



Protéinose alvéolaire : une maladie fascinante et un facteur d'immunosuppression peu connu

Rev Med Suisse 2013; 9: 2078-81

L. Ben Hammoud
C. Dessimoz
D. Rudaz
P. Ravussin
S. Oggier
J.-M. Tschopp

Alveolar proteinosis: a cause of immunodeficiency

Alveolar proteinosis is a rare disease, characterized by accumulation of surfactant in alveoli. Various forms have been identified (congenital, secondary or auto-immune). Treatment is to be reserved for patients that experience moderate to severe symptoms. It requires whole lung lavages, in order to clear the alveoli from the proteinaceous material.

Macrophages dysfunction plays a crucial role in the development of the disease and causes immunodeficiency, which in turn can promote opportunistic infections, in patients a priori thought to be immunocompetent.

La protéinose alvéolaire (PA) est une maladie rare, mais qu'il faut suspecter dans certaines situations. Elle se caractérise par une accumulation de surfactant au niveau des alvéoles.

Il en existe différentes formes (congénitale, secondaire ou auto-immune). Le traitement est réservé aux patients très symptomatiques et repose sur des lavages pulmonaires itératifs, afin de libérer les alvéoles des dépôts protéiniques. La dysfonction des macrophages alvéolaires joue un rôle crucial dans la pathogenèse et résulte en une immunosuppression favorisant le développement d'infections opportunistes, chez des patients a priori immunocompétents.

INTRODUCTION

La protéinose alvéolaire (PA) est une maladie rare et fascinante, caractérisée par l'accumulation de surfactant dans les alvéoles. En 1966, Ramirez¹ a suggéré que le traitement de cette maladie pouvait être fait par lavage pulmonaire total. Cette approche thérapeutique reste encore aujourd'hui la thérapie standard de la PA.²⁻⁵ Elle est cependant difficile à effectuer sans une équipe multidisciplinaire spécialisée. Ce traitement méca-

nique, qui retire le matériel fait surtout de surfactant, est efficace. Environ 80% des malades n'ont pas de récurrence de la maladie cinq ans après le premier lavage. Comme dans toutes les maladies rares, les séries publiées sont petites. Il n'y a pas d'étude randomisée à ce sujet.

Différents travaux ont permis d'identifier une déficience acquise en facteurs stimulant les macrophages avec déficience de la fonction macrophagique (dysfonction du *granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor* – GM-CSF).^{6,7} Le GM-CSF joue un rôle crucial dans l'homéostasie du surfactant en interagissant avec les pneumocytes de type II, les macrophages et les monocytes alvéolaires. Un certain nombre de patients peut bénéficier de l'administration d'une forme recombinante du GM-CSF, en cas de maladie incontrôlée.⁸⁻¹⁰

On a suggéré que des infections à germes opportunistes pouvaient survenir en même temps que le diagnostic de PA, voire le précéder. Les dysfonctions macrophagiques semblent responsables, comme on le verra plus loin, d'une sensibilité de ces patients à des infections opportunistes. Nous allons décrire ici un patient qui s'est présenté d'abord avec une nocardiose cérébrale, sans symptôme pulmonaire ni immunosuppression connue. Quelques mois plus tard, nous mettions en évidence une PA, qui a vraisemblablement été à l'origine de la sensibilité au germe opportuniste. L'évolution, aussi bien de la maladie infectieuse que de la maladie pulmonaire, a été favorable après un traitement antibiotique au long cours et un lavage total des deux poumons.

CAS CLINIQUE

M. A. D., fumeur (50 UPA), âgé de 45 ans, sollicite une consultation en urgence en raison de céphalées, de troubles de la vision et de paresthésies de la main

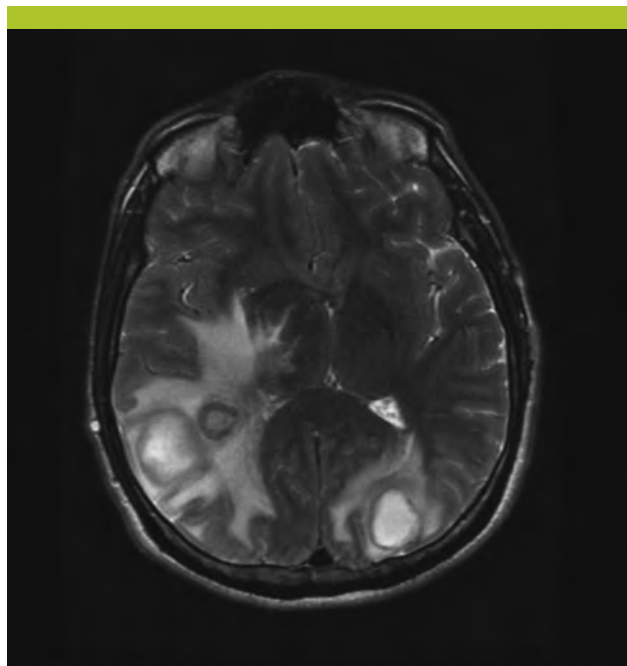


Figure 1. IRM cérébrale montrant les abcès occipitaux bilatéraux

droite. Son anamnèse passée est sans particularité. Il décrit, de plus, une asthénie avec anorexie, perte de 2 kg accompagnée d'épisodes de légère dyspnée à l'effort évoluant depuis une année. L'examen clinique à l'entrée est sans particularité, y compris l'examen neurologique.

La radiographie du thorax est normale. Les céphalées durant depuis quelques temps, son médecin traitant organise une imagerie.

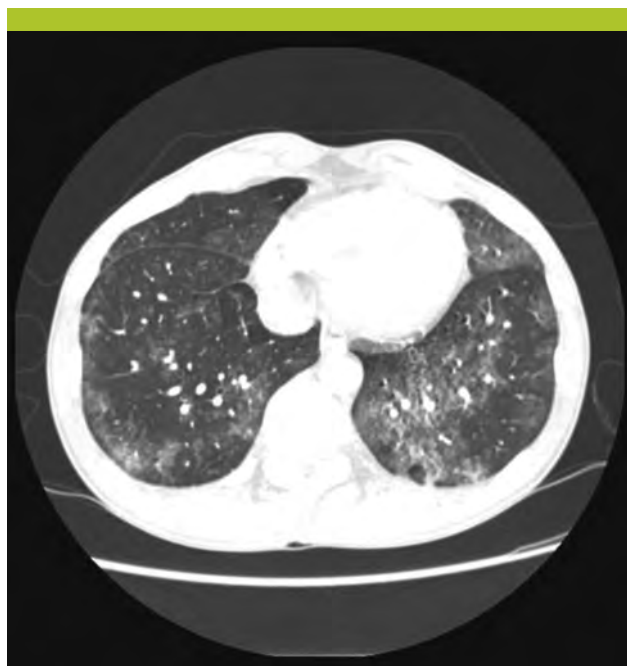


Figure 2. Infiltrat pulmonaire en verre dépoli et confluent au niveau des lobes inférieurs des deux côtés

Tableau 1. Diagnostic différentiel des infiltrats chez notre patient

Causes infectieuses	Causes non infectieuses
<ul style="list-style-type: none"> • Nocardiose pulmonaire: peu probable au vu de la réponse des lésions cérébrales au traitement • <i>Pneumocystis jirovecii</i>: peu probable, les infiltrats auraient dû diminuer sous cotrimoxazole (traitement de choix de la nocardiose) • Infection à mycobactéries typiques ou atypiques • Autre infection à germes opportunistes 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorale (lymphome, carcinome à petites cellules) • Sarcoidose (en général, présence d'adénopathies médiastinales) • Auto-immune: collagénose, vasculite, etc. • Pneumopathie d'hypersensibilité • Exposition professionnelle: pas d'argument • Toxicité du cotrimoxazole: peu probable car les infiltrats étaient déjà présents avant le début du traitement

L'IRM cérébrale va révéler de multiples abcès intracérébraux (figure 1). Une biopsie cérébrale à l'aiguille confirme, histopathologiquement et par culture, la présence de *Nocardia sp.* Un traitement de cotrimoxazole est débuté et, après une quinzaine de jours d'hospitalisation, le patient peut regagner son domicile.

L'évolution clinique et radiologique est favorable, avec disparition des symptômes neurologiques et régression de la taille des abcès. Quelques mois plus tard, il consulte à nouveau pour aggravation de son asthénie et de sa dyspnée. On constate alors une saturation en oxygène à 87% à l'air ambiant. Le CT thoracique va montrer un infiltrat pulmonaire bilatéral en verre dépoli (figure 2).

A ce moment-là, plusieurs diagnostics différentiels sont évoqués (tableau 1).

Il faut relever que le patient, serrurier de profession, travaille depuis plusieurs années comme magasinier. Il n'est pas employé dans l'industrie de l'aluminium ou dans une industrie en relation avec de la poussière de silice, de titane ou d'indium. De plus, le test VIH est négatif.

Aux fonctions pulmonaires, on constate un syndrome pulmonaire restrictif avec altération de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et des échanges gazeux, au repos et à l'effort (tableau 2).

Lors de la bronchoscopie, on met en évidence, dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, du matériel amorphe positif à la coloration PAS (*periodic acid schiff*). Les biopsies transbronchiques confirment la présence de matériel PAS positif dans les alvéoles pulmonaires, sans altération de l'architecture. Le diagnostic de PA est retenu.

Quelques semaines plus tard, le patient présente une nette péjoration de sa dyspnée, avec aggravation des fonctions pulmonaires. L'indication à un lavage pulmonaire total est posée.

Le patient est intubé avec un tube à double lumière. Un drainage physiothérapeutique vigoureux séquentiel pour chaque poumon est effectué. Au total, ce sont respectivement 13,5 l et 11 l pour les poumons droit et gauche qui sont utilisés (figures 3 et 4).

L'évolution sera par la suite favorable, et le patient pourra reprendre son emploi à 100%.

Tableau 2. Explorations fonctionnelles pulmonaires chez le patient: évolution au cours du temps

	Avant le lavage pulmonaire total	Immédiatement après le lavage pulmonaire total	Deux ans après
VEMS (%)	53	72	85
CVF (%)	53	73	84
CPT (%)	60	80	85
DLCO (%)	60	70	85
paO ₂ (mmHg)	55	62	65
paCO ₂ (mmHg)	41	40	40

VEMS: volume expiratoire maximal par seconde (l/s), % de la valeur prédite;
CVF: capacité vitale forcée (l); CPT: capacité pulmonaire totale (l);
DLCO: diffusion du monoxyde de carbone.

DISCUSSION

La PA se caractérise par un dépôt de matériel PAS positif dans les alvéoles pulmonaires, ce qui est bien connu depuis des décennies. Dans la forme auto-immune, majoritaire, des auto-anticorps dirigés contre le GM-CSF au niveau des alvéoles sont produits. Les formes secondaires sont essentiellement dues à l'exposition à des poussières industrielles (aluminium, silice, titane, indium, etc.), à des maladies malignes du système hématopoïétique, ou font suite à une transplantation allogénique de la moelle. Notre patient n'avait initialement aucune de ces maladies, mais présentait une atteinte infectieuse cérébrale grave due à un germe opportuniste, sans aucune plainte pulmonaire. Ce n'est qu'ultérieurement, en raison d'une dyspnée et d'un syndrome pulmonaire interstitiel, que l'on a recherché et diagnostiqué la PA.

Notre patient est entré dans la maladie par une nocardiose cérébrale, en étant nullement infecté par le VIH. Une



Figure 3. Patient intubé et ventilé avec un tube à double lumière avec le système de lavage pulmonaire

En retrait, on effectue régulièrement une physiothérapie vigoureuse du patient endormi pour aider à libérer les alvéoles pulmonaires du matériel PAS (periodic acid schiff) positif.



Figure 4. Liquide de lavage pulmonaire total du poumon droit

Au total, 13,5 l. Comme on le constate, la densité en matériel de lavage est beaucoup plus consistante dans les premiers flacons que dans les derniers. Dans le dernier flacon, le liquide est très légèrement hémétique.

telle dysfonction macrophagique peut donc favoriser la survenue d'infections à germes opportunistes, avant même que l'atteinte pulmonaire de la PA ne soit manifeste cliniquement.

Quelle que soit la forme de PA, une altération du métabolisme du surfactant et du chimiotactisme macrophagique provoque une immunosuppression locale, avec une sensibilité accrue aux germes opportunistes, comme *Nocardia*.

Punatar et coll. ont effectué une revue de tous les cas décrits dans la littérature de PA associée à une infection opportuniste (période 1950-2010).¹¹ Cette revue totalise 75 patients. Le pathogène le plus fréquemment rencontré était le *Nocardia sp*, suivi de différentes mycobactéries et infections fongiques telles que *Aspergillus sp* et *Cryptococcus sp*. Les organes les plus fréquemment touchés étaient les poumons et le cerveau. Dans cette cohorte, la majorité des patients ne présentaient pas de déficit immunitaire, tel que recherché par les méthodes de laboratoire classiques. Avec un suivi moyen de dix-neuf mois, la survie de ces patients était de 56%. Plus intéressant encore, l'infection opportuniste précédait le diagnostic de PA dans 40% des cas, alors que la PA ne constituait la présentation initiale que dans 33% des cas. Le délai entre les deux diagnostics était de seize mois.

Comme pour notre patient, on voit que le diagnostic de PA a souvent été posé a posteriori. Fort heureusement pour lui, l'évolution a été rapidement favorable et il a pu recommencer ses activités professionnelle et sportive, sans limitation du point de vue respiratoire. Concernant la nocardiose, le traitement de cotrimoxazole a pu être stoppé après une année.

CONCLUSION

Le spectre de la PA est large, allant d'une simple toux à la découverte d'une infection opportuniste disséminée, qui peut être fatale. En cas de découverte de PA, il faut donc rechercher une éventuelle infection opportuniste. Les symptômes pulmonaires n'étant pas d'emblée présents, le diagnostic de PA, dans le contexte d'une infection opportuniste chez un patient a priori immunocompétent, doit être évoqué. Une meilleure compréhension des bases physiopathologiques a ouvert la voie à de nouvelles thérapies systémiques



(GM-CSF recombinant, rituximab, plasmaphérese) dont la place, par rapport au lavage pulmonaire total, est encore à préciser. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > En cas de suspicion de protéinose alvéolaire (PA), la bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire et biopsies transbronchiques permet de poser le diagnostic avec certitude
- > Le traitement de choix reste le lavage pulmonaire sous anesthésie générale et requiert une approche multidisciplinaire (pneumologue, anesthésiste, intensiviste) avec un certain niveau d'expertise
- > Les thérapies systémiques (*granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor* – GM-CSF recombinant, rituximab, plasmaphérese) sont réservées à des cas rebelles et leur place doit encore être précisée
- > La PA doit être recherchée chez un patient immunocompétent présentant des infiltrats alvéolaires et une infection opportuniste

Adresses

Dr Leila Ben Hammoud
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14
leila.benhammoud@gmail.com

Cédric Dessimoz
Département de médecine interne
Centre hospitalier du Valais romand
3960 Sierre
cedric.dessimoz2@hopitalvs.ch

Dr Daniel Rudaz
Pr Patrick Ravussin
Département d'anesthésiologie et réanimation
Pr Jean-Marie Tschopp
Département de médecine interne
Centre hospitalier du Valais romand
Avenue du Grand-Champsec 80
1950 Sion
daniel.rudaz@hopitalvs.ch
patrick.ravussin@hopitalvs.ch
jean-marie.tschopp@hopitalvs.ch

Dr Stéphane Oggier
Médecine générale FMH
Route du Manège 32, 1950 Sion
stephaneoggier@netplus.ch

Bibliographie

- 1 Ramirez J, Kieffer RF, Ball WC. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965;63:819-28.
- 2 Claypool W, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1984;85:550-8.
- 3 ** Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004;23:526-31.
- 4 Nandkumar S, Desai M, Butani M, Udawadia Z. Pulmonary alveolar proteinosis with respiratory failure anaesthetic management of whole lung lavage. *Indian J Anaesth* 2009;53:362-6.
- 5 * Jayaraman S, Gayathri AR, Senthil Kumar P, et al. Whole lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Lung India* 2010;27:33-6.
- 6 Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP. Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:498-508.
- 7 ** Campo I, Kadija Z, Mariani F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 2012;7:4.
- 8 * 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.
- 9 Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2012;39:777-80.
- 10 ** Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology* 2013;18:82-91.
- 11 Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect* 2012;65:173-9.

* à lire

** à lire absolument