

# RespiFil

FILIÈRE  
MALADIES  
RESPIRATOIRES  
RARES

## Protocole national de diagnostic et de soins

### Protéinose alvéolaire pulmonaire

rédigé sous la coordination

Pr Stéphane Jouneau

Centre de référence des maladies  
pulmonaires rares  
OrphaLung

Juillet 2025

# Sommaire

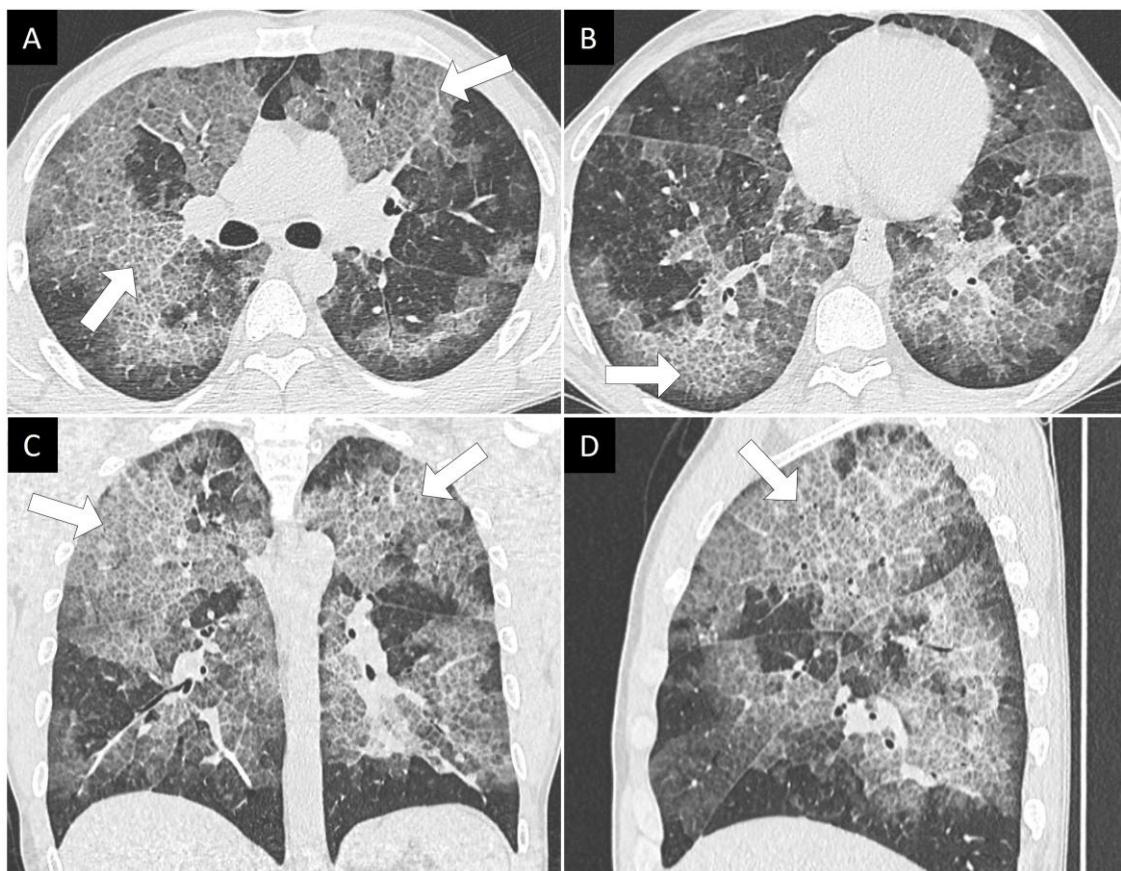
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>1      Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>4</b>
<b>2      Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares et des associations de patients .....</b>	<b>6</b>
<b>3      Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies respiratoires rares pédiatriques .....</b>	<b>9</b>
<b>4      Associations de patients .....</b>	<b>12</b>
<b>5      Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients .....</b>	<b>12</b>
<b>6      Liste des participants.....</b>	<b>13</b>

## Liste des abréviations

aPAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire) auto-immune
CSF2RA	Sous-unité alpha du récepteur au GM-CSF
CSF2RB	Sous-unité bêta du récepteur au GM-CSF
DLco	Capacité de transfert du monoxyde de carbone
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage-colony stimulating factor
PAP	Protéinose alvéolaire (pulmonaire)
PAS	Periodic Acid Schiff
PaO <sub>2</sub>	Pression partielle en dioxygène
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
WLL	Whole Lung Lavage - Grand lavage pulmonaire thérapeutique

## 1 Synthèse à destination du médecin traitant

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation progressive dans les alvéoles pulmonaires de lipides et protéines du surfactant du fait d'une dysfonction des macrophages alvéolaires. La symptomatologie est principalement respiratoire, **dyspnée d'aggravation progressive ou toux chronique plus ou moins productive**. La radiographie thoracique retrouve un syndrome interstitiel bilatéral. Le **scanner thoracique est le premier élément clé du diagnostic** avec un aspect très évocateur de « **crazy paving** » (figure 1) qui associe du verre dépoli, des réticulations intralobulaires et des lignes septales en carte de géographie.



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

Puis la confirmation diagnostique passe par le **lavage broncho-alvéolaire** qui retrouve en cytologie la présence de matériel acellulaire, éosinophile, avec coloration Periodic Acid Schiff (PAS) positive. La forme la plus fréquente, 90 % des cas, est auto-immune (aPAP) avec présence d'anticorps anti-GM-CSF sanguins. D'autres formes existent, secondaires, en lien avec des maladies chroniques associées (maladies hématologiques telles que les syndromes myélodysplasiques ; déficits immunitaires ou maladies infectieuses telle que infections à mycobactéries ; exposition domestique ou professionnelle) ou des formes génétiques. **Dès la suspicion du diagnostic (i.e. « *crazy paving* » sur le scanner thoracique), le patient doit être orienté vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares pulmonaires.**

Concernant les formes auto-immunes, une amélioration spontanée peut se voir après le diagnostic, possiblement favorisée par le sevrage tabagique et l'évitement des expositions aérocontaminantes. Le traitement des aPAP avec altération des échanges gazeux (DLco / PaO<sub>2</sub>) associée à des symptômes respiratoires ou des EFR anormales repose sur les grands lavages pulmonaires thérapeutiques (WLL pour « whole lung lavage »). Les WLL ne sont réalisés qu'en centre expert, habitué à réaliser une telle procédure. Des alternatives thérapeutiques existent telles que la supplémentation en GM-CSF recombinant, principalement par voie nébulisée, les perfusions de rituximab ou encore les plasmaphéries. En dernier recours, la transplantation pulmonaire peut être envisagée en l'absence de contre-indication formelle. D'autres traitements sont en cours d'évaluation.

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

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

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

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

## 2 Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares

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

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 72 11 66 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Le Kremlin-Bicêtre (AP-HP)</b> Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÉTRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 52 01
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 80 29 37 72
	<b>Lille</b> Institut Cœur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> <b>Hôpital Bichat – Claude Bernard</b> 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié-Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Dr Maxime PATOUT	01 42 16 77 30
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

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

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

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

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

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

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centres de compétence	<b>Besançon</b> Hôpital Jean Minjoz 3 Boulevard Fleming 25030 Besançon CEDEX	Dr Marie-Laure DALPHIN	03 81 21 81 35
	<b>Brest</b> Hôpital Morvan 2 Avenue Foch 29200 Brest	Dr Pierrick CROS	02 98 22 36 59
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	Dr Caroline Faucon	02 31 27 25 87
	<b>Clermont-Ferrand</b> Hôpital d'Estaing 1, Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	Dr Carole EGRON	04 73 75 00 18
	<b>Dijon</b> Hôpital d'Enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 Dijon Cedex	Dr Stéphanie PEREZ-MARTIN	03 80 28 14 35
	<b>Grenoble</b> Hôpital Couple Enfant Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 Grenoble Cedex 9	Dr Églantine HULLO	04 76 76 51 89
	<b>Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Dr Tamazoust GUIDDIR	01 45 21 31 38
	<b>La Réunion</b> CHU site Sud (Saint Pierre) 97 Avenue François Mitterrand 97410 Saint Pierre Cedex	Dr Caroline PÉRISSON	02 62 35 91 61
	<b>Lille</b> Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille Cedex	Dr Caroline THUMERELLE	03 20 44 50 72
	<b>Limoges</b> Hôpital de la mère et de l'enfant 8 Avenue Dominique Larrey 87000 Limoges	Dr Céline MENETREY	05 55 05 89 51
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	Dr Marie-Catherine RENOUX	04 67 33 09 59
	<b>Nancy</b> Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex	Dr Cyril SCHWEITZER	03 83 15 48 70
	<b>Nantes</b> Hôpital Mère-Enfant 7 Quai Moncousu 44093 Nantes Cedex	Dr Myriam BENHAMIDA	02 40 08 34 80

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centres de compétence	<b>Nice</b> CHU LENVAL 57 Avenue de la Californie 6002 Nice Cedex 03	Dr Lisa GIOVANNINI-CHAMI	04 92 03 08 41
	<b>Poitiers</b> CHU de Poitiers - La Milettrie 2 Rue de la Milettrie 86000 Poitiers	Dr Diana POTOP	05 49 44 42 44
	<b>Reims</b> American Memorial Hospital CHU de Reims 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims Cedex	Dr Katia BESSACI KABOUYA	03 26 78 93 84
	<b>Rennes</b> Hôpital Sud 16 Boulevard de Bulgarie 35203 Rennes Cedex 2	Dr Clémentine VIGIER	02 99 26 67 45
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 Rue de Germont 76031 Rouen Cedex	Pr Christophe MARGUET	02 32 88 82 16
	<b>Strasbourg</b> Hôpital de Hautepiere 1 Avenue Molière 67200 Strasbourg	Dr Laurence WEISS	03 88 12 83 31
	<b>Toulouse</b> CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034 31059 Toulouse Cedex 9	Dr Léa RODITIS	05 34 55 85 84
	<b>Tours</b> Hôpital de Clocheville 49 Boulevard Béranger 37044 Tours Cedex 9	Dr Isabelle GIBERTINI- GUENAUT	02 47 47 47 55

## 4 Associations de patients

	Association « La vie en Mars - Enfants atteints de la pathologie du gène Mars », présidente : Mme Ewelina LAPEYRE <a href="https://www.helloasso.com/associations/la-vie-en-mars-enfants-atteints-de-la-pathologie-de-mutation-du-gene-mars">https://www.helloasso.com/associations/la-vie-en-mars-enfants-atteints-de-la-pathologie-de-mutation-du-gene-mars</a>
	Alliance maladies rares <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a>
	Maladies rares info services <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>
	Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades <a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a>

**Vivre avec une maladie rare** (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

## 5 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

 <b>OrphaLung</b> Centre de Référence Maladies Pulmonaires Rares	Centre de référence des maladies pulmonaires rares <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a>
 <b>RespiFil</b> FILIÈRE MALADIES RESPIRATOIRES RARES	Filière de santé des maladies respiratoires rares <a href="https://respifil.fr/">https://respifil.fr/</a>
	Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>

## 6 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, histologue, 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-Stervinou, pneumologue, CHU Lille

### Groupe multidisciplinaire de relecture

- Association « La vie en Mars - Enfants atteints de la pathologie du gène Mars », présidente : Mme Ewelina Lapeyre.
- Dr Fabien Bazire, médecin généraliste, Crac'h
- Dr Elodie Blanchard, pneumologue, CHU Bordeaux
- Pr Philippe Bonniaud, pneumologue, CHU Dijon
- Pr Pierre-Yves Brillet, radiologue, Avicenne, APHP
- Pr Jacques Cadranel, pneumologue, Tenon, APHP
- Pr Aurélie Cazes, anatomopathologiste, Bichat, APHP
- Pr Gilbert 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

### Déclarations d'intérêt

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

# RespiFil

FILIÈRE  
MALADIES  
RESPIRATOIRES  
RARES

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