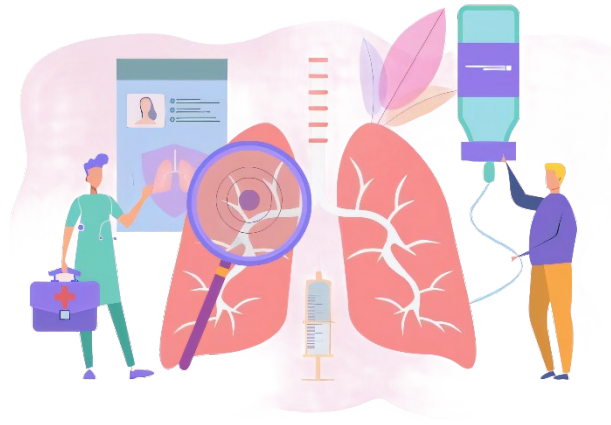




Lipoprotéinose pulmonaire : Nouvelles recommandations

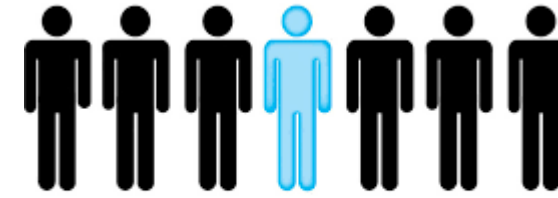
Dr MEJRI Islam, Tunisie



ULTRA

RARE DISEASE





0,2 / MILLION

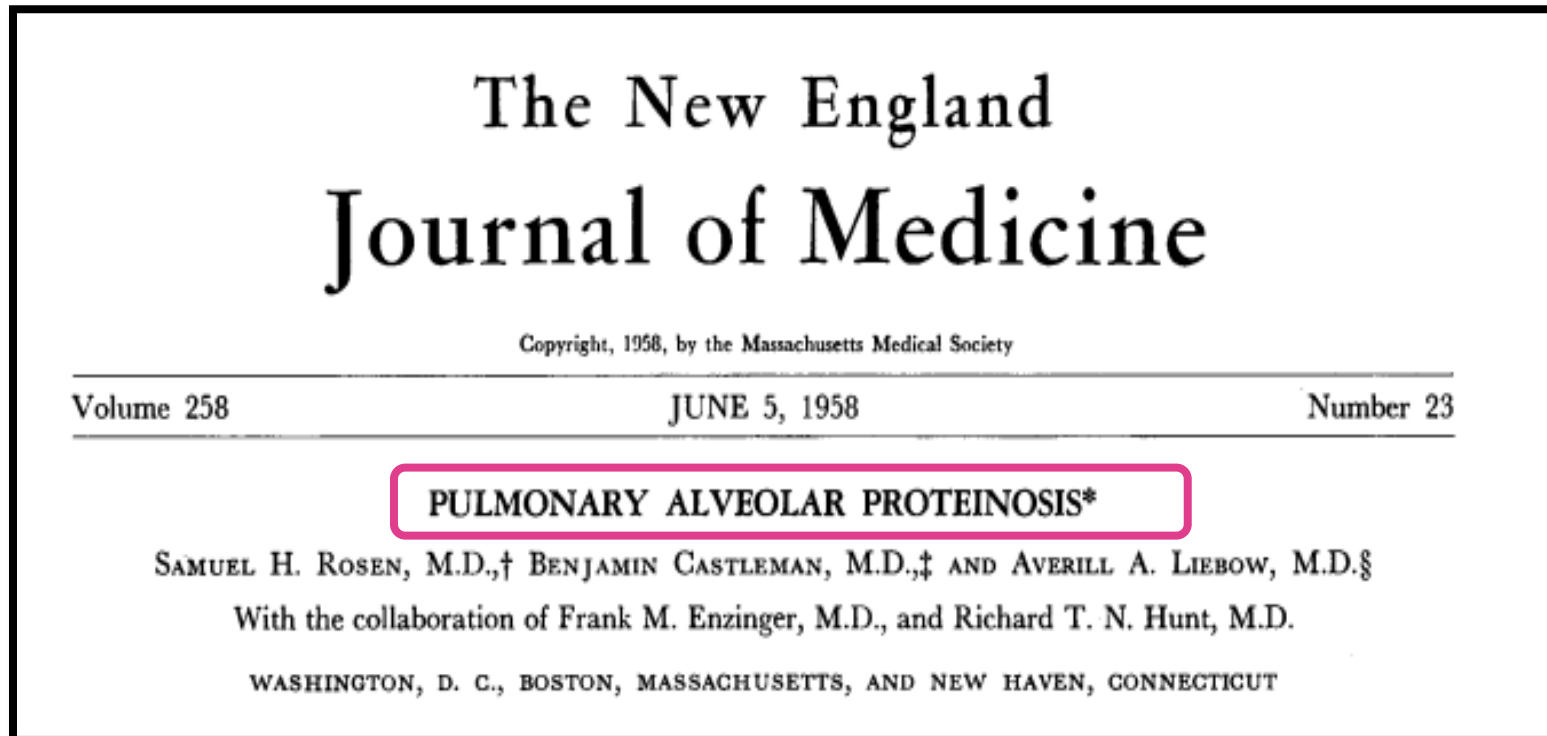


INTRODUCTION



La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) :

décrite pour la première fois par *Rosen* et al. en 1958 .



Rosen Pulmonary alveolar proteinosis. N. Engl. J. Med. 1958





2024 !!!

Enfin
les Premières Recommandations



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ERS OFFICIAL DOCUMENTS
C. MCCARTHY ET AL.

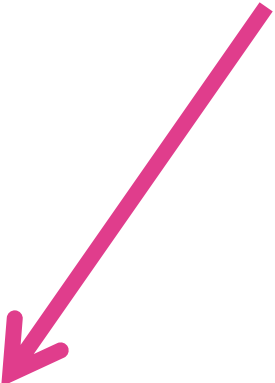
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis

Cormac McCarthy ^{1,24}, Francesco Bonella ^{2,24}, Marissa O'Callaghan¹, Clairelyne Dupin ³,
Tiago Alfaro ⁴, Markus Fally ⁵, Raphael Borie ³, Ilaria Campo ⁶, Vincent Cottin ⁷, Aurelie Fabre ⁸,
Matthias Griesse ⁹, Alice Hadchouel ¹⁰, Stephane Jouneau ¹¹, Maria Kokosi¹², Effrosyni Manali¹³,
Helmut Prosch ¹⁴, Bruce C. Trapnell¹⁵, Marcel Veltkamp^{16,17}, Tisha Wang¹⁸, Ingrid Toews¹⁹,
Alexander G. Mathioudakis ^{20,21,25} and Elisabeth Bendstrup ^{22,23,25}

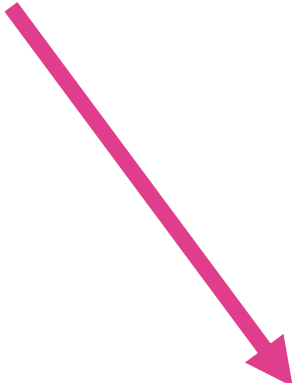


Définition

PAP : Accumulation de **matériel phospho-lipoprotéinacé** (surfactant)
dans les alvéoles pulmonaires.



Défaut de clairance

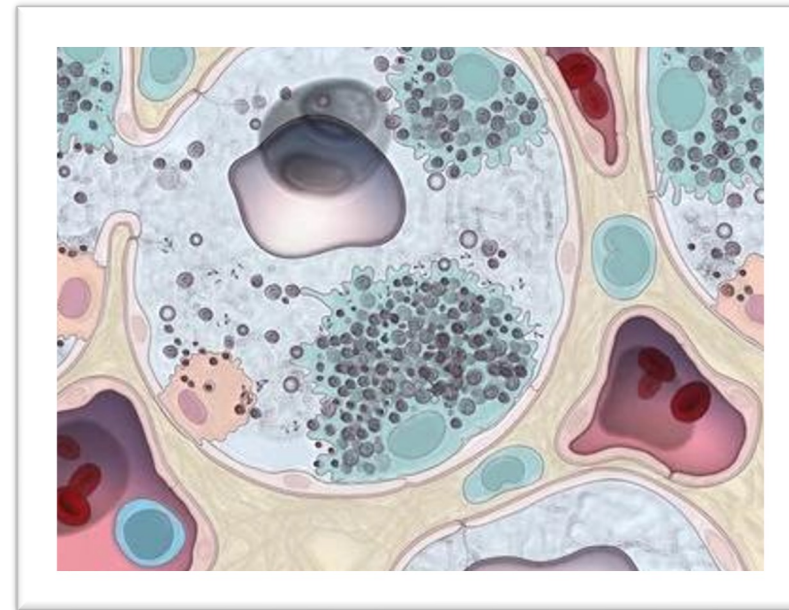
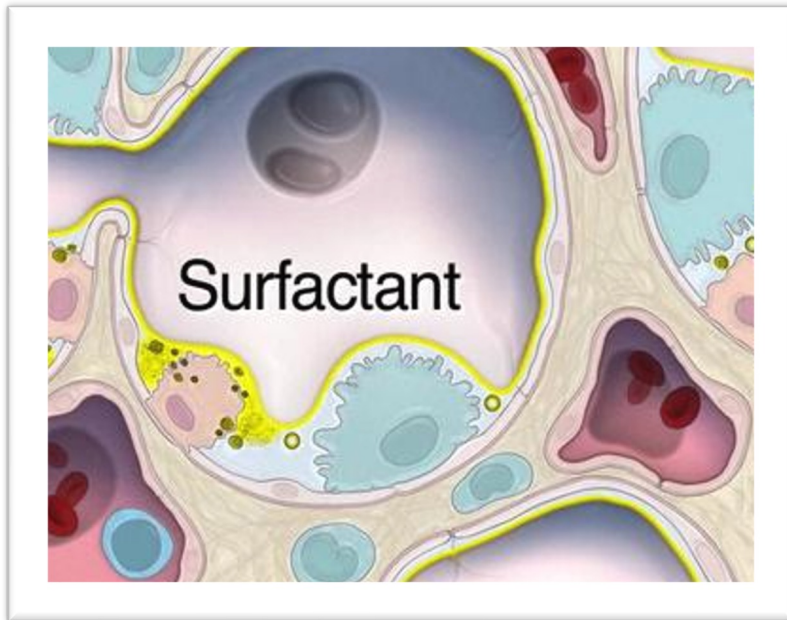


Excès de sécrétion



Définition

- ❖ PAP : accumulation de **matériel phospho-lipoprotéinacé** (surfactant) dans les alvéoles pulmonaires.



→ Troubles de l'hématose et des échanges gazeux

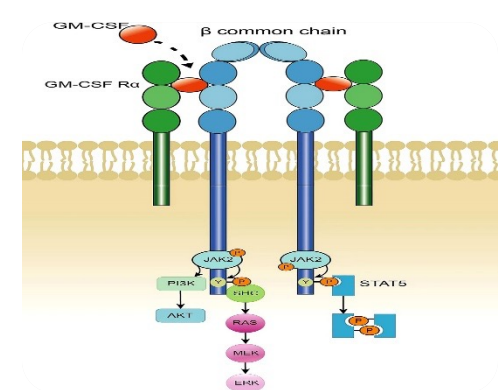
Epidémiologie

- ❖ Âge moyen : **51 ans** (la période néonatale jusqu'à 72 ans)
- ❖ Genre Ratio : **H/2 F**
- ❖ Incidence : **0,2 cas** par million d'habitants
- ❖ Augmentation de l'incidence des PAP
: après la catastrophe nucléaire de **Fukushima**



→ **Rôle de l'environnement !!!!!**

Physiopathologie

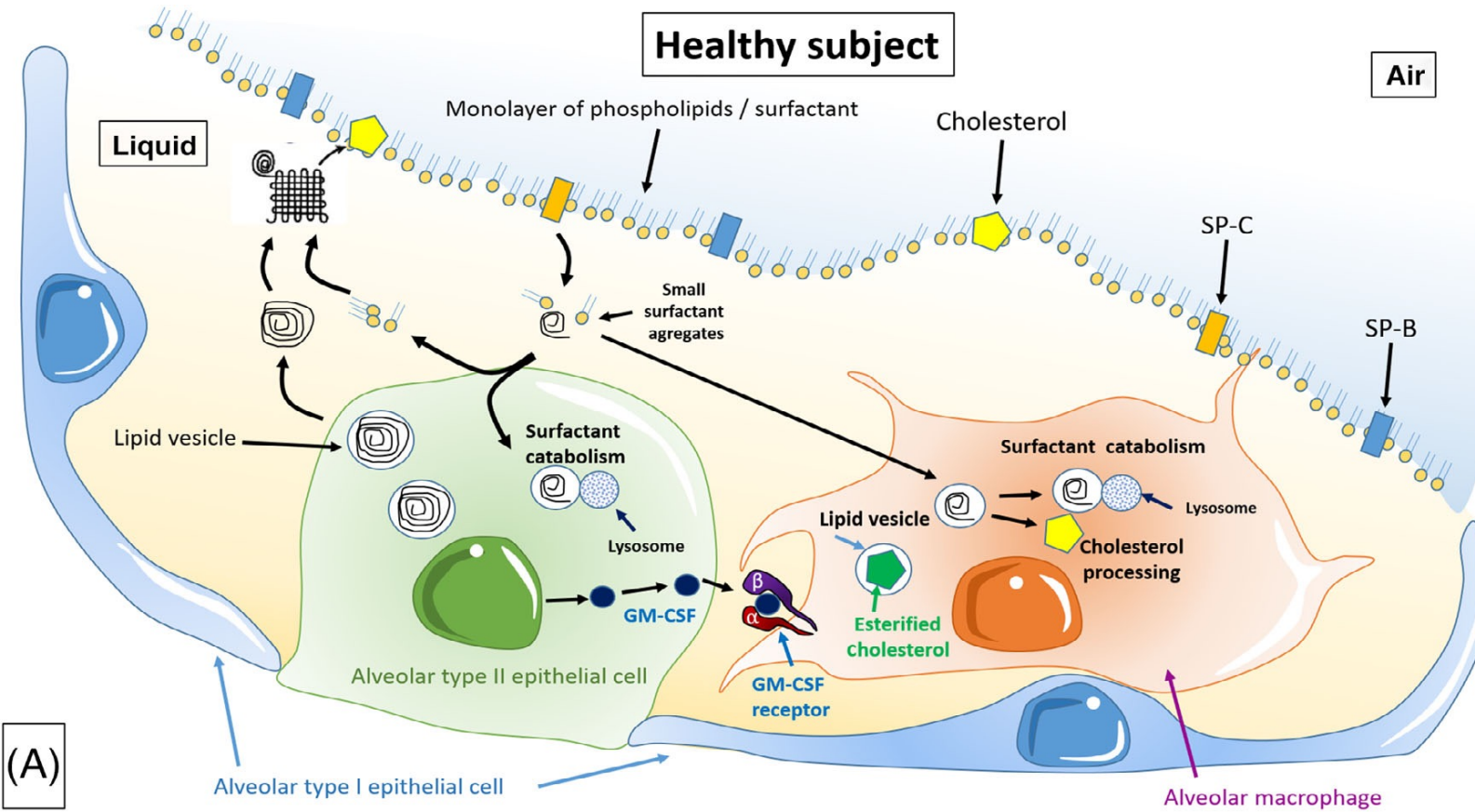


**Granocyte Macrophage-Colony
Stimulating Factor
GM-CSF**

Se lie à un son récepteur
membranaire

GM-CSF R

→ Différenciation et maturation du
macrophage alvéolaire



(A)



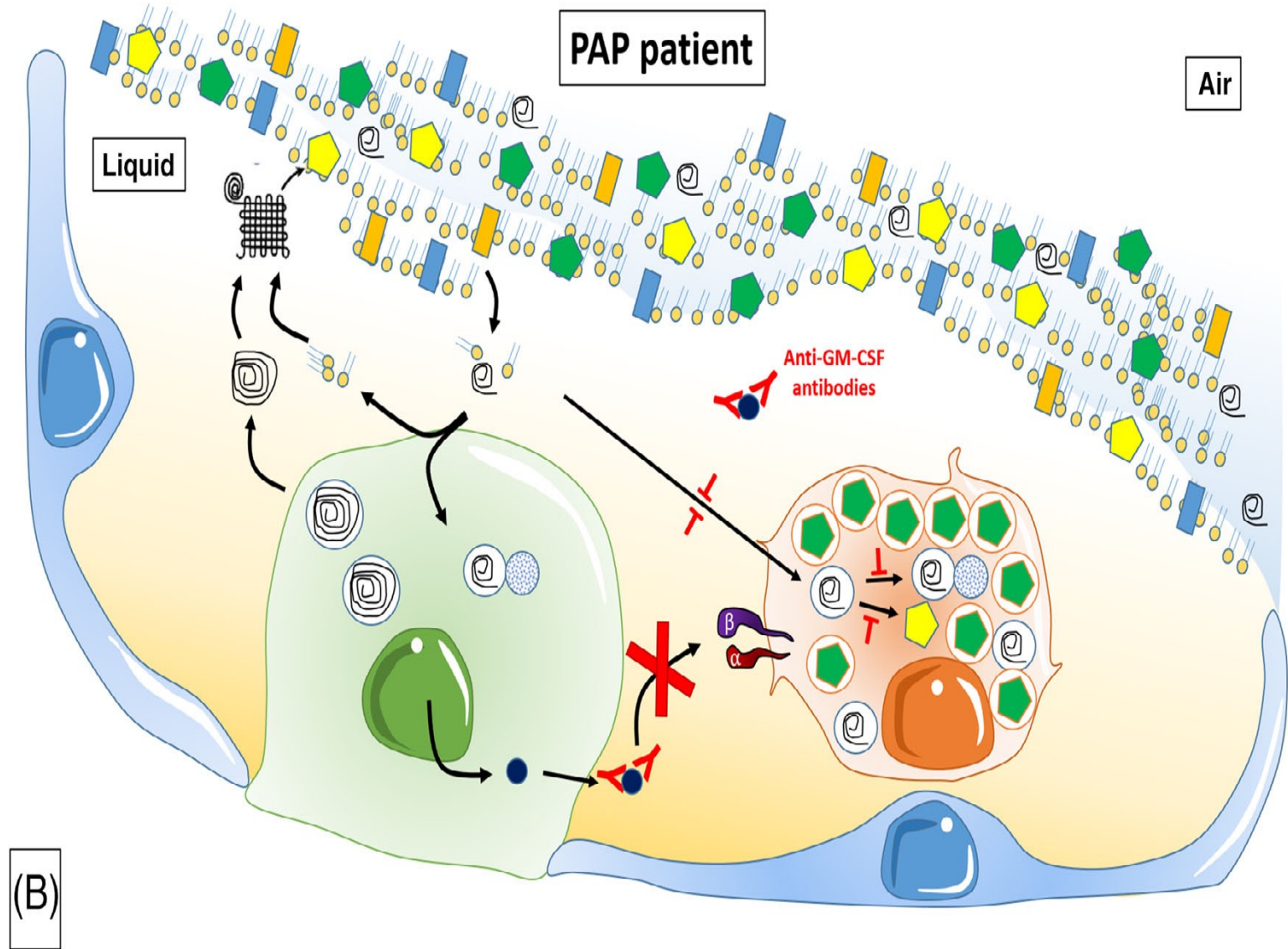
Physiopathologie

Autoanticorps anti-GM-CSF
Mutations des chaînes α et β du récepteur GM-CSF

Altération de la maturation
/ l'activation des macrophages

Altération de la **clairance** du
surfactant

Accumulation de surfactant dans
l'alvéole



Secondary PAP

Congenital PAP



Dysfunctional macrophage



Reduced number of normal macrophages

Foamy accumulation



Anti GM-CSF Ab



GM-CSF



Mutant GM-CSF receptor



Surfactant lipids

Primary PAP

Abnormal surfactant



Type II alveolar epithelial cell

Mature macrophage



Normal GM-CSF



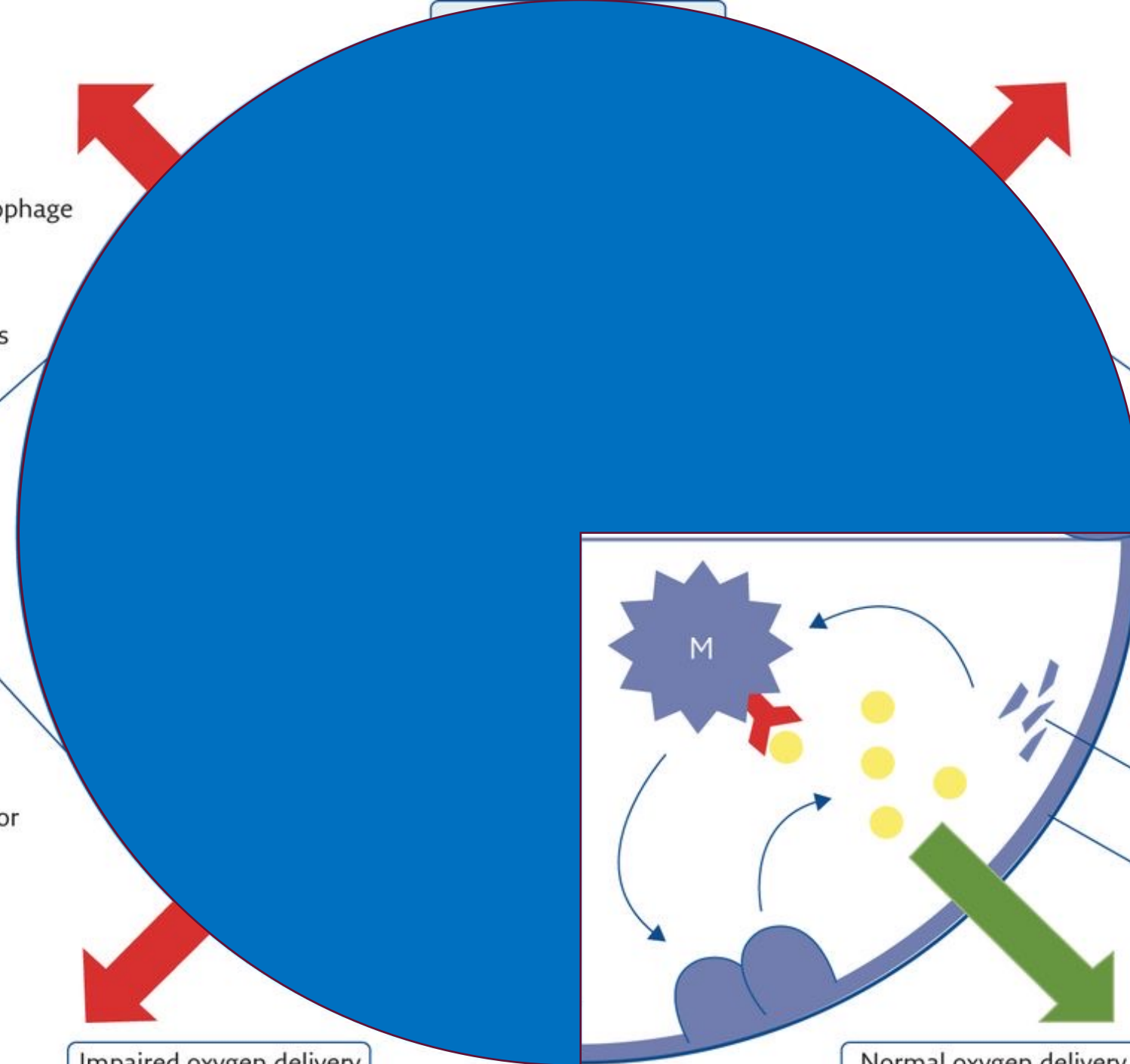
Small surfactant aggregates

Normal surfactant layer

Healthy alveolus

Impaired oxygen delivery

Normal oxygen delivery



Secondary PAP

Congenital PAP



Dysfunctional macrophage



Reduced number of normal macrophages

Foamy accumulation



Anti GM-CSF Ab



GM-CSF



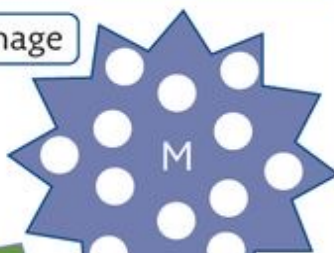
Mutant GM-CSF receptor



Surfactant lipids

Primary PAP

Foamy macrophage



Impaired oxygen delivery

Abnormal surfactant



Type II alveolar epithelial cell

Mature macrophage



Normal GM-CSF



Small surfactant aggregates

Normal surfactant layer

Healthy alveolus

Normal oxygen delivery

Secondary PAP



Dysfunctional macrophage



Reduced number of normal macrophages

Foamy accumulation



Anti GM-CSF Ab



GM-CSF



Mutant GM-CSF receptor



Surfactant lipids

Primary PAP

Alve

Congenital PAP

Abnormal surfactant



Type II alveolar epithelial cell

Mature macrophage



Normal GM-CSF



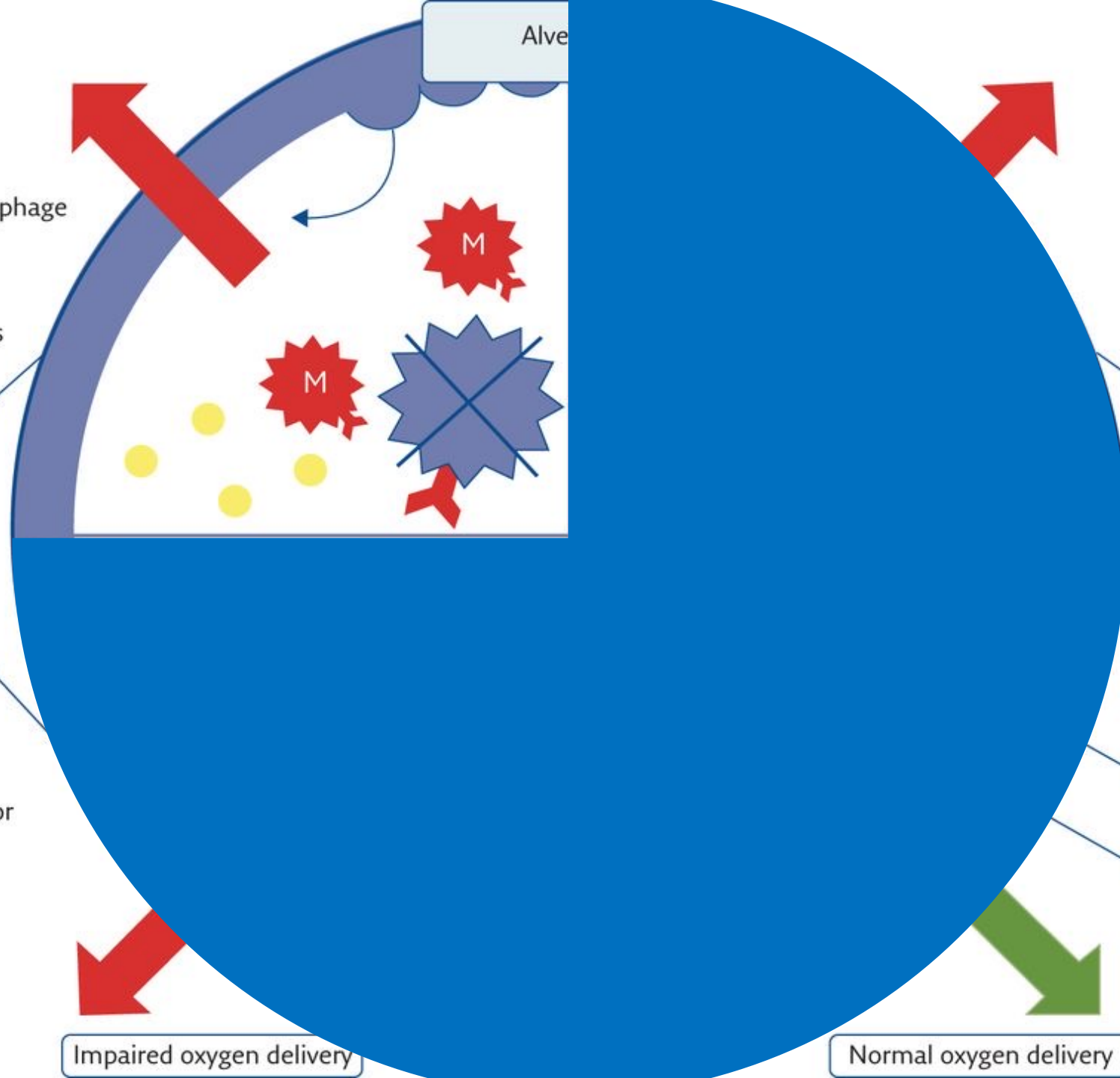
Small surfactant aggregates

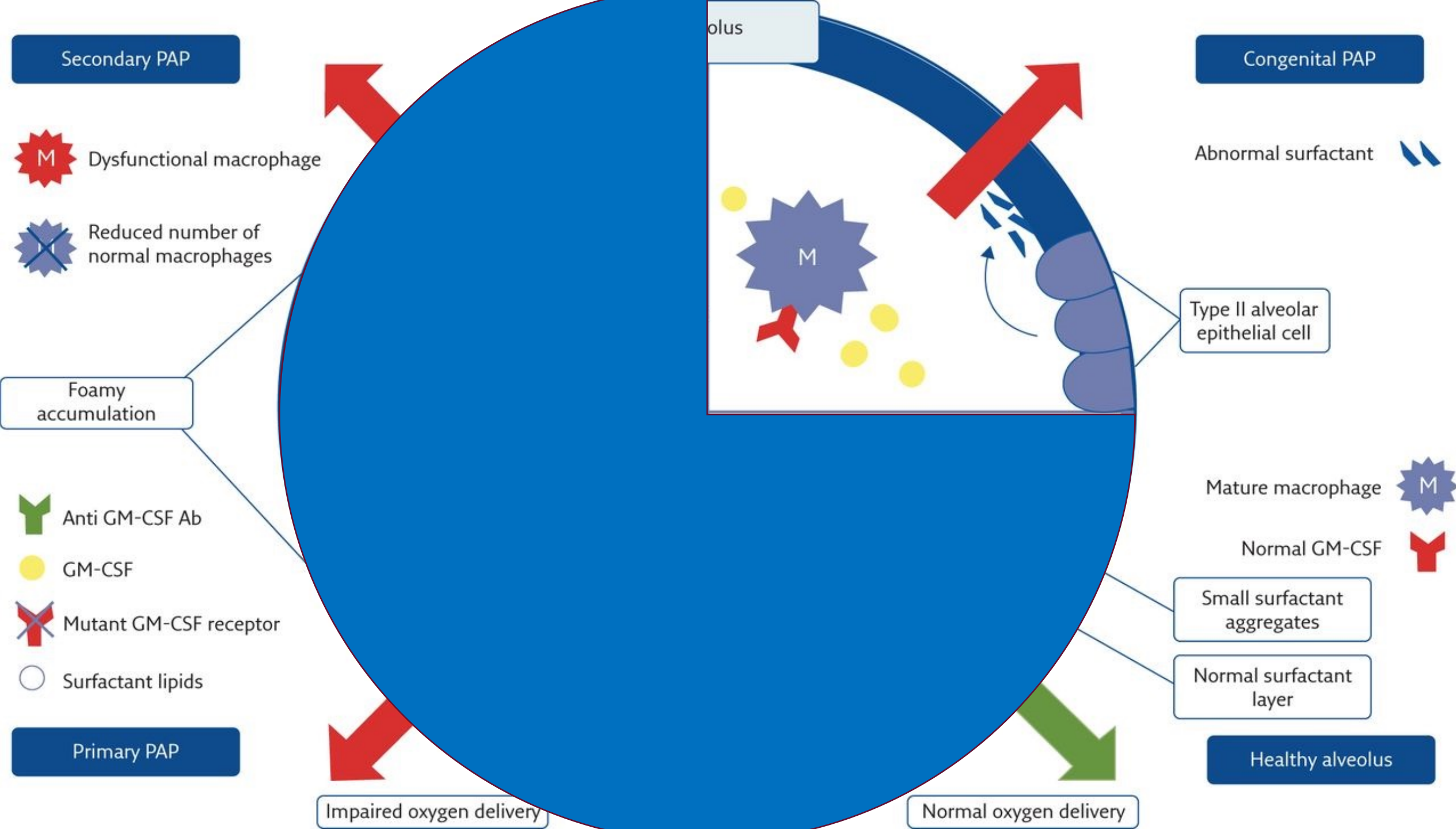
Normal surfactant layer

Healthy alveolus

Impaired oxygen delivery

Normal oxygen delivery





Classification



Auto-immunes

Primitive : auto-anticorps anti-GM-CSF
90%



Secondaires

Maladies hématologiques,
Inhalations de toxiques,
Infections

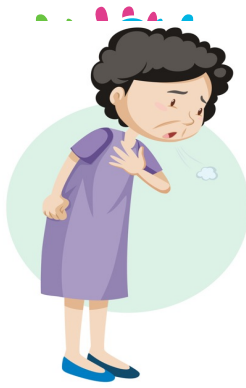


Génétiques

Mutation des gènes des protéines du
surfactant(SFTPB)
Mutations du récepteur du GM-CSF



Présentation clinique



- Pas de symptômes spécifiques : Dyspnée , toux et expectoration chroniques
- Un tiers des patients sont asymptomatiques.
- Rarement : Douleurs thoraciques , hémoptysies

→ Complications infectieuses !!!

- Râles crépitants : 50 % des cas
- Hippocratisme digital : 20 % des cas
- EFR : syndrome restrictif , DLCO : basse



Radiographie thoracique

Syndrome interstitiel bilatéral



Aspect réticulo-micronodulaire à prédominance péri-hilaire en aile de papillon.

Condensations alvéolaires bilatérales avec syndrome alvéolo-interstitiel sous-jacent.

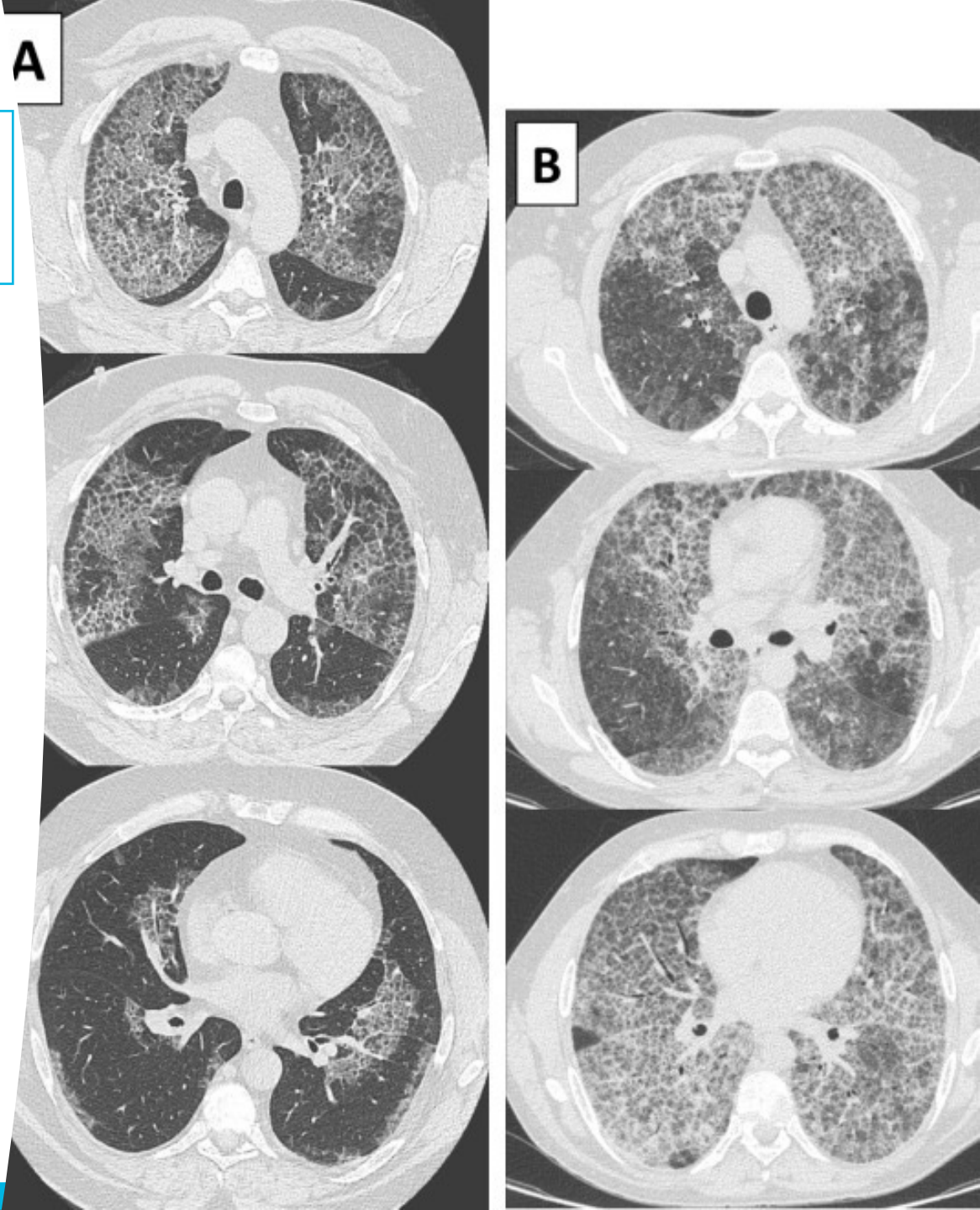
Aspect micronodulaire diffus bilatéral.

Imagerie thoracique

Zones en **verre dépoli** réparties en carte de géographie (juxtaposition de lobules sains et de lobules malades),

+

Epaississement des lignes septales inter- et intralobulaires



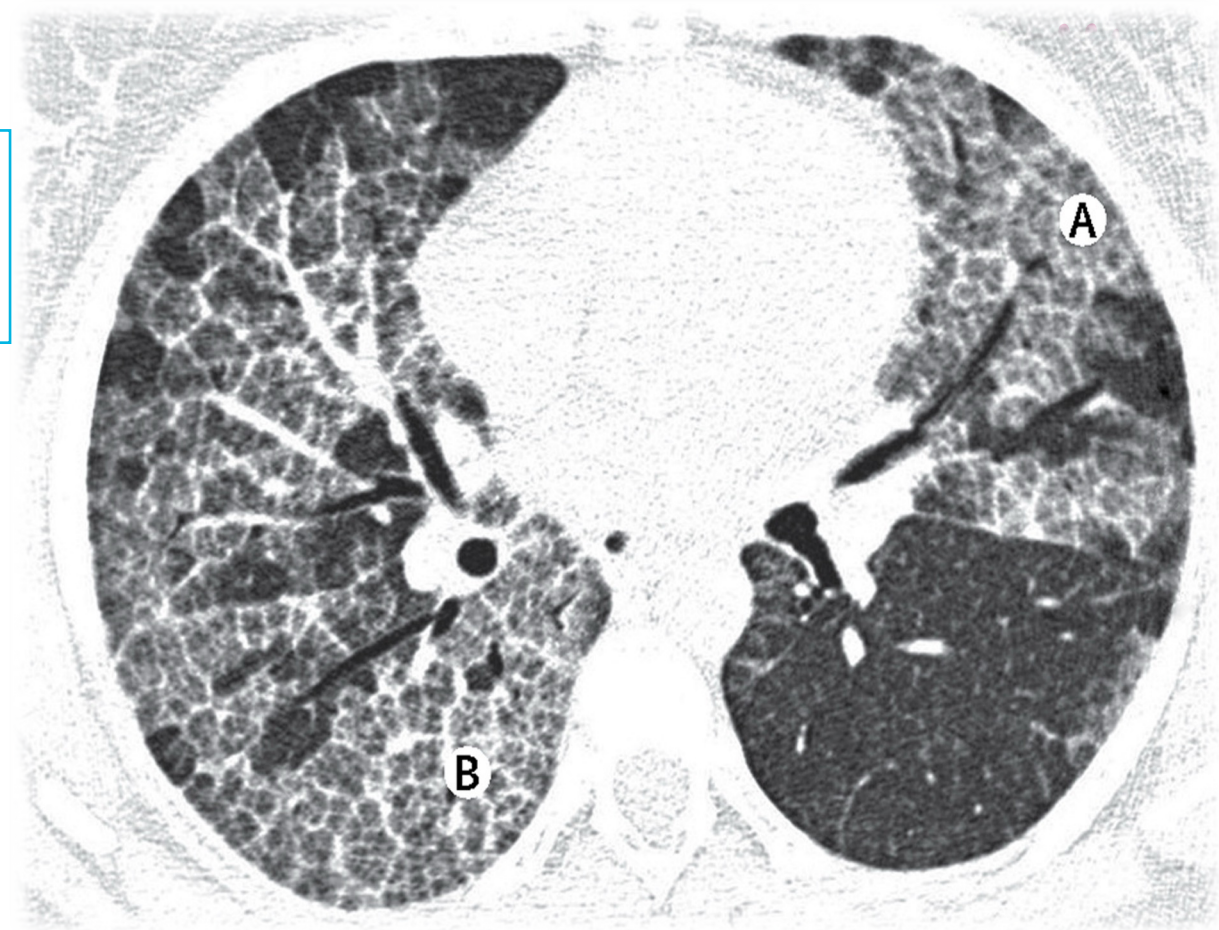
Imagerie thoracique

Zones en **verre dépoli** réparties en carte de géographie (juxtaposition de lobules sains et de lobules malades),

+

Epaississement des lignes septales inter- et intralobulaires

→ **Aspect de Crazy Paving +++**



Dallage fou





Crazy paving : à quoi penser?

infections

Pneumocystose

Pneumopathie à *Mycoplasma*

Tuberculose

Néoplasies

Adénocarcinome lipidique pulmonaire

Pneumonies iatrogènes

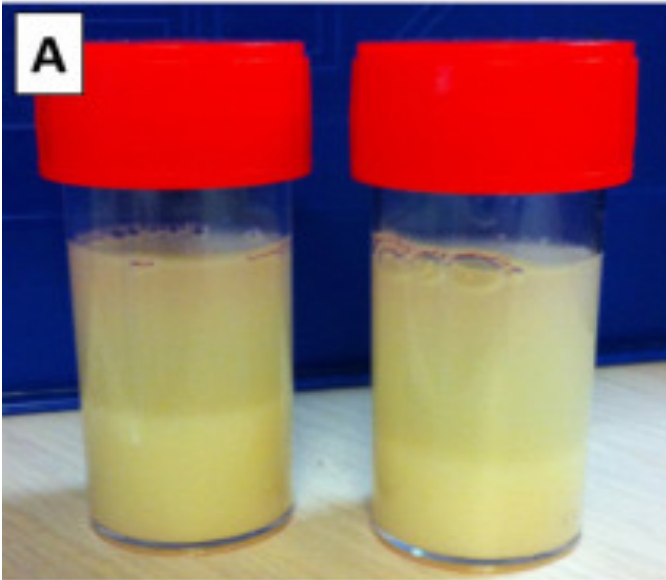
Médicaments (ex. : amiodarone, bléomycine, sels d'or, méthotrexate, topotécan, cyclophosphamide)

Radiothérapie

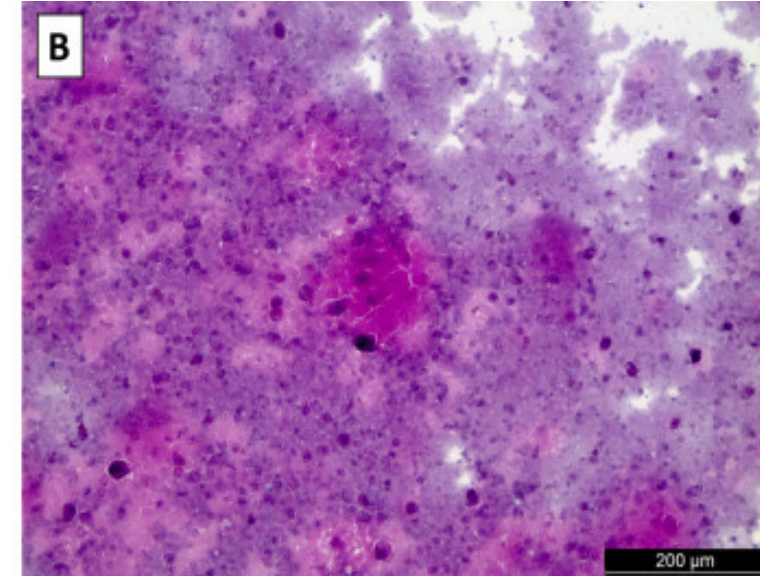


Diagnostic positif

Lavage bronchiolo-alvéolaire :



L'endoscopie bronchique
normale
LBA « laiteux » +++



Matériel granuleux acellulaire éosinophile protéinacé **PAS positif** ,

ME : Structures phospholipidiques en lamelles concentriques appelées « **corps lamellaires** »





Biologie : Anticorps anti-GM-CSF

titre > 19 µg/ML

- Sensibilité de 100 %
- Spécificité de 92 à 98 %

PAP auto-immune active



CHU RENNES

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

Le dosage des auto-anticorps anti-GM-CSF (BHN250 soit 67,5€) 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 et 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.

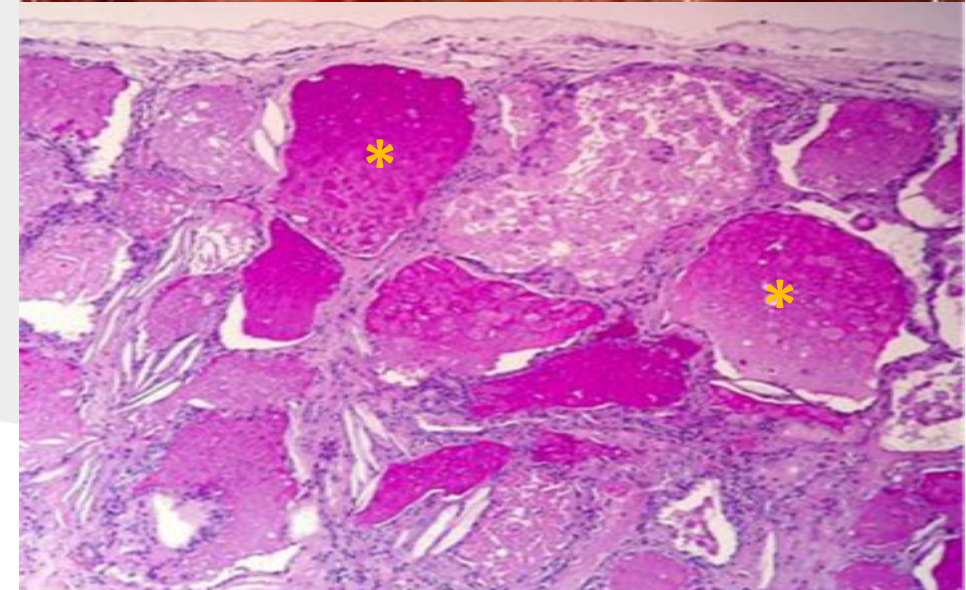
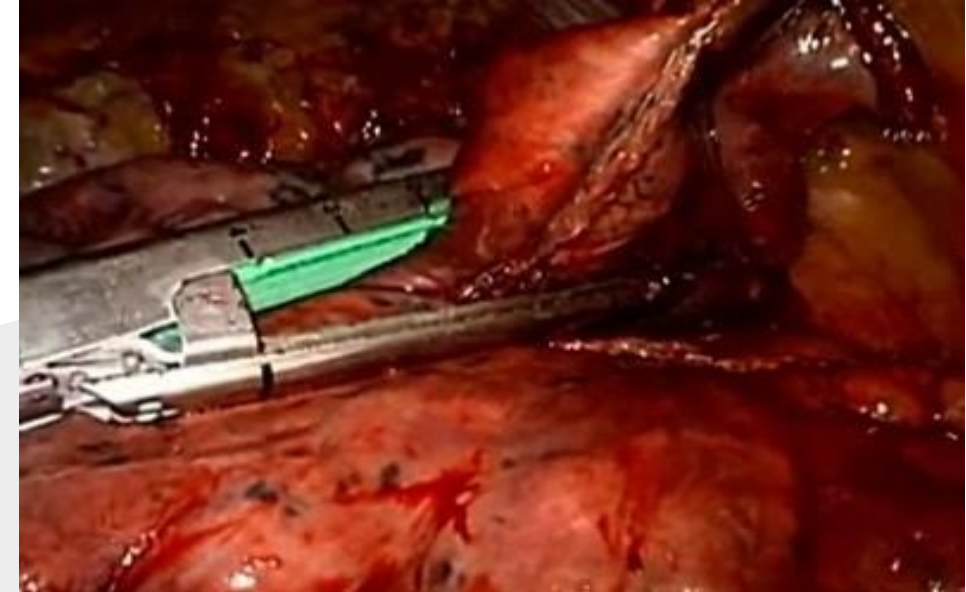


Histologique

Trans-bronchique/ Chirurgicale :

Alvéoles pulmonaires et des bronchioles terminales remplies d'un matériel éosinophile acellulaire

PAS positif





Protéinose Alvéolaire Pulmonaire

Démarche Diagnostique





PAP present: based on compatible history, radiological $\pm$ BAL findings

Serum GM-CSF autoantibody test

+

-

Disease present that is known to cause PAP

+

-

Serum GM-CSF levels

+

-

GM-CSF receptor analysis
and gene mutation tests

Surfactant-related
gene mutation tests

+

-

Histology
compatible
with PAP

+

-

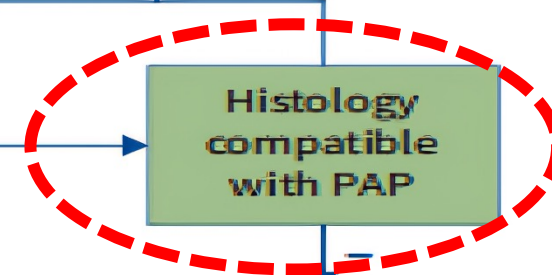
Autoimmune
PAP

Secondary
PAP

Hereditary
PAP

Surfactant
production
disorder

Unclassified
PAP



Guidelines ERS 2024

Guideline Or Statement  Access

European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis

Cormac McCarthy  | Francesco Bonella  | Marissa O'Callaghan [Show More](#) 

European Respiratory Journal 2024; 2400725; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2024>

Recommendation

We suggest to not routinely perform lung biopsy as part of the diagnostic work up of patients with suspected PAP (moderate certainty, conditional recommendation).

WHAT'S
NEW?

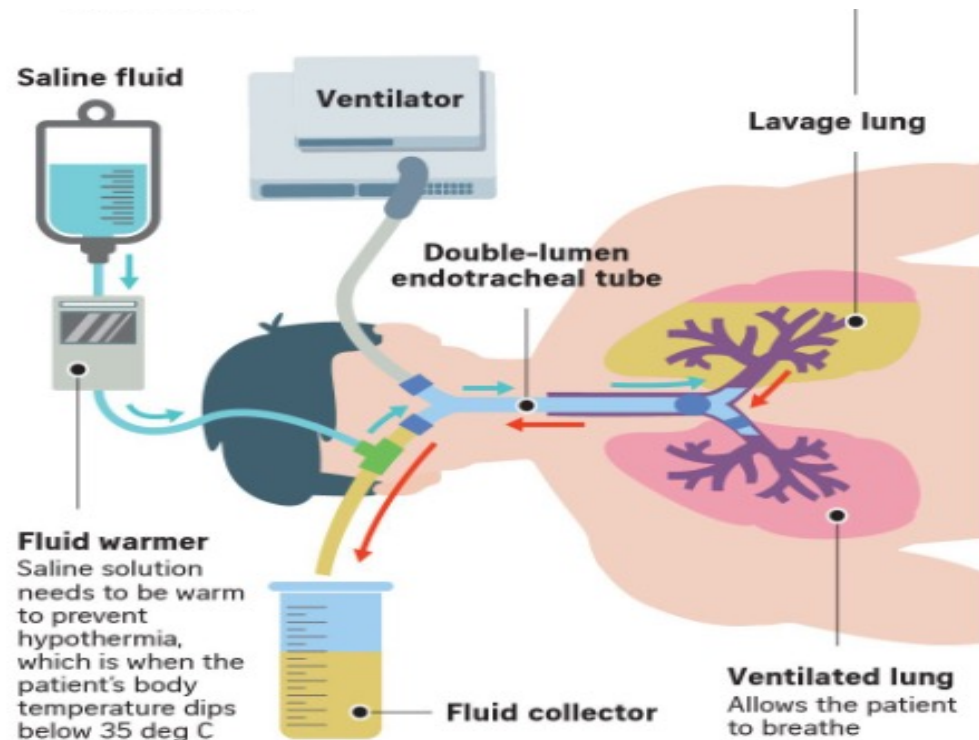
Protéinose Alvéolaire Pulmonaire

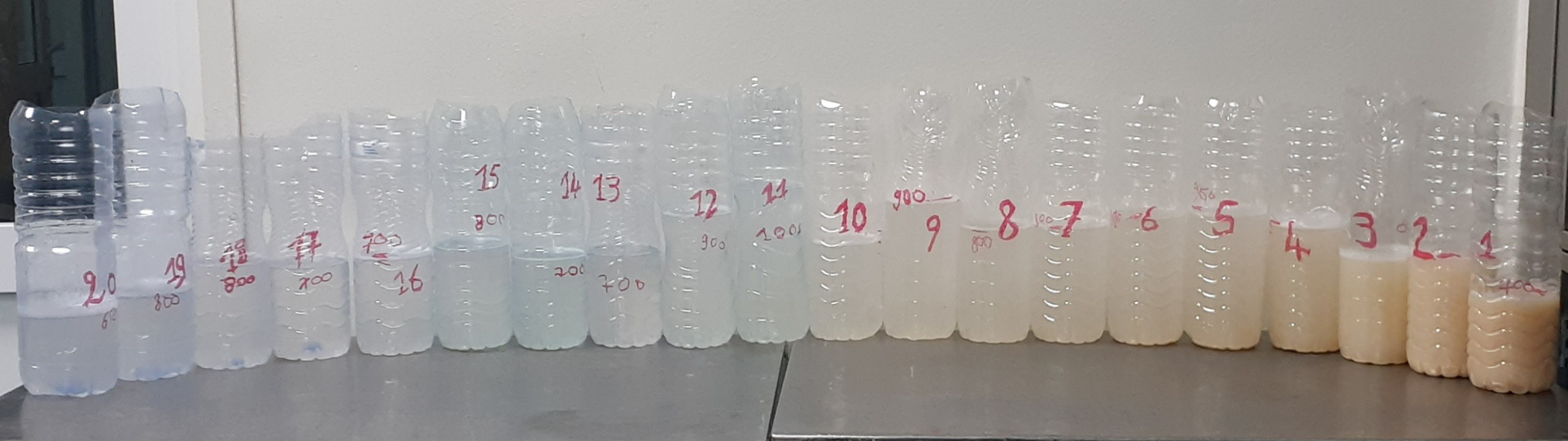
Prise en charge thérapeutique



Recommendation

1. We recommend performing bilateral whole lung lavage in patients with autoimmune PAP with evidence of gas exchange impairment and either symptoms, or functional impairment. Strong recommendation, very low certainty of evidence.





- Un grand lavage bronchiolo-alvéolaire
 - Poumon droit
- 20 cycles de 1L : quantité totale 20 L

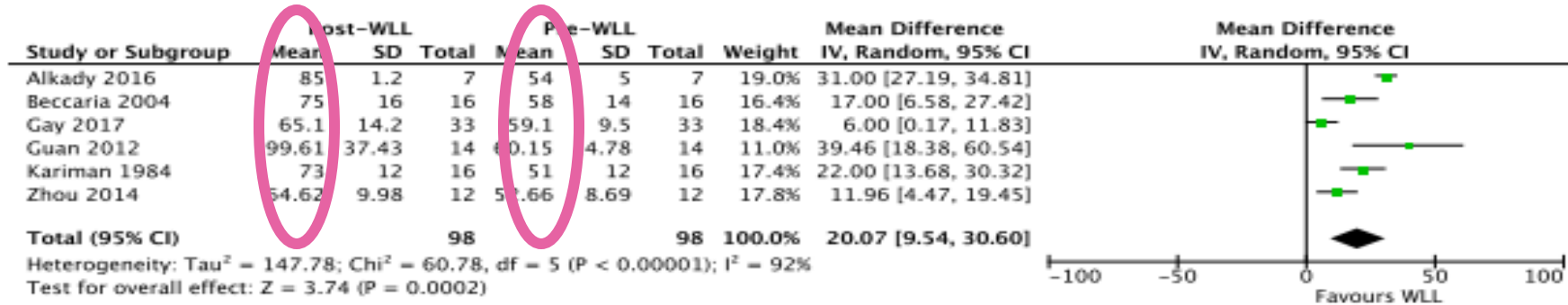
- Lavage des deux poumons : 20 L à gauche
30 L à droite

18 heures

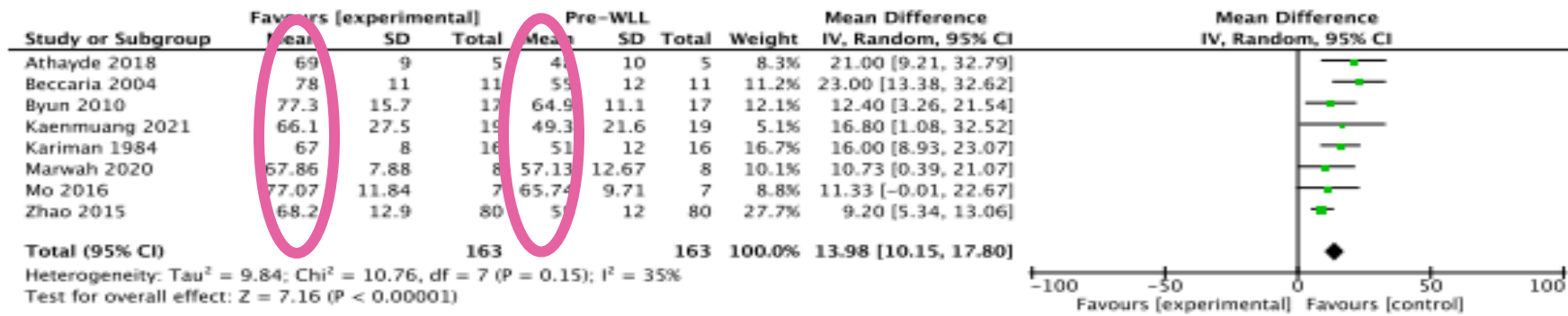


Métanalyse : Effet du GLP sur les échanges gazeux

PaO₂ within one month post-WLL compared to pre-procedure

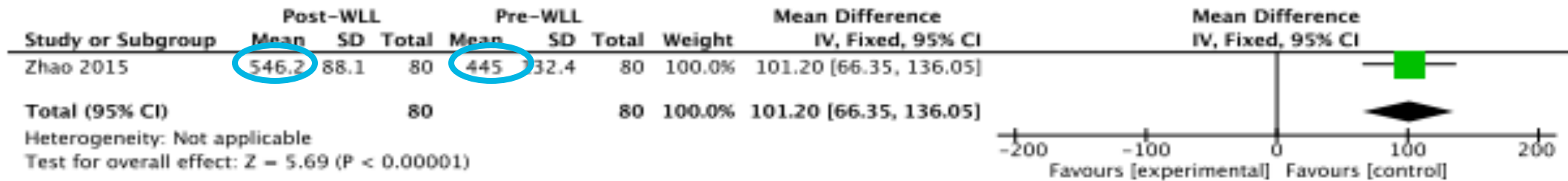


PaO₂ months to years post-WLL compared to pre-procedure

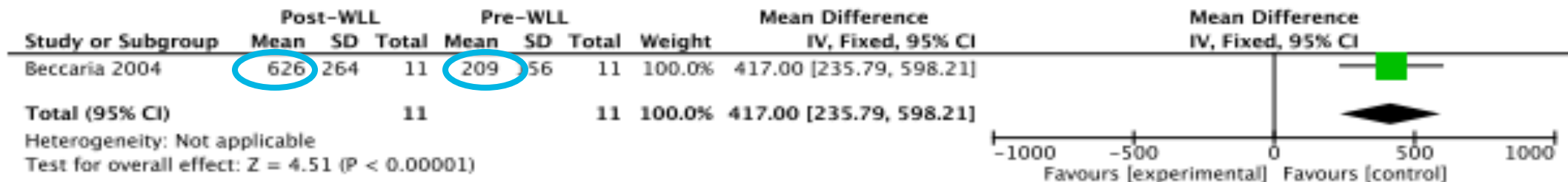


Metanalyse : Effet du GLP sur les la tolérance à l'effort

6MWT months to years post-WLL compared to pre-procedure



Exercise tolerance assessed using treadmill months to years post-WLL compared to pre-procedure



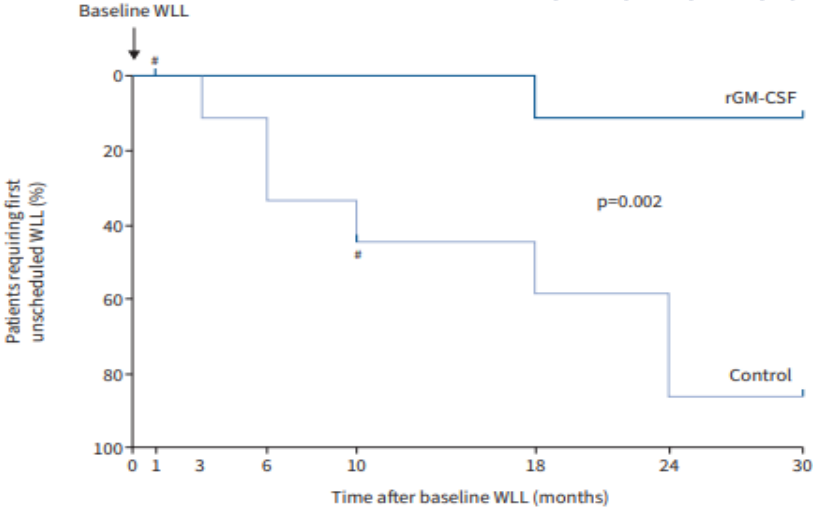


GM-CSF (Sargramostim)

Forme sous cutanée , **Forme inhalée ++**



Retarde le recours au GLP
Améliore les symptômes / échanges gazeux



Ilaria Campo ; et al , Eur Respir J 2024

TABLE 4 Primary analysis of key secondary end-points		
End-point	Estimated difference (95% CI) (rGM-CSF versus control) [#]	p-value [#]
Pulmonary gas transfer		
P_{aO_2} (mmHg)	9.5 (5.7–13.3)	<0.0001
P_{A-aO_2} (mmHg)	–10.1 (–14.8– –5.4)	<0.0001
D_{LCO} (% predicted)	11.6 (1.9–21.3)	0.022
Pulmonary function		
VC (% predicted)	2.3 (–5.3–9.9)	0.532
Radiological assessment		
GGO score	–0.822 (–1.7–0.01)	0.053
SF-36 general health score	4.72 (–1.88–11.33)	0.149
Serum biomarkers		
CyFra21.1 (ng·mL ^{–1})	–0.24 (–0.44– –0.04)	0.022
CEA (ng·mL ^{–1})	–0.47 (–0.71– –0.22)	0.001
KL-6 (U·mL ^{–1})	–3689 (–6972– –406)	0.030

Recommendation

We recommend inhaled GM-CSF for symptomatic patients with confirmed autoimmune PAP. (Strong recommendation for the intervention; very low certainty of evidence).

Rituximab

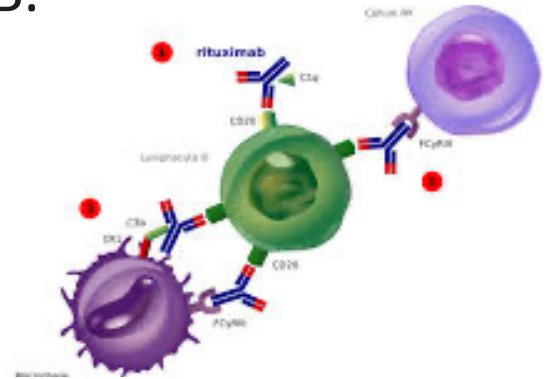


Anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène **CD20** des lymphocytes B.

Dans les maladies auto-immunes : déplétion en lymphocytes B

→ Baisse de la sécrétion des anticorps dont les anti-GM-CSF

1 gr à J1 et J14 , puis 1 gr chaque 6 mois



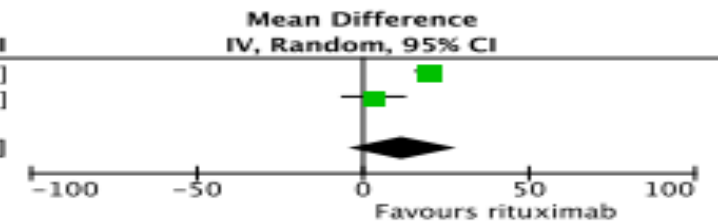
Recommendation

We suggest the use of rituximab for patients with confirmed primary autoimmune pulmonary alveolar proteinosis who remain significantly symptomatic, requiring supplemental oxygen, despite whole lung lavage therapy or exogenous GM-CSF treatment (very low certainty, conditional recommendation).

Métanalyse : Rituximab versus Placebo

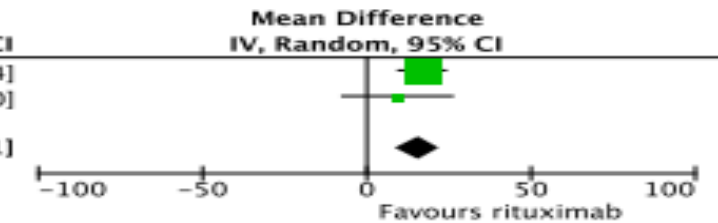
PaO₂ 6-12 months post-rituximab, compared to baseline

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Kavuru 2011	74.3	4.6	9	54.7	3.4	10	53.5%	19.60 [15.93, 23.27]
Soyez 2018	70.45	14.19	11	67.33	7.24	12	46.5%	3.12 [-6.21, 12.45]
Total (95% CI)			20			22	100.0%	11.94 [-4.17, 28.05]
Heterogeneity: $\tau^2 = 122.71$; $\chi^2 = 10.37$, $df = 1$ ($P = 0.001$); $I^2 = 90\%$								
Test for overall effect: $Z = 1.45$ ($P = 0.15$)								



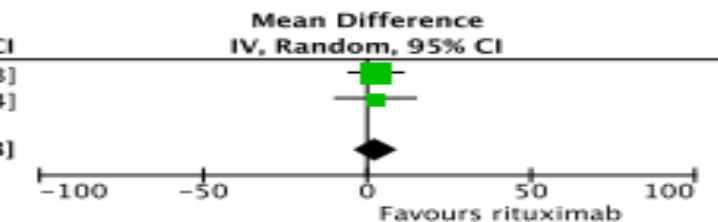
DLCO 6-12 months post-rituximab, compared to baseline

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Kavuru 2011	56.4	9.7	9	39.6	5.3	10	84.6%	16.80 [9.66, 23.94]
Soyez 2018	63.3	20.07	10	54	18.86	11	15.4%	9.30 [-7.40, 26.00]
Total (95% CI)			19			21	100.0%	15.64 [9.08, 22.21]
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.65$, $df = 1$ ($P = 0.42$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 4.67$ ($P < 0.00001$)								



FVC 6-12 months post-rituximab, compared to baseline

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Kavuru 2011	63.7	10.2	9	61	7.8	10	68.7%	2.70 [-5.53, 10.93]
Soyez 2018	81.55	11.74	11	79	18.44	13	31.3%	2.55 [-9.64, 14.74]
Total (95% CI)			20			23	100.0%	2.65 [-4.17, 9.48]
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.00$, $df = 1$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.76$ ($P = 0.45$)								



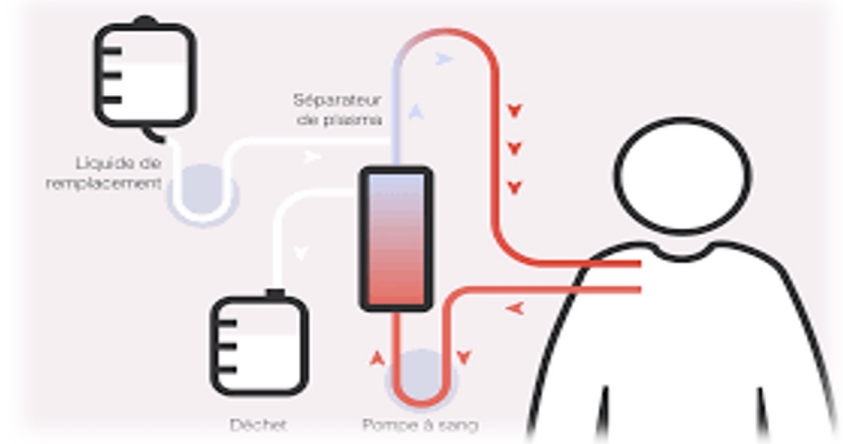
Plasmaphérèse /Echanges plasmatiques



Formes auto-immunes ++

Echec thérapeutique

Patients : > 4L d'O₂ , deux GLP ou plus



Recommendation

We suggest the use of plasmapheresis for patients with confirmed autoimmune PAP who remain significantly symptomatic, requiring high flow of supplemental oxygen (≥4L /min) or two or more WLL over a period of a year, despite receiving exogenous GM-CSF and rituximab, or having previously failed these treatments (conditional recommendation, very low certainty,).

Moyens thérapeutiques



Grand lavage
pulmonaire

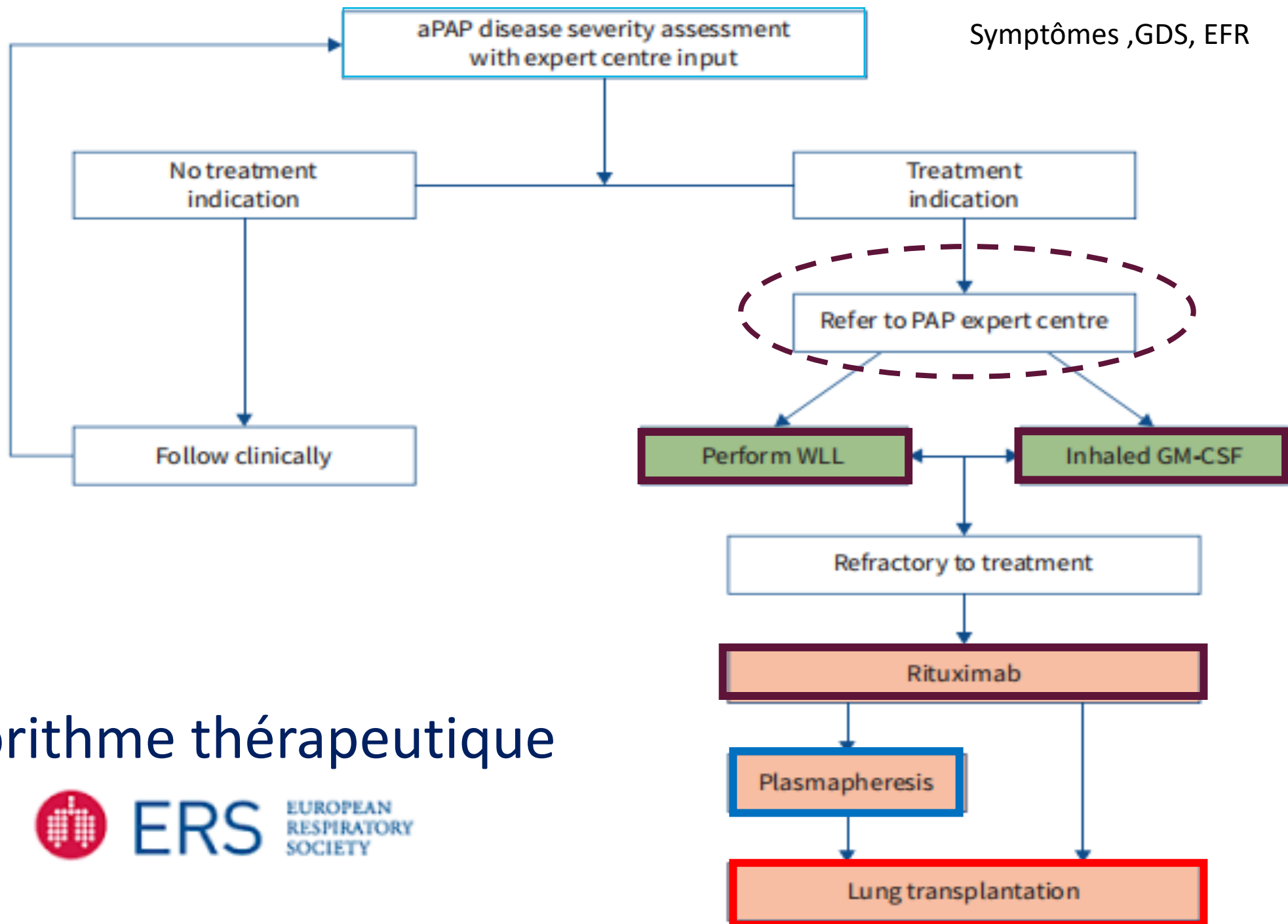
Rituximab

GM-CSF

Plasmaphérèse



Mesures associées : Vaccination , réhabilitation , sevrage tabagique



Algorithme thérapeutique



ERS

EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY



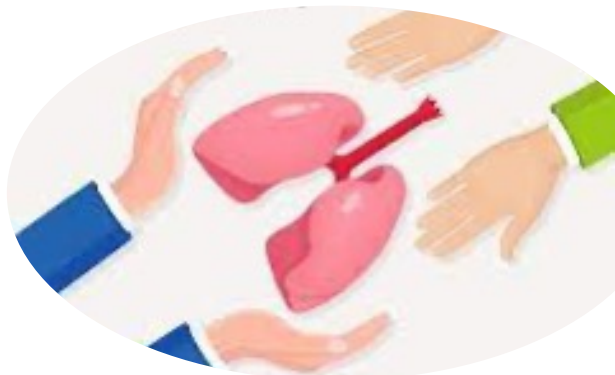
Evolution

- Une amélioration spontanée est possible, observée dans 17 à 25 % des cas,
- Des résolutions spontanées ont même été décrites, dans 8 à 11 % des cas
- L'éviction de certains aérocontaminants, tels que le tabac ou les poussières est nécessaire
- La survie à 5 ans : de 88 ± 4 % en 2002 .
- Survie à 5 ans soit actuellement de l'ordre de **95 %**



Take Home Messages

ERS Guidelines 2024



Biopsie Chirurgicale
Exceptionnelle



Diagnostic positif

*TDM+LBA+ Anti GM-CSF+
Etude génétique.*



Grand Lavage pulmonaire

*1ère option thérapeutique
PAP symptomatique*



GM-CSF inhalé +++

Forme auto-immune



Rituximab, Plasmaphérèse

Echec thérapeutique