

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES

Argumentaire scientifique

Protocole national de diagnostic et de soins

Protéinose alvéolaire pulmonaire

rédigé sous la coordination

Pr Stéphane Jouneau

Centre de référence des maladies
pulmonaires rares
OrphaLung

Juillet 2025

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies pulmonaires rares – OrphaLung. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Protéinose alvéolaire pulmonaire ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS (www.has-sante.fr), sur le site de la filière (www.respifil.fr) ainsi que sur le site du centre de référence www.maladies-pulmonaires-rares.fr.

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Argumentaire	5
1 Prise en charge diagnostique	5
2 Prise en charge thérapeutique aPAP.....	6
2.1 Grand lavage pulmonaire thérapeutique (WLL)	6
2.2 Supplémentation en <i>Granolocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF)</i> inhalé	7
2.3 Rituximab	11
2.4 Plasmaphérèses	12
2.5 Transplantation pulmonaire	13
3 Annexes.....	14
3.1 Recherche documentaire et sélection des articles	14
3.1.1 Recherche documentaire	14
3.1.2 Critères de sélection des articles	14
3.2 Liste des participants	15
4 Références bibliographiques	17

Liste des abréviations

aPAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire) auto-immune
CJP	Critère de jugement principal
CJS	Critère de jugement secondaire
CPT	Capacité pulmonaire totale
DAaO ₂	Différence alvéolo-artérielle en oxygène
DLco	Capacité de transfert du monoxyde de carbone
DSS	Score de sévérité
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ERS	European Respiratory Society
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage-colony stimulating factor
PAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire)
PaO ₂	Pression partielle en dioxygène
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SC	Injection sous-cutanée
SGRQ	Questionnaire respiratoire de St George
TDM	Scanner thoracique
TM6	Test de marche de 6 minutes
WLL	Grand lavage pulmonaire thérapeutique

Préambule

Le PNDS sur la protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Prise en charge diagnostique

Il n'existe pas d'argumentaire pertinent pour la prise en charge diagnostique, que ce soit au niveau clinique ou paraclinique.

Les tableaux ci-dessous ne détaillent que les principaux traitements de la PAP auto-immune (aPAP) car les autres traitements ou les traitements des formes secondaires ou génétiques de PAP font l'objet uniquement de quelques cas cliniques ou de séries de cas limitées.

2 Prise en charge thérapeutique aPAP

2.1 Grand lavage pulmonaire thérapeutique (WLL)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
McCarthy, 2024, PMID 39147411 , international (1)	Recommandations internationales	Oui (supplements) Revue systématique supervisée par bibliothécaire et méthodologiste de la société européenne de pneumologie (ERS – <i>European Respiratory Society</i>).	Oui : Pneumologues, pédiatres, radiologues, anatomopathologistes	Oui	Population : Toutes les PAP, mais principalement données sur aPAP. Technique : WLL.	WLL (bilatéral) recommandé chez patient atteint de aPAP et présentant une altération des échanges gazeux associée à des symptômes ou une altération des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (recommandation forte, niveau de preuves très faible). Pas de recommandation pour ou contre concernant les autres types de PAP. Prendre l'avis d'un centre expert (Avis d'experts).

2.2 Supplémentation en *Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) inhalé

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
McCarthy, 2024, PMID 39147411, international (1)	Recommandations internationales	Oui (supplements) Revue systématique supervisée par bibliothécaire et méthodologue de l'ERS.	Oui, Pneumologues, pédiatres, radiologues, anatomopathologistes	Oui	Population : aPAP. Techniques : supplémentation en GM-CSF exogène par voie nébulisée ou injection sous-cutanée (SC)	Supplémentation en GM-CSF recommandée chez patients symptomatiques atteints de aPAP (recommandation forte, niveau de preuves très faible)

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés.

Tableau 2. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tazawa, 2019, 31483963, Japon (2)	Etude multicentrique prospective évaluant l'efficacité du sargramostim (GM-CSF) inhalé chez patients atteints de aPAP	Essai clinique japonais, double aveugle, randomisé contre placebo	63 patients avec aPAP répartis en 2 bras	Bras GM-CSF : Nébulisation quotidienne de GM-CSF humain recombinant (sargramostim), à la dose of 125 µg x 2/jour pendant 7 jours, 1 semaine sur 2, pendant 24 semaines (n=33) Bras placebo : nébulisation de placebo (n=30)	Principal (CJP) : différence alvéolo- artérielle en O ₂ (DAaO ₂) Secondaires (CJS) : densité pulmonaire sur scanner thoracique, symptômes, DLco, TM6, PaO ₂	CJP : Amélioration significative de la DAaO ₂ dans le bras sargramostim vs. placebo : -4.50 ± 9.03 mm Hg vs. 0.17 ± 10.50 mm Hg; P = 0.02 CJS : diminution significative de la densité pulmonaire sur le scanner thoracique dans le bras sargamostim, pas d'efficacité sur les autres CJS.

Tableau 2. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Au total : Le traitement par sargramostim est associé à un bénéfice modeste sur l'oxygénéation des patients atteints de aPAP sans bénéfice clinique.</p>
Trapnell, 2020, 32897035, international (3)	Etude multicentrique prospective évaluant l'efficacité du molgramostim (GM-CSF) inhalé chez patients atteints de aPAP	Essai clinique international, double aveugle, randomisé contre placebo	138 patients avec aPAP répartis en 3 bras	<p>Bras continu : Nébulisation quotidienne de GM-CSF humain recombinant (molgramostim), 300µg x 1/jour pendant 24 semaines ;</p> <p>Bras intermittent : Nébulisation quotidienne de GM-CSF humain recombinant (molgramostim), 300µg x 1/jour, 1 semaine sur 2 alternée avec nébulisation quotidienne de placebo tous les jours pendant 7 jours, pendant 24 semaines ;</p> <p>Bras placebo : nébulisation quotidienne de placebo pendant 24 semaines.</p>	<p>CJP : différence alvéolo-artérielle en O₂ (DAaO₂)</p> <p>CJS : qualité de vie par questionnaire de St Georges (SGRQ), DLco, TM6, recours aux WLL, score de verre dépoli sur scanner thoracique.</p>	<p>CJP : Amélioration significative de la DAaO₂ dans le bras molgramostim vs placebo : -12.8 mm Hg vs. -6.6 mm Hg; P = 0.03. Amélioration non significative dans le bras molgramostim intermittent : -10.3 mm Hg vs. -6.6 mm Hg; P = 0.18.</p> <p>Amélioration significative de tous les CJS dans le bras continu vs. placebo.</p> <p>Au total : l'administration quotidienne de molgramostim nébulisé améliore l'oxygénéation des patients, les paramètres fonctionnels, l'imagerie, et la qualité de vie des patients comparé au placebo.</p>

Tableau 2. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tian, 2020, 32615994, Chine (4)	Etude multicentrique prospective évaluant l'efficacité du molgramostim (GM-CSF) inhalé chez patients atteints de aPAP	Essai clinique chinois, double aveugle, randomisé contre placebo	36 patients avec aPAP répartis en 2 bras	Bras GM-CSF : GM-CSF humain recombinant (molgramostim) inhalé n=19, bras placebo n=17 Bras GM-CSF : 3 mois haute dose = 150 µg x2/jour 1 semaine sur 2 puis dose diminuée = 150 µg x1/jour 1 semaine sur 2 pour 6 mois de traitement au total.	CJP : différence alvéolo-artérielle en O ₂ (DAaO ₂) CJS : DLco, CPT, qualité de vie par questionnaire de St Georges (SGRQ), densité pulmonaire sur scanner thoracique, WLL.	CJP : Pas d'amélioration significative de la DAaO ₂ dans le bras GM-CSF vs placebo : 1.85 ± 11.21 mm Hg vs. 7.31 ± 8.81 mm Hg, p = 0.146. CJS : amélioration significative DLco et CPT, ainsi que du SGRQ, pas de différence sur densité pulmonaire au scanner ni sur WLL. Au total, pas d'effet du molgramostim inhalé sur CJP, quelques améliorations mineures cliniques et fonctionnelles.
Campo, 2024, 37973175, Italie (5)	Etude monocentrique prospective évaluant l'efficacité du sargramostim (GM-CSF) inhalé chez patients atteints de aPAP administré au décours immédiat d'un WLL	Essai clinique italien, double aveugle, randomisé contre placebo	18 patients avec aPAP répartis en 2 bras	Bras GM-CSF inhalé n=9, bras placebo n=9 Bras GM-CSF : 3 mois haute dose = 250 µg x1/jour 1 semaine sur 2 débutant au maximum 7 jours après le WLL, puis 4 semaines de pause, puis dose diminuée = 250 µg J1 et J3 tous les 14 jours consécutifs pour 6 mois de traitement supplémentaires.	CJP : temps jusqu'au 1 ^{er} WLL. CJS : PaO ₂ , DAaO ₂ , DLco, score visual verre dépoli sur scanner thoracique, capacité vitale, biomarqueurs sanguins (KL-6, Cyfra21.1), qualité de vie par le score SF-36.	CJP : amélioration significative dans le bras sargramostim avec 7/9 (78 %) des patients nécessitant un WLL dans le bras placebo contre 1/9 (11 %) dans le bras sargramostim, p=0,0015. CJS : Amélioration significative dans le bras sargramostim de la PaO ₂ , DAaO ₂ , DLco et biomarqueurs. Au total : intérêt net d'une supplémentation en GM-CSF inhalé par sargramostim au décours immédiat d'un WLL sur la nécessité d'un WLL dans le suivi à 30 mois.

Tableau 2. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Trapnell 2025, PMID 40834301, international (6)	Etude multicentrique prospective évaluant l'efficacité du molgramostim (GM-CSF) inhalé chez patients atteints de aPAP	Essai clinique international, double aveugle, randomisé contre placebo	164 patients– Avec aPAP répartis en 2 bras	Bras GM-CSF inhalé (molgramostim) 300µg x 1/jour pendant 48 semaines, n=81 ; Bras placebo : nébulisation quotidienne de placebo pendant 48 semaines, n=83.	CJP : DLco à 24 semaines. CJS : Qualité de vie (SGRQ), DLco à 48 semaines, DAaO ₂ DSS, recours au WLL de sauvetage, densité pulmonaire sur TDM thoracique, capacités d'exercice sur tapis roulant.	CJP : augmentation significative de la DLco à 24 semaines : différence moyenne +6.0 mm Hg ; P = 0.0007. CJS : amélioration significative de tous les autres paramètres mesurés : qualité de vie (SGRQ), DLco à 48 semaines, DAaO ₂ DSS, diminution du recours au WLL de sauvetage, diminution de la densité pulmonaire sur TDM thoracique, amélioration des capacités d'exercice sur tapis roulant.

2.3 Rituximab

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
McCarthy, 2024, PMID 39147411, international (1)	Recommandations internationales	Oui (supplements) Revue systématique supervisée par bibliothécaire méthodologiste l'ERS.	Oui, pneumologues, pédiatres, radiologues, anatomopathologistes	Oui	Population : aPAP. Techniques : Rituximab en perfusion 1000mg J1 et J15 puis entretien 1000mg tous les 6mois si efficace	Le Rituximab pourrait être prescrit en cas de aPAP qui resterait symptomatique ou nécessiterait une oxygénothérapie malgré le recours préalable au WLL ou au GM-CSF inhalé (Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 2. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Soyez, 2018, 29695229, France (7)	Etude rétrospective multicentrique évaluant l'effet du rituximab	Niveau 4	13 aPAP	Rituximab au moins 1g reçu	Amélioration du gradient alvéolo artériel en oxygène	4/13 (30 %) de patients répondeurs à M6 pas de groupe contrôle
Kavuru, 2011, 21478218, Etats-Unis (8)	Etude prospective ouverte évaluant l'effet du rituximab	Niveau 4	10 aPAP	Rituximab 1g J1J15	Amélioration du gradient alvéolo artériel en oxygène	7/9 de patients répondeurs à M6 pas de groupe contrôle

2.4 Plasmaphérèses

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
McCarthy, 2024, PMID 39147411 (1)	Recommandations internationales	Oui (supplements) Revue systématique supervisée par bibliothécaire et méthodologiste de l'ERS.	Oui, Pneumologues, pédiatres, radiologues, anatomopathologistes	Oui	Population : aPAP, 9 cas cliniques dans la littérature Technique : plasmaphérèses sans protocole spécifique. Le plus souvent : 10 sessions sur 2 mois, volume de remplacement 1,5L, albumine 4 %.	Les plasmaphérèses pourraient être utilisées chez les patients atteints de aPAP qui resteraient symptomatiques et nécessiteraient une oxygénothérapie de repos $\geq 4L/min$ après échec ou malgré le recours à ≥ 2 WLL sur 1 an, l'utilisation de GM-CSF inhalé et le rituximab (Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

2.5 Transplantation pulmonaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
McCarthy, 2024, PMID 39147411, international (1)	Recommandations internationales	Oui (supplements) Revue systématique supervisée par bibliothécaire et méthodologue de l'ERS.	Oui, Pneumologues, pédiatres, radiologues, anatomopathologistes	Oui	Population : aPAP, quelques cas cliniques dans la littérature	La transplantation pulmonaire de patients atteints de aPAP pourrait être envisagée en cas de progression malgré le recours aux WLL et/ou les traitements médicamenteux décrits ci dessus, en suivant les recommandations de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

3 Annexes

3.1 Recherche documentaire et sélection des articles

3.1.1 Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed
Période de recherche	Jusqu'au 31/12/2023
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	<p>("pulmonary alveolar proteinosis"[Title/Abstract] OR "Alveolar lipoproteinosis"[Title/Abstract] OR "Alveolar proteinosis"[Title/Abstract]) AND</p> <ul style="list-style-type: none">- Whole lung lavage- GM-CSF- Rituximab- Plasmapheresis- Lung transplantation <p>Les recommandations internationales paru en Aout 2024 ont été ajoutées aux articles retrouvés (McCarthy et al., Eur Respir J 2024) ainsi que la publication de l'essai randomisé IMPALA-2 (Trapnell et al., N Engl J Med 2025).</p>
Nombre d'études recensées	<ul style="list-style-type: none">- WLL : 372+1- GM-CSF : 509+2- Rituximab : 27+1- Plasmapheresis : 20+1- Lung transplantation : 121+1
Nombre d'études retenues	<ul style="list-style-type: none">- WLL : 1 (recommandations)- GM-CSF : 3+2- Rituximab : 2+1- Plasmapheresis : 1 (recommandations)- Lung transplantation : 1 (recommandations)

3.1.2 Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication, la qualité des données et le thème traité.

3.2 Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe rédactionnel

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

Groupe multidisciplinaire de relecture

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

Gestion des intérêts déclarés

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

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Visioconférence ou e-meeting : n=1, le 14/12/2023. Définition des chapitres et répartition.

Puis échanges par mail des différentes versions du manuscrit.

Envoi groupe de relecture le 25/10/2024.

4 Références bibliographiques

1. McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, Dupin C, Alfaro T, Fally M, et al. European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Eur Respir J.* 2024.
2. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2019;381(10):923-32.
3. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2020;383(17):1635-44.
4. Tian X, Yang Y, Chen L, Sui X, Xu W, Li X, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis - a six month phase II randomized study with 24 months of follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):174.
5. Campo I, Carey BC, Paracchini E, Kadija Z, De Silvestri A, Rodi G, et al. Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients. *Eur Respir J.* 2024;63(1).
6. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Wang T, McCarthy C, Arai T, et al. Phase 3 Trial of Inhaled Molgramostim in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med.* 2025;393(8):764-773.
7. Soyez B, Borie R, Menard C, Cadranel J, Chavez L, Cottin V, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res.* 2018;19(1):74.
8. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1361-7.

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES