidique exogène

PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; * : associée ou non à une connectivite.

Tableau 2: Principaux germes opportunistes compliquant les PAP [37].

Pathogènes, n (%)	Total (n=75)
Nocardia (n=32)	<i>N. asteroides</i> , 19 (59%) <i>N. brasiliensis</i> , 1 (3%) <i>N. farcinica</i> , 1 (3%) <i>Nocardia spp.</i> , 11 (34%)
Mycobactéries (n=28)	<i>M. tuberculosis</i> , 21 (75%) <i>M. kansasii</i> , 4 (14%) <i>M. avium intracellulare</i> , 3 (11%)
Champignons (n=15)	<i>Aspergillus spp.</i> , 4 (27%) <i>Cryptococcus spp.</i> , 5 (33%) <i>Histoplasma capsulatum</i> , 4 (27%) <i>Aspergillus spp.</i> et <i>Cryptococcus spp.</i> , 1 (7%) <i>Zygomycetes</i> , 1 (7%)

Tableau 3: Principales causes de PAP secondaires [2,3,10,76-79].

<p>Maladies hématologiques</p>	<p>Hémopathies malignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndromes myéloprolifératifs : <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique • Thrombocytémie essentielle • Myélofibrose primitive - Leucémie aigue myéloblastique - Leucémie aigue lymphoblastique - Hémopathies cellulaires B matures : <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome non Hodgkinien • Myélome multiple et plasmocytome solitaire • Amylose • Maladie de Waldenström (= Lymphome lymphoplasmocytaire) - Hémopathies cellulaires T matures : <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie prolymphocytaire T <p>Hémopathies bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Purpura thrombopénique idiopathique - Aplasie médullaire - Alymphocytose congénitale
<p>Inhalations de toxiques</p>	<p>Particules métalliques : aluminium, cuivre, nickel, indium, zirconium, titane Particules minérales : silice, ciment, céréales, sciure de bois, quartz, fibres de verre, kaolin, talc Particules organiques : fibres de cellulose Vapeurs : carburants, peinture, vernis, soudure, résine époxy Divers : chlorure de polyvinyle (PVC), engrais, dioxyde d'azote</p>
<p>Infections</p>	<p>Nocardiose Pneumocystose Histoplasmosse Cryptococcose Infection à mycobactéries Infection à cytomégalovirus</p>

Légendes des figures :

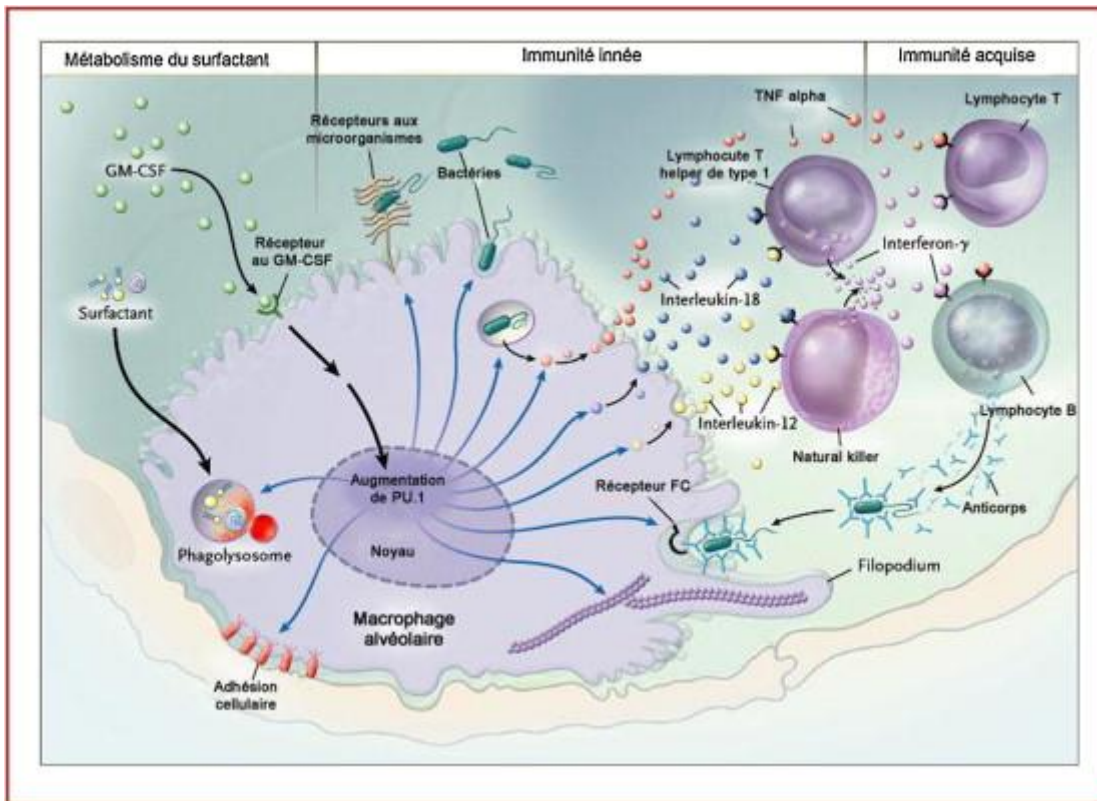


Figure 1 :

In vivo, le GM-CSF pulmonaire augmente le niveau de PU.1 (facteur de transcription) dans les macrophages alvéolaires. *In vitro*, les macrophages alvéolaires de souris GM-CSF $-/-$ présentent plusieurs déficits fonctionnels dont des déficits d'adhérence cellulaire, de catabolisme des protéines et lipides du surfactant, d'expression de « pathogen-associated molecular pattern receptors » (e.g., toll-like receptors ou TLRs) et de leur voie de signalisation, de phagocytose des pathogènes (bactéries, parasites et virus), de destruction intracellulaire des bactéries (indépendante de leur phagocytose), de la sécrétion de cytokines induites par les pathogènes (tumor necrosis factor α , interleukine-12, et interleukine-18), et de la phagocytose médiée par le récepteur Fc. L'organisation du cytosquelette est anormale et participe probablement au déficit de phagocytose. L'incapacité du macrophage alvéolaire à libérer de l'interleukine-12 et de l'interleukine-18 empêche la libération d'interféron- γ induit par une infection pulmonaire, et donc inhibe d'importantes connections moléculaires entre l'immunité innée et adaptative du poumon. La restauration de l'expression constitutive de PU.1 dans les macrophages alvéolaires de souris GM-CSF $-/-$ corrige tous ces déficits, suggérant que le GM-CSF stimule la différenciation terminale des macrophages grâce au facteur de transcription PU.1. Les flèches bleues représentent les fonctions de PU.1 qui sont affectées par l'absence de GM-CSF. Figure adaptée de Trapnell et coll. avec accord de l'auteur [17].

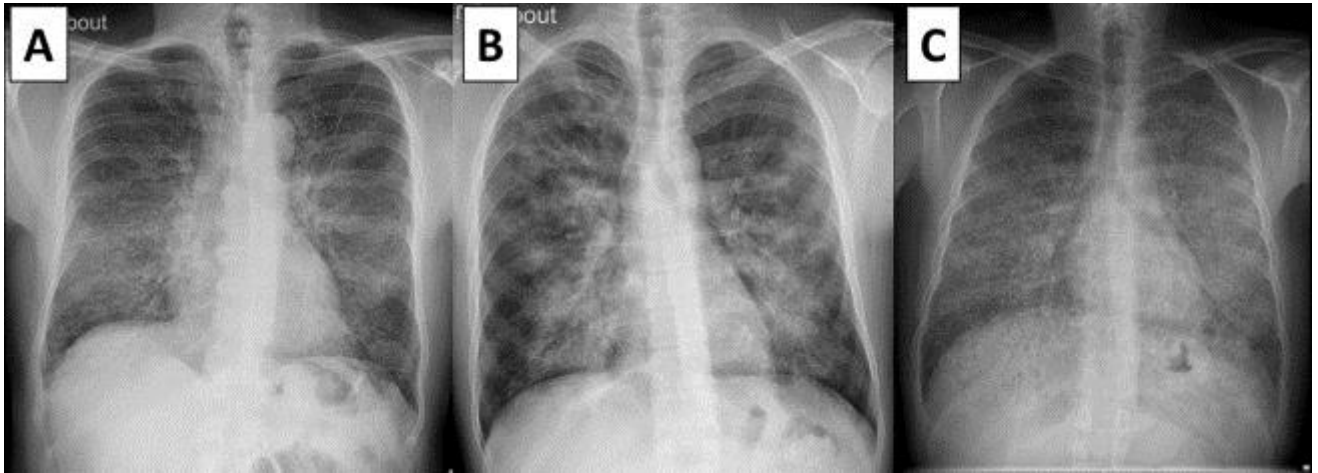


Figure 2 :

Radiographies thoraciques de 3 patients atteints de PAP auto-immune. On retrouve un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral, plus ou moins marqué : A : aspect réticulomicronodulaire à prédominance périhilaire en aile de papillon ; B : condensations alvéolaires bilatérales avec syndrome alvéolo-interstitiel sous-jacent ; C : aspect micronodulaire diffus bilatéral.

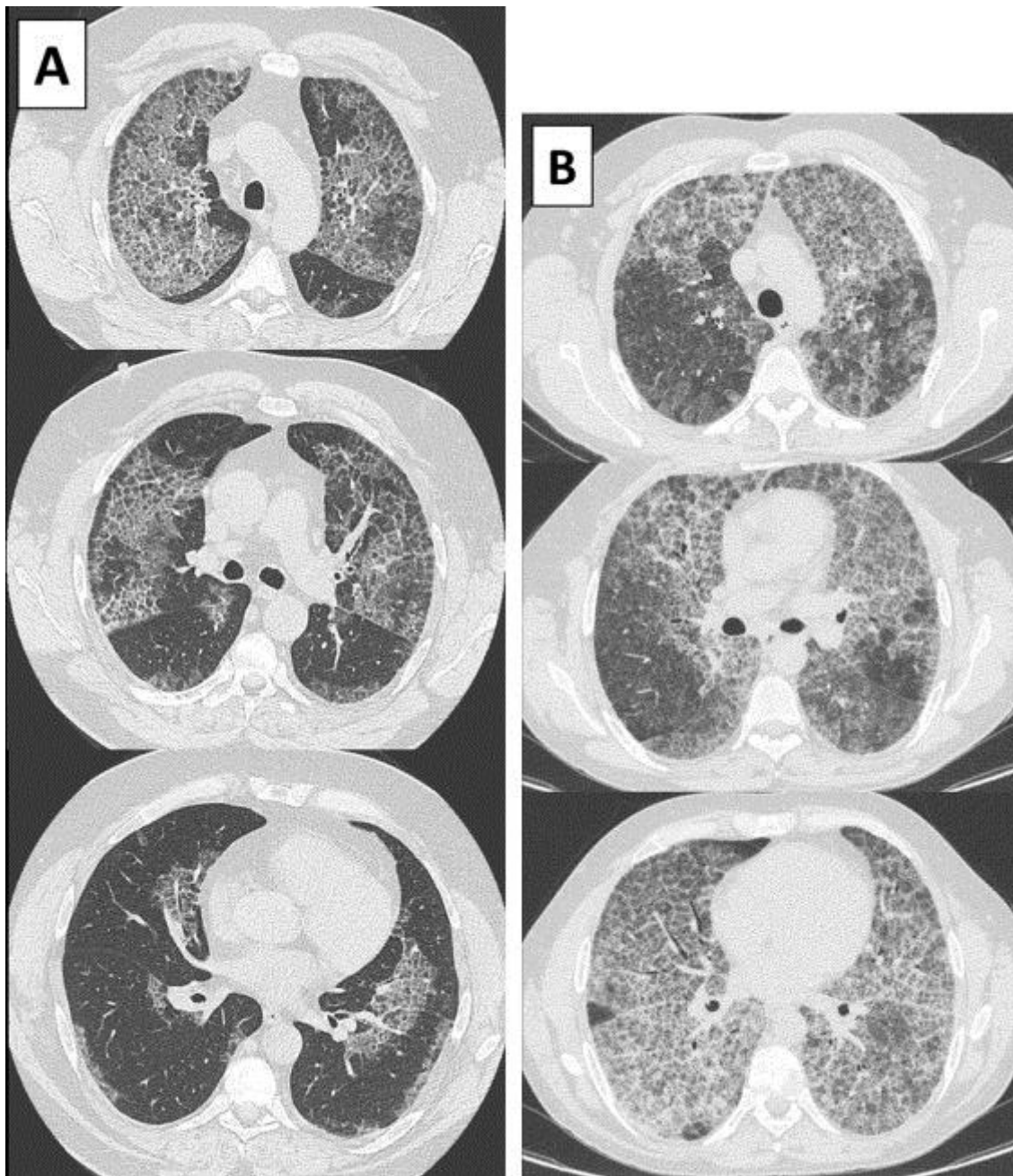


Figure 3 :

Scanner thoracique de deux patients atteints de PAP auto-immune. On retrouve un aspect en verre dépoli diffusément réparti en carte de géographie (« crazy paving ») avec des réticulations intralobulaires. Le patient A, simplement surveillé, présentait un tableau clinique moins grave que le patient B qui a bénéficié d'un grand lavage pulmonaire thérapeutique.

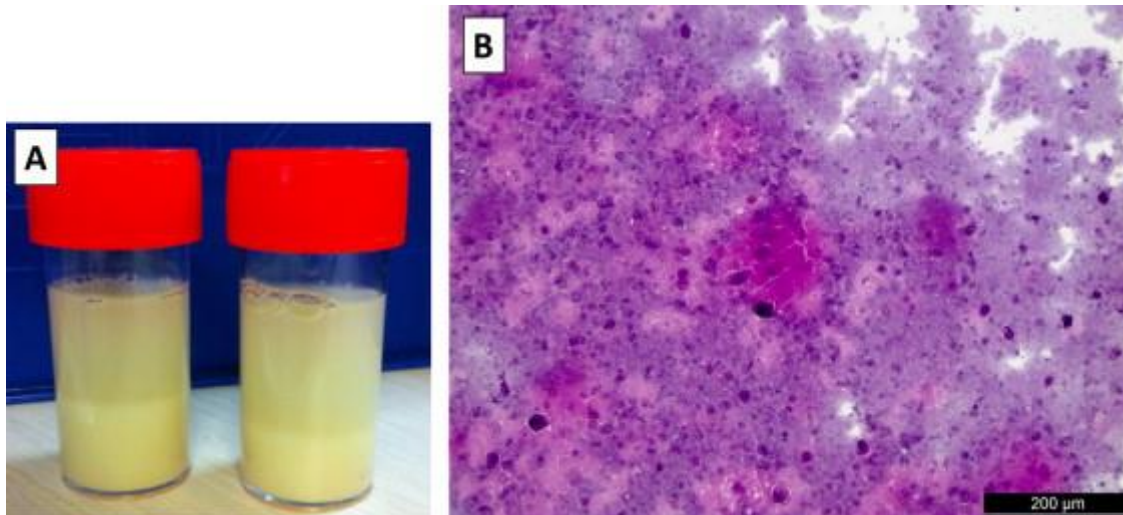


Figure 4 :

Lavage bronchoalvéolaire dans le cadre d'une PAP. A : aspect macroscopique laiteux avec sédimentation du matériel lipoprotéïnacé ; B : matériel acellulaire éosinophile avec coloration par le periodic acid-Schiff (PAS) positive.

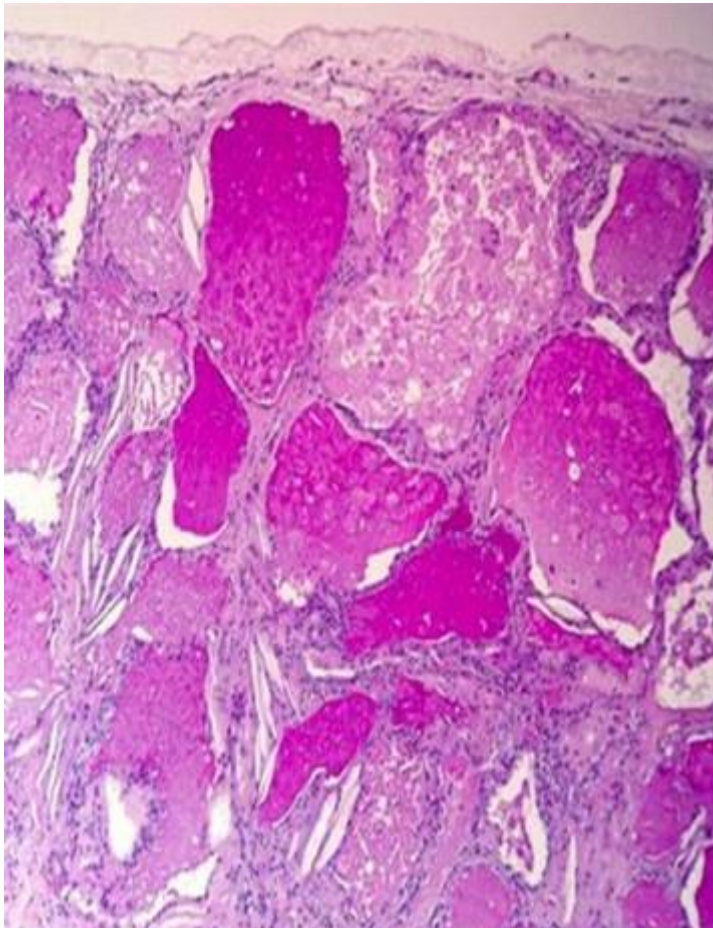


Figure 5 :

Aspect histologique d'une PAP sur biopsie pulmonaire chirurgicale : Matériel éosinophile acellulaire qui comble les alvéoles associé à une discrète réaction interstitielle lymphocytaire (coloration hématoxyline – éosine, grossissement x 100) [96].



Figure 6 :

Patient atteint de PAP en cours de traitement par grand lavage pulmonaire thérapeutique. Le patient est sédaté, en décubitus dorsal, intubé par une sonde sélective à double lumière. Un des canaux (distal sur ce cliché) est utilisé pour ventiler le patient (flèche rouge), l'autre canal (flèches blanches) sert au lavage de l'autre poumon et est connecté à des poches de sérum physiologique tiédi (flèches noires).



Figure 7 :

Liquide recueilli lors d'une séance de grand lavage pulmonaire thérapeutique. Noter la diminution de la turbidité de gauche (début de la procédure) à droite (fin de la procédure). On observe également le dépôt de matériel lipoprotéïnacé au fond des bocaux qui diminue au cours du lavage.