



**HAL**  
open science

## La lymphangioléiomyomatose

Vincent Sanchez

► **To cite this version:**

| Vincent Sanchez. La lymphangioléiomyomatose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01739167

**HAL Id: hal-01739167**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739167v1>**

Submitted on 20 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

**Vincent SANCHEZ**

le

27 novembre 2002

**La lymphangioliéiomyomatose :  
revue de la littérature illustrée par un cas.**

Examineurs de la thèse :

|                                |                   |       |           |       |
|--------------------------------|-------------------|-------|-----------|-------|
| <b>M. Jean-François CHABOT</b> | <b>Professeur</b> | ..... | Président |       |
| <b>M. Denis REGENT</b>         | <b>Professeur</b> | }     | .....     |       |
| <b>M. Yves MARTINET</b>        | <b>Professeur</b> |       |           | Juges |
| <b>Mme. Martine CLAUSSNER</b>  | <b>Docteur</b>    |       |           |       |



28 NOV. 2002



**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

**Vincent SANCHEZ**

le

27 novembre 2002

**La lymphangioliomyomatose :**  
**revue de la littérature illustrée par un cas.**

Examineurs de la thèse :

|                                |                   |       |           |       |
|--------------------------------|-------------------|-------|-----------|-------|
| <b>M. Jean-François CHABOT</b> | <b>Professeur</b> | ..... | Président |       |
| <b>M. Denis REGENT</b>         | <b>Professeur</b> | }     | .....     |       |
| <b>M. Yves MARTINET</b>        | <b>Professeur</b> |       |           | Juges |
| <b>Mme. Martine CLAUSSNER</b>  | <b>Docteur</b>    |       |           |       |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Mr le Professeur Henry COUDANE**

**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----  
**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE  
Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –  
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS  
Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27<sup>ème</sup> section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Épidémiologie, économie de la santé et prévention**

Professeur Tan XIAODONG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZINIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale  
Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Louis FRANCO

=====

#### PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON  
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC  
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER  
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

#### DOCTEURS HONORIS CAUSA

|   |  |
|---|--|
| Professeur Norman SHUMWAY (1972)<br><i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>         | Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)<br><i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>  |
| Professeur Paul MICHIENSEN (1979)<br><i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>         | Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)<br><i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>  |
| Professeur Charles A. BERRY (1982)<br><i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>   | Professeur James STEICHEN (1997)<br><i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>   |
| Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)<br><i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>         | Professeur Duong Quang TRUNG (1997)<br><i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des<br/>Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i> |
| Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)<br><i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i> |  |
| Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)<br><i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>      |  |
| Professeur Harry J. BÜNCKE (1989)<br><i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>   |  |
| Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)<br><i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>     |  |
| Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)<br><i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>   |  |

**A notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Jean-François CHABOT,  
Professeur de pneumologie.**

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail. Résident en médecine dans votre service, nous avons pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre rigueur. Vous avez su nous intéresser à la médecine hospitalière publique.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Denis REGENT,  
Professeur de radiologie.**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.  
Vous avez su nous intéresser à la radiologie.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez en participant à ce jury.

Recevez par ce travail l'expression de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Yves MARTINET,  
Professeur de radiologie.**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons apprécié vos qualités pédagogiques durant notre cursus universitaire.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez en participant à ce jury.

Recevez par ce travail l'expression de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,  
Madame le Docteur Martine CLAUSSNER,  
Docteur en pneumologie.**

Nous sommes très sensible à la confiance que vous nous avez témoignée en nous proposant ce travail.

Nous avons pu apprécier, au sein de l'hôpital Marie-Madeleine, votre compétence, votre enseignement. Nous vous sommes reconnaissant pour votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements dans la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions du temps et de la confiance que vous nous avez accordés.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect et de notre estime.

**A monsieur le Docteur Daniel SCHMITZ, chef de service,**

Pour nous avoir fait l'honneur de nous accepter au sein de votre service à la suite de notre résidanat. Nous vous remercions de votre enseignement et de votre confiance.

**A madame le Docteur Nathalie QUIRING,**

Travailler avec toi est un honneur. Merci pour ton enseignement, ta compétence, ton soutien et ta gentillesse.

**A monsieur le Docteur Désiré RABEMANANTSOA,**

**A monsieur le Docteur Bertrand GILLE,**

**A madame le Docteur Nathalie TOTTOLI,**

Pour leurs conseils, leur aide et leur amitié.

**Au personnel paramédical, technique et secrétaires du service de Médecine B (1 & 2) de l'hôpital Marie-Madeleine.**

Nous vous remercions de votre disponibilité, de votre efficacité, et de votre accueil dans ce service.

A tous qui nous avez toujours soutenu et aidé depuis notre arrivée dans le service. Que ce jour soit aussi l'expression sincère de mes remerciements et de ma reconnaissance.

**A monsieur le Docteur Paul BRUCKER, chef de service,  
A monsieur le Docteur Francis CLAUSSNER, chef de service,**

Nous avons su apprécier au cours de notre dernier stage de résident vos qualités humaines et pédagogiques. Nous vous remercions des conseils que vous avez su nous apporter.

**A monsieur le docteur Gilbert ALIN,**

Nous avons su apprécier votre enseignement durant notre cursus universitaire de troisième cycle et nous avons pu bénéficier de votre expérience durant notre stage pratique au cabinet.

**A ma femme Sylvane,**  
Merci pour ton amour, ton aide et ton soutien de tout instant.

**A mes parents, et à mes frères,**

**A mes beaux parents,**

**Au Marquis de Mazan,**

Ils savent tous ce que je leur dois.

**A Fabrice et Anne-Sophie,**

Pour leurs encouragements, leur soutien et leur amitié précieuse.

**A Vincent et Sylvie,**

Pour leur amitié.

## SERMENT

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque!"*



# Table des matières

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>I.</b>    | <b>Introduction et définition .....</b>                       | <b>25</b> |
| <b>II.</b>   | <b>La lymphangioliéiomyomatose .....</b>                      | <b>27</b> |
| <b>II.A.</b> | <b>Historique .....</b>                                       | <b>27</b> |
| <b>II.B.</b> | <b>Epidémiologie .....</b>                                    | <b>28</b> |
| <b>II.C.</b> | <b>Anatomie pathologique.....</b>                             | <b>31</b> |
| II.C.1.      | Aspect macroscopique .....                                    | 32        |
| II.C.2.      | Aspect en microscopie optique (MO) .....                      | 32        |
| II.C.3.      | Aspect ultrastructural (ME) .....                             | 35        |
| II.C.4.      | Immuno-histochimie .....                                      | 36        |
| II.C.5.      | Recherche de récepteurs hormonaux .....                       | 38        |
| II.C.6.      | Conséquences cliniques .....                                  | 38        |
| <b>II.D.</b> | <b>Diagnostic positif.....</b>                                | <b>40</b> |
| II.D.1.      | Circonstances de découverte.....                              | 40        |
| II.D.2.      | Clinique.....   | 41        |
| II.D.2.1.    | Manifestations pulmonaires .....                              | 42        |
| II.D.2.1.1.  | <i>La dyspnée.....</i>  | <i>42</i> |
| II.D.2.1.2.  | <i>Le pneumothorax.....</i>                                   | <i>42</i> |
| II.D.2.1.3.  | <i>Le chylothorax.....</i>                                    | <i>43</i> |
| II.D.2.1.4.  | <i>Autres symptômes pulmonaires.....</i>                      | <i>43</i> |
| II.D.2.2.    | Manifestations lymphatiques extra-pulmonaires .....           | 44        |
| II.D.2.3.    | Manifestations viscérales extra-pulmonaires .....             | 45        |
| II.D.2.3.1.  | <i>Le léiomyome utérin.....</i>                               | <i>45</i> |
| II.D.2.3.2.  | <i>Les angiomyolipomes rénaux.....</i>                        | <i>45</i> |
| II.D.2.3.3.  | <i>Autres.....</i>  | <i>46</i> |
| II.D.2.4.    | Synthèse .....  | 46        |
| II.D.3.      | Imagerie thoracique .....                                     | 48        |
| II.D.3.1.1.  | <i>La radiographie thoracique conventionnelle .....</i>       | <i>48</i> |
| II.D.3.1.2.  | <i>La tomodensitométrie thoracique haute résolution .....</i> | <i>49</i> |
| II.D.3.1.3.  | <i>La scintigraphie pulmonaire .....</i>                      | <i>51</i> |
| II.D.4.      | Imagerie extra thoracique .....                               | 52        |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| II.D.4.1.1.  | <i>Echographie abdominale</i>                          | 52        |
| II.D.4.1.2.  | <i>La tomodensitométrie abdominale</i>                 | 52        |
| II.D.4.1.3.  | <i>Echographie cardiaque</i>                           | 52        |
| II.D.4.1.4.  | <i>Radiographie et/ou tomodensitométrie cérébrales</i> | 52        |
| II.D.5.      | Les explorations fonctionnelles respiratoires          | 53        |
| II.D.6.      | La fibroscopie bronchique                              | 56        |
| II.D.7.      | L'anatomie pathologique                                | 56        |
| II.D.8.      | Autres examens   | 57        |
| II.D.8.1.    | Biologie   | 57        |
| II.D.8.2.    | La lymphographie bipédieuse                            | 57        |
| II.D.8.3.    | L'angiographie pulmonaire                              | 58        |
| II.D.9.      | Corrélations entre les examens complémentaires         | 58        |
| II.D.9.1.1.  | <i>EFR et TDM</i>                                      | 58        |
| II.D.9.1.2.  | <i>EFR, histologie et survie</i>                       | 59        |
| II.D.10.     | Confirmation diagnostique en pratique                  | 61        |
| <b>II.E.</b> | <b>Diagnostics différentiels</b>                       | <b>62</b> |
| II.E.1.      | La sclérose tubéreuse de Bourneville                   | 62        |
| II.E.2.      | L'histiocytose X pulmonaire                            | 65        |
| II.E.3.      | Prolifération musculaire pulmonaire native             | 66        |
| II.E.4.      | Lymphangiectasies congénitales                         | 67        |
| II.E.5.      | Fibrose interstitielle diffuse (FIDP)                  | 67        |
| II.E.6.      | Le léiomyome bénin métastasant                         | 68        |
| <b>II.F.</b> | <b>Evolution, Pronostic</b>                            | <b>69</b> |
| II.F.1.      | Evolution  | 69        |
| II.F.2.      | Facteurs pronostiques                                  | 70        |
| II.F.3.      | Surveillance évolutive                                 | 71        |
| <b>II.G.</b> | <b>Traitement</b>                                      | <b>72</b> |
| II.G.1.      | Mesures générales                                      | 72        |
| II.G.2.      | Traitements symptomatiques                             | 73        |
| II.G.2.1.    | De la dyspnée  | 73        |
| II.G.2.2.    | Des pneumothorax                                       | 73        |
| II.G.2.3.    | Des épanchements chyleux                               | 73        |
| II.G.2.4.    | Des angiomyolipomes rénaux                             | 74        |
| II.G.2.5.    | Des léiomyomes utérins                                 | 74        |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| II.G.3.      | Traitements à visée hormonale .....  | 74        |
| II.G.3.1.    | La castration.....   | 75        |
| II.G.3.1.1.  | <i>La castration chirurgicale bilatérale</i> .....                             | 75        |
| II.G.3.1.2.  | <i>Les agonistes de la LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone)</i> ..... | 76        |
| II.G.3.2.    | Les progestatifs .....   | 76        |
| II.G.3.2.1.  | <i>L'acétate de médroxyprogestérone</i> .....                                  | 76        |
| II.G.3.2.2.  | <i>La progestérone par voie orale</i> .....                                    | 77        |
| II.G.3.2.3.  | <i>Le lynestrénol</i> .....  | 77        |
| II.G.3.2.4.  | <i>L'association d'un progestatif et du tamoxifène</i> .....                   | 77        |
| II.G.3.3.    | Remarques générales .....  | 78        |
| II.G.3.4.    | Résultats .....  | 78        |
| II.G.4.      | Autres tentatives thérapeutiques... ..   | 80        |
| II.G.4.1.    | La chimiothérapie anti-cancéreuse .....  | 80        |
| II.G.4.2.    | Autres médicaments .....   | 81        |
| II.G.4.3.    | La radiothérapie .....   | 81        |
| II.G.5.      | La transplantation.....  | 81        |
| II.G.5.1.    | Généralités .....  | 81        |
| II.G.5.2.    | Résultats et évolution.....  | 82        |
| II.G.5.3.    | Récidive .....   | 84        |
| II.G.5.4.    | Conclusion .....   | 85        |
| II.G.6.      | Structures d'aide .....  | 88        |
| <b>II.H.</b> | <b>Hypothèses pathogéniques .....</b>  | <b>89</b> |
| II.H.1.      | Relations entre LAM et STB .....   | 89        |
| II.H.2.      | Conséquences de l'anomalie génétique .....                                     | 93        |
| II.H.3.      | Les protéines mélanocytaires.....  | 94        |
| II.H.4.      | Les œstrogènes et la progestérone .....  | 95        |
| II.H.4.1.    | L'hypothèse de l'hormonodépendance .....                                       | 96        |
| II.H.4.2.    | Les restrictions.....  | 97        |
| II.H.5.      | Les facteurs circulants.....   | 98        |
| II.H.6.      | La matrice extracellulaire .....   | 99        |
| II.H.7.      | Le monoxyde d'azote (NO).....  | 100       |
| II.H.8.      | Tableau des caractéristiques cellulaires .....                                 | 101       |
| II.H.9.      | Conclusion et directions futures.....  | 101       |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>III.</b>   | <b>Observation .....</b>                                   | <b>103</b> |
| <b>III.A.</b> | <b>Présentation .....</b>                                  | <b>103</b> |
| <b>III.B.</b> | <b>L’histoire de la maladie .....</b>                      | <b>103</b> |
| <b>III.C.</b> | <b>Discussion.....</b>                                     | <b>110</b> |
| <b>IV.</b>    | <b>Conclusion .....</b>                                    | <b>116</b> |
| <b>V.</b>     | <b>Annexes .....</b>                                       | <b>118</b> |
| <b>V.A.</b>   | <b>Images radiologiques .....</b>                          | <b>118</b> |
| <b>V.B.</b>   | <b>Les principales associations .....</b>                  | <b>123</b> |
| <b>V.B.1.</b> | <b>Le GERM"O"P en France.....</b>                          | <b>123</b> |
| <b>V.B.2.</b> | <b>La “LAM Foundation” aux Etats Unis d’Amérique .....</b> | <b>123</b> |
| <b>V.B.3.</b> | <b>La “UK LAM Trust” au Royaume-Uni .....</b>              | <b>124</b> |
| <b>V.C.</b>   | <b>Liste des abréviations .....</b>                        | <b>125</b> |
| <b>VI.</b>    | <b>Bibliographie .....</b>                                 | <b>126</b> |

## Tables des tableaux, images et schémas

### **Tableaux :**

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 : Ages repères dans la lymphangioléiomyomatose. ....  | 31  |
| Tableau 2 : Caractéristiques de 32 patientes atteintes de LAM au moment du diagnostic. ....   | 47  |
| Tableau 3 : Manifestations cliniques au cours de la lymphangioléiomyomatose.....  | 48  |
| Tableau 4 : Données au moment du diagnostic de la radiographie et du scanner thoraciques.   | 51  |
| Tableau 5 : Fréquence des anomalies initiales de la fonction respiratoire. ....   | 55  |
| Tableau 6 : Comparaison entre STB et LAM. ....  | 63  |
| Tableau 7 : Facteurs pronostiques de la fonction respiratoire au premier examen de 36 patientes atteintes de LAM. ....  | 71  |
| Tableau 8 : Résultats des tests de la fonction respiratoire au décours de la transplantation....  | 86  |
| Tableau 9 : Caractéristiques des cellules de la LAM.....  | 101 |
| Tableau 10 : Suivi des paramètres des explorations fonctionnelles respiratoires, de la gazométrie artérielle et des paramètres du réentraînement à l'effort, chez madame L. | 114 |

### **Images :**

|  |     |
|--|-----|
| Image 1 : Radiographie de Madame L. CHU Nancy ; 1993.....  | 119 |
| Image 2 : Radiographie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1999.....                                   | 119 |
| Image 3 : Lymphangioléiomyomatose : atteinte parenchymateuse avec multiples kystes à paroi propre..... | 120 |
| Image 4 : Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1995. ....                             | 120 |
| Image 5 : Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1999. ....                             | 121 |
| Image 6 : Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Beaujon, 2001. ....                           | 121 |
| Image 7 : Tomodensitométries abdomino pelviennes de Madame L. : CHU Nancy, 1999. .                     | 122 |

## **Schémas :**

|   |     |
|---|-----|
| Schéma 1 : Effet de la LAM sur les vaisseaux lymphatiques normaux.....  | 40  |
| Schéma 2 : Relations entre le LHS et la fonction pulmonaire au temps de la première biopsie pulmonaire. ....                                    | 60  |
| Schéma 3 : Cinétique de détérioration du VEMS. ....   | 60  |
| Schéma 4 : STB et LAM ; deux formes différentes d'une même maladie ? .....  | 64  |
| Schéma 5 : Vitesse de variations du VEMS et du T <sub>CO</sub> chez 6 femmes non ménopausées avant et pendant traitement par progestérone. .... | 80  |
| Schéma 6 : Survie après transplantation, à propos de 34 patientes .....   | 84  |
| Schéma 7 : Représentation schématique des variations des paramètres EFR. ....   | 87  |
| Schéma 8 : Représentation schématique de la perte d'hétérozygotie de TSC2 dans la LAM. ....   | 92  |
| Schéma 9 : Madame L. ; Suivi évolutif des paramètres spirométriques.....  | 115 |
| Schéma 10 : Madame L. ; Suivi évolutif des paramètres gazométriques. ....   | 115 |
| Schéma 11 : MadameL. ; Suivi évolutif du réentraînement à l'effort. ....  | 115 |



# I. Introduction et définition

La lymphangioliomyomatose est une maladie rare, faisant partie du groupe des “maladies orphelines” pulmonaires. C’est une affection non familiale, touchant exclusivement la femme, généralement en période d’activité génitale.

Il s’agit d’une prolifération de cellules musculaires lisses anormales intéressant les bronches, le système lymphatique et les vaisseaux sanguins, entraînant des lésions tissulaires et vasculaires, conduisant à une destruction kystique du parenchyme pulmonaire.

Le tableau clinique qui en résulte, dans la forme commune dénommée *lymphangioliomyomatose pulmonaire diffuse*, est celui d’une maladie dyspnéisante, progressant vers l’insuffisance respiratoire chronique sévère et aboutissant au décès dans un délai moyen de 10 ans après les premiers symptômes. Mais il s’agit à la base d’une affection multi-systémique où sont associées de fréquentes localisations extrapulmonaires essentiellement abdominales.

Le pronostic dépend de la gravité de l’atteinte pulmonaire. L’évolution est émaillée de complications, d’ailleurs souvent révélatrices de la maladie (pneumothorax, chylothorax...).

L’imagerie médicale, l’exploration fonctionnelle respiratoire et l’histologie, affinée maintenant par l’immuno-histochimie, mènent au diagnostic. La tomодensitométrie thoracique haute résolution a notamment une place essentielle au sein de la démarche diagnostique et du suivi évolutif.

Outre les traitements symptomatiques des complications, la thérapeutique curative n’est pas connue. En raison de l’atteinte exclusivement féminine et du rôle aggravant de la grossesse suggérant une relation de la maladie avec les hormones sexuelles, l’hormonothérapie à visée anti-œstrogénique reste très utilisée mais sans efficacité prouvée. Le recours à la transplantation pulmonaire en fin d’évolution naturelle de la maladie est prometteur en terme de survie.

L'étiopathogénie reste mal connue. Si le rôle des hormones sexuelles est suspecté depuis longtemps, les voies de recherche récentes, permises par l'évolution des techniques biomoléculaires, ouvrent des perspectives nouvelles en ce qui concerne la compréhension des mécanismes physiopathologiques notamment histo-biochimiques et génétiques. Ces progrès sont nécessaires pour résoudre le problème nosologique que posent la lymphangioliomyomatose et la sclérose tubéreuse de Bourneville en élucidant les rapports entre ces 2 entités qui présentent des analogies épidémiologiques, cliniques, génétiques et moléculaires.

A travers une revue de la littérature nous rappellerons les caractéristiques historiques, épidémiologiques, cliniques et paracliniques de cette maladie ainsi que son approche thérapeutique. Nous ferons ensuite le point sur les récents progrès des connaissances et des hypothèses physiopathogéniques.

Enfin nous exposerons un exemple clinique qui illustre de façon concrète notre étude théorique. Il s'agit d'un cas de lymphangioliomyomatose pulmonaire conforme aux données de la littérature mais qui présente des particularités évolutives et un aspect thérapeutique original que nous soulignerons.

## II. La lymphangioliomyomatose

### II.A. Historique

La lymphangioliomyomatose (LAM) pulmonaire semble avoir été rapportée la première fois en 1937 par E von Stössel [1] comme une « *cirrhose musculaire du poumon* ». La même année Burrel et Ross puis en 1942, Rosendal, publient deux observations qui, bien qu'incomplètes, évoquent des cas de lymphangioliomyomatose [2].

Pour être rigoureux, il faut citer l'observation de Lautenbacher (rapportée par Bonetti [3]) en 1918, au sujet d'une femme présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) avec atteinte pulmonaire. Cet auteur français décrit « *des dysembryomes métotypiques des reins, une carcinose submiliaire du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax* » qui évoquent une LAM pulmonaire associée à des angiomyolipomes rénaux.

En 1950, les docteurs Roujeau, Delarue et Depierre publient la première description de lymphangioliomyomatose isolée en évoquant une explication mécanique comme première hypothèse pathogénique d'où la dénomination première de « *lymphangiectasie pulmonaire diffuse* ». Mais ils réalisent surtout une étude clinique et anatomopathologique complète posant les bases des connaissances actuelles sur la LAM [4].

Enterline et Roberts en 1955, décrivent en la nommant "*lymphangiopéricytome*" une maladie de nature tumorale, supposée maligne, pour expliquer certains aspects histologiques et cliniques [5].

La dénomination de "*lymphangiomyomatose*" date de 1966, proposée par Cornog et Enterline [6], mettant en évidence le caractère diffus de la prolifération musculaire et abandonnant l'idée d'un caractère néoplasique. En 1970, Yamanaka, au Japon, propose le terme de "*hamartoangiomyomatosis*" en raison de la nature hamartomateuse des lésions. De nombreux auteurs insistent alors aussi sur le fait que la prolifération intéresse les fibres musculaires lisses "*-léio-*".

L'appellation actuelle de *lymphangioliomyomatose* regroupe donc les éléments *lymph-* (vaisseaux lymphatiques), *angio-* (vaisseaux sanguins) et *léiomyo-* (muscle lisse).

Depuis, de nombreuses observations de LAM pulmonaires ont été rapportées sous forme de cas cliniques depuis les années 1970 [7] mais peu de séries permettent de préciser les caractéristiques, du fait essentiellement du peu de nombre de cas étudiés à chaque fois.

Les progrès les plus sensibles de ces dernières années concernent les études histologiques avec notamment l'utilisation d'un anticorps anti HMB-45 en immunohistochimie et le développement des hypothèses physiopathogéniques grâce aux études biochimiques et génétiques.

Le principal problème nosologique reste le rapport entre la lymphangioliomyomatose et la sclérose tubéreuse de Bourneville. La frontière entre ces deux affections est floue. Longtemps, les auteurs, dont Montforte en 1974 puis Corrin et son équipe en 1975 [8], ont établi un lien en se basant sur la constatation d'une identité des lésions pulmonaires dans les 2 maladies. Ces lésions sont cependant inconstantes dans la STB et se différencient par leurs circonstances de survenue. Le développement récent de l'approche biomoléculaire et génétique permettra vraisemblablement de préciser les rapports entre la LAM et la STB. Actuellement, une des hypothèses fréquente est de considérer la LAM comme une forme frustrée de la STB.

Ainsi nous parlerons par convention au cours de ce travail de **lymphangioliomyomatose isolée** quand elle survient en dehors de toute sclérose tubéreuse de Bourneville, ou pour reprendre la terminologie de la littérature anglo-saxonne, de **LAM sporadique** ("sporadic-LAM" ou S-LAM).

## ***II.B. Epidémiologie***

On dispose de très peu de recul en ce qui concerne les données épidémiologiques de la lymphangioliomyomatose. Si, auparavant, elles étaient extrapolées de façon plus ou moins

empirique à partir des études de cas, elles sont maintenant acquises grâce à la constitution de registres nationaux. Les 3 principaux dans le monde étant :

- En France, le “registre des maladies orphelines” tenu par le Groupe d’Etude et de Recherche sur les Maladies “Orphelines” Pulmonaires (ou “GERM”O”P”) fondé en 1993,
- Le registre américain des maladies rares régit par le “National Organization for Rare Disorders” (ou “N.O.R.D”),
- Le “UK LAM Register” en Grande-Bretagne, mis en place par la “LAM Trust”, créée en 1997.

La lymphangioléiomyomatose est une maladie rare d’étiologie inconnue, sans aucun caractère familial [8].

Entre 1991 et 1996, l’incidence minimale de la LAM en France pour la population des femmes à risques (de 20 à 69 ans) est estimée à 0,4 cas de LAM par million et par an avec une prévalence (nombre de cas vivants), au 1<sup>er</sup> janvier 1997, de 2,6 cas par million. Ces taux, compte-tenu de la mauvaise connaissance de la maladie et des retards de diagnostic qui en découlent, sont probablement sous-estimés [9].

Par comparaison la prévalence de la LAM à Singapour est estimée à 2,4 par million et par an, 2,9 cas/million/an en Corée, et seulement 1 cas/million/an aux USA et au Royaume Uni [10].

C’est une maladie qui concerne la femme adulte en période d’activité génitale dans la majorité des cas. L’incidence augmente durant les 3<sup>èmes</sup> et 4<sup>èmes</sup> décades puis diminue [10]. L’âge de survenue des premiers symptômes de la maladie se situe autour de 34 ans [9,11].

La survenue de la lymphangioléiomyomatose en période post-ménopausique est fréquemment décrite, pouvant représenter jusqu’à 13 % des cas totaux [2,9,12]. L’incrimination, dans ces cas, du traitement substitutif de la ménopause dans la pathogenèse ne semble plus retenue. Pour ces cas, on s’oriente actuellement plutôt vers l’hypothèse de formes frustrées de découverte tardive ou d’évolution lente et paucisymptomatique [9].

La plus jeune patiente décrite avait 9 ans au moment des premiers symptômes et le diagnostic a été porté 2 ans plus tard après biopsie pulmonaire.

Des cas d'atteinte masculine ont été décrits. Outre les erreurs diagnostiques corrigées par la suite, notamment après relecture des fragments histologiques [13], deux explications à ces cas paradoxaux ont été évoquées ultérieurement. Pour une grande part, il s'agissait en fait de patients ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville avec une lymphangioliomyomatose (STB-LAM) [13,14,15]. Pour le reste, un authentique syndrome de Klinefelter a été mis en évidence (47 XXY) et enfin l'hypothèse de sujets chimères XX / XY a été suspectée [16].

Actuellement on considère donc que la lymphangioliomyomatose isolée, est une maladie exclusivement féminine [17].

Le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic est en moyenne de 3 à 4 ans [7].

L'âge du diagnostic varie entre 14 et 76 ans, avec une moyenne de 36 ans mais on note une différence significative entre les formes pulmonaires, dont l'âge moyen du diagnostic est de 34 ans (20 à 50 ans avec un cas décrit à 11 ans) et les formes extra-pulmonaires débutant plus tardivement, en moyenne à l'âge de 48 ans (35 à 70 ans) [2].

Il est rapporté des cas d'exacerbation de la maladie durant la grossesse ou lors de la prise d'oestrogénostatifs. On retrouve aussi au cours de la LAM une fréquence d'avortements spontanés statistiquement supérieure à celle de la population générale.

La survenue d'une ou plusieurs grossesses, dans les années précédant la maladie, est retrouvée dans 52 à 75 % des cas. Par ailleurs, dans 10 à 23 % des cas, la maladie se déclenche pendant la gestation [9]. Ces observations corroborent l'hypothèse d'un rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie de la maladie.

Le pronostic est péjoratif, l'histoire naturelle de la maladie aboutit à une insuffisance respiratoire terminale. La durée moyenne de survie est estimée à 10 ans après l'apparition des premiers symptômes [18]. Certains auteurs dont Taylor sont plus optimistes avec une survie médiane atteignant 78 % dans leurs séries, 8 ans ½ après la découverte de la maladie [19]. La survie la plus longue rapportée chez une patiente atteinte de LAM est de 27 ans.

Le tabagisme ne semble pas influencer positivement ou négativement la survenue de la LAM. La grande majorité des cas décrits dans une méta-analyse concernant les cas asiatiques, ne présentait pas d'intoxication tabagique [20]. Urban en 1999 [9] dans une étude sur 69

patientes, note que 42 n'ont jamais consommé de tabac (63 %), 9 sont d'anciennes fumeuses (13 %) et 16 présentent un tabagisme actif (24 %).

Le tabagisme n'en reste pas moins, dans la LAM comme dans de nombreuses maladies pulmonaires, un facteur de co-morbidité et d'aggravation du pronostic.

Les principaux repères chronologiques de la maladie sont résumés au sein du tableau 1 suivant :

**Tableau 1** : Ages repères dans la lymphangioléiomyomatose.

*D'après Bæhler et al., 1996 [21]*

|                                     | ans       | $\pm DS$ [bornes] |
|-------------------------------------|-----------|-------------------|
| <b>1 Age des premiers symptômes</b> | <b>29</b> | $\pm 8$ [5;44]    |
| Intervalle entre 1 et 2             | 5         | $\pm 5$ [0;20]    |
| <b>2 Age du diagnostic</b>          | <b>34</b> | $\pm 10$ [8;55]   |
| Intervalle entre 1 et 3             | 11        | $\pm 6$ [3;24]    |
| <b>3 Age de la transplantation</b>  | <b>40</b> | $\pm 9$ [24;55]   |

## ***II.C. Anatomie pathologique***

Le diagnostic de certitude de la lymphangioléiomyomatose repose sur l'étude histologique.

Les prélèvements pulmonaires sont obtenus par prélèvement chirurgical, généralement vidéo assisté. En effet la biopsie transbronchique, réalisée lors d'un fibroscopie, est abandonnée en raison d'une moindre rentabilité et d'un risque important de survenue de pneumothorax iatrogène<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.D.6 "La fibroscopie bronchique", page 55.

## II.C.1. Aspect macroscopique

Les lésions pulmonaires macroscopiques peuvent être observées à l'occasion des thoracotomies, sur pièces transplantées ou lors d'une autopsie.

Le volume pulmonaire est conservé [22].

La surface pulmonaire est boursouflée de multiples bulles translucides, de taille variable, généralement peu volumineuses ( $\frac{1}{2}$  à 2 cm). Au cours de l'évolution, les bulles augmentent de volume au sein du parenchyme pulmonaire ainsi fragilisé, expliquant les complications de la maladie à type de pneumothorax [23].

Les lésions lymphatiques sont moins caractéristiques ; les ganglions lymphatiques ont un volume normal ou légèrement augmenté. A un stade plus avancé, il peut s'agir de véritables tumeurs, réalisant des masses plus ou moins délimitées siégeant sur tout ou une partie du réseau lymphatique normal, atteignant parfois le tissu graisseux mais sans envahissement des organes de voisinage [23].

## II.C.2. Aspect en microscopie optique (MO)

La prolifération de cellules musculaires lisses anormales concerne surtout le poumon, de façon diffuse, en petits foyers et entraîne des destructions tissulaires principalement kystiques dont l'importance est fonction du stade évolutif [24].

Marsac définit, en 1978, trois critères diagnostiques histologiques qui restent d'actualité malgré l'évolution des connaissances et qui seront la base de notre description [23,25] :

- une prolifération de cellules ayant le phénotype de tissu musculaire lisse, dans le poumon et les ganglions lymphatiques, sans signe histologique de malignité,
- une altération architecturale progressivement destructrice du parenchyme pulmonaire, aboutissant à la formation de cavités kystiques en son sein,
- des lésions vasculaires avec territoires hémorragiques et plages d'hémosidérose.

### 1<sup>er</sup> critère :

La lésion principale est une prolifération de cellules musculaires lisses, histologiquement bénigne, intéressant le tissu interstitiel alvéolaire, les gaines péri-bronchovasculaires (et plus précisément les parois artérielles, veineuses, bronchiolaires et lymphatiques) et l'espace sous pleural [7,23].

Cette prolifération est faite de faisceaux musculaires lisses disposés anarchiquement, en îlots ou en amas réalisant des nodules voire des bourgeons faisant protrusion dans les espaces aériens ou intra-luminaux [26].

Il n'y a jamais d'aspect de fibrose systématisée et la composante inflammatoire interstitielle est soit absente soit peu marquée contrairement à ce qui est observé dans les myomatoses secondaires et certaines fibroses interstitielles [7,23].

Traditionnellement les cellules musculaires lisses prolifératives, dites "*cellules de lymphangioléiomyomatose*" étaient décrites fusiformes ou globuleuses, de caractère immature ou atypique, à cytoplasme faiblement coloré et au noyau ovoïde relativement volumineux.

Cette description classique évolue depuis ces dernières années. Les progrès des techniques de prélèvement tissulaire, l'étude comparée en microscopie électronique et l'apport de l'immunomarquage que nous détaillerons plus loin, ont permis, depuis le début des années 1990, de démontrer l'hétérogénéité phénotypique des cellules de LAM. En effet trois types de cellules anormales peuvent être distinguées dans la LAM (certains auteurs ne différencient toutefois pas les deux premiers types) [9,19,25,27,42] :

- petites cellules rondes ou ovales (type 1a)
- petites à moyennes cellules fusiformes (type 1b)
- grandes cellules épithélioïdes (type 2)

A l'hypothèse de la coexistence de trois sous populations cellulaires différentes dans la LAM, les auteurs préfèrent celle d'un même type cellulaire à divers degrés de différenciation [25,27,28].

Précocement au cours de la maladie, les cellules de LAM tendent à former des foyers ou micronodules. Les petites et moyennes cellules (type 1a et 1b) sont localisées en leur centre et les grandes cellules épithélioïdes (type 2) sont plutôt à leur périphérie. A des stades plus avancés de la maladie, au cours du développement des lésions, l'arrangement cellulaire semble plus anarchique. Les cellules anormales sont alors retrouvées autour des parois des kystes dans une trame plus ou moins dense de tissu conjonctif [25,29,79]. Les raisons de cette évolution sont inconnues.

L'origine de ces cellules musculaires lisses atypiques n'est pas élucidée. Leur caractère immature et dysembryoplasique, ainsi que l'origine toujours mésodermique des territoires atteints suggère qu'elles font partie d'un processus hamartomateux multifocal (un hamartome est une tumeur bénigne formée par des tissus de l'organe où il se développe mais avec une organisation et souvent des proportions anormales, donnant un aspect malformatif) [23].

Dans les localisations extrapulmonaires, on retrouve le même aspect de prolifération musculaire lisse au niveau des vaisseaux et chaînes lymphatiques et du canal thoracique.

### 2<sup>ème</sup> critère :

Les altérations architecturales sont de caractère essentiellement destructif. La prolifération péri bronchiolaire entraîne une distension lobulaire puis la formation de cavités kystiques à parois fines, de nombre et taille variables selon le stade évolutif. Elles correspondent en surface à l'aspect macroscopique [23]. Etant donné l'absence de cellules immunitaires dans les foyers de LAM, les destructions de la matrice extracellulaire sont dues aux cellules musculaires lisses elles-mêmes [29].

La fragilisation du tissu conjonctif, en raison d'un déséquilibre de ses constituants<sup>1</sup>, représente un autre facteur intervenant certainement dans la destruction tissulaire [25,30].

---

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.H.6 "La matrice extracellulaire" page 99

La répartition lésionnelle se fait de façon homogène dans les 2 poumons.

**3ème critère :**

Les lésions vasculaires intéressent les artères et veines de tout calibre. Le développement des nodules de cellules musculaires lisses entraînent un épaissement des parois, une prolifération intimale et une rigidification de la limitante élastique par des dépôts ferriques et calciques. La rupture de ces lames élastiques modifiées entraîne la formation de territoires d'hémosidérose alvéolaire et interstitielle ainsi que des micro-hémorragies. Ces deux derniers points expliquent la présence de rares sidérophages endo-alvéolaires.

Entre les kystes et les micronodules musculaires le parenchyme pulmonaire est normal.

La constatation sur la biopsie chirurgicale, d'une prédominance de lésions kystiques serait de plus mauvais pronostic que celle de lésions nodulaires musculaires [22]. De cette observation est né un score histologique, le "LAM Histologic Score" (LHS), basé sur la proportion de lésions kystiques dans le tissu pulmonaire et l'infiltration par les cellules de la LAM. Il a été gradué comme suit : LHS 1 (inférieure à 25 %), LHS 2 (de 25 % à 50 %) et LHS 3 (supérieure à 50 %). C'est un indicateur, notamment pour les anglo-saxons, de la survie et de l'indication d'une transplantation pulmonaire [31].

### II.C.3. Aspect ultrastructural (ME)

La microscopie électronique n'est pas indispensable au diagnostic mais permet l'étude précise des lésions.

A l'image de la microscopie optique, on met en évidence deux types de cellule de LAM [7,23,29,32] :

- soit des cellules typiques musculaires lisses, fusiformes, de taille petite à moyenne, à noyau ovalaire. Le cytoplasme est riche en micro-filaments disposés parallèlement à l'axe de la cellule. Il existe de nombreuses vésicules de

pinocytose le long de leur membrane plasmique. Ces cellules possèdent une membrane basale. (types 1a et 1b en MO)

- soit des cellules plus atypiques, étoilées ou globuleuses, volumineuses, d'orientation anarchique. La membrane basale peut être absente ou incomplète. De larges plages de particules de glycogène et des organites sont présentes dans le cytoplasme. (type 2 en MO).

La présence de faisceaux de collagène et de fibres élastiques dans les anfractuosités de la membrane cytoplasmique évoque la double potentialité fibroblastique et myoblastique des cellules de la LAM.

Sur le plan de la recherche, la ME permet de préciser la nature de certains des organites mentionnés précédemment en affirmant l'existence de structures "mélanosome-like" ou prémélanosomes au sein du cytoplasme. Il s'agit de petits granules denses avec une fine structure lamellaire [10,33].

Le recours à des marqueurs histochimiques spécifiques, permet l'observation des anomalies du tissu conjonctif (collagène et fibres élastiques) au niveau des lésions kystiques, ainsi que des dépôts minéraux dans les membranes basales et au sein des fibres élastiques [30].

#### II.C.4. Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie permet d'affiner le diagnostic histologique et a permis le développement de nouvelles voies de recherches.

On connaissait déjà l'identification des cellules musculaires lisses par l'utilisation notamment d'anticorps anti-actine du muscle lisse, d'anticorps anti-desmine (filament protéique des cellules musculaires) ou d'anticorps anti-vimentine. L'ensemble des populations cellulaires anormales de LAM réagit naturellement à ces anticorps confirmant l'origine musculaire lisse de la prolifération [10].

La découverte, au début des années 1990 (Pea et Bonetti en 1991, Chan en 92) d'un immuno-marquage quasi spécifique des foyers de lymphangioliomyomatose avec l'anticorps

monoclonal HMB-45 a révolutionné l'étude histologique et la recherche pathogénique [25,27,34,35,36,37].

Le HMB-45 (*Human Mélanoma, Black*) est issu d'un hybride de mélanome de souris. Découvert par Gown et son équipe en 1986, il a la propriété de se lier avec un antigène présent dans le cytoplasme des cellules néoplasiques d'origine mélanocytaire, dont celles du mélanome malin et de rares carcinomes à cellules claires du poumon (dénommés également tumeurs "sucres") [29,33,36,37].

Il partage ainsi son affinité avec les cellules de la LAM mais aussi avec celles des angiomyolipomes rénaux retrouvés chez les patientes atteintes de LAM [33,37].

La positivité de cet immunomarquage dans la LAM serait constante si le prélèvement est de bonne qualité [12,24,27,35].

En 1993 Bonetti [27] démontre que tous les prélèvements pulmonaires de patientes atteintes de LAM sont HMB-45 positifs alors que ceux sur poumons normaux sont négatifs, par la même occasion il constate la rentabilité diagnostique plus grande des prélèvements réalisés « *à poumon ouvert* » qu'en biopsie transbronchique.

En 1995 Tanaka et son équipe étudient la réactivité de HMB-45 de 72 patients atteints de LAM ou d'autres maladies pulmonaires dont le pneumothorax spontané, le poumon éosinophile, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'emphysème pulmonaire... Ils démontrent un haut degré de sensibilité du marquage HMB-45 dans le diagnostic de la LAM pulmonaire en contraste avec les autres pathologies. En effet onze prélèvements sur les douze étudiés se sont avérés positifs, le résultat négatif étant du, en fait, à l'absence de cellules musculaires lisses au sein du tissu étudié (prélèvement de volume trop faible ou de localisation inadéquate) [35].

Mais le pourcentage de cellules prolifératives marquées par HMB-45, chez une même patiente varie considérablement ; de 17 à 67 % d'après les observations en 1999 de Chu [38]. Ce dernier décrit de plus une relation inverse entre la positivité à l'HMB-45 et la prolifération cellulaire musculaire lisse.

Sur les 3 types cellulaires décrits en microscopie optique, ce sont les cellules de type 2, c'est-à-dire les épithélioïdes qui réagissent le plus avec l'anticorps HMB-45 [27,29,36,39].

L'immunomarquage HMB-45 est donc un moyen simple et efficace d'affirmer le diagnostic sous réserve d'un prélèvement qualitativement valable.

Nous détaillerons plus précisément dans le chapitre consacré à la pathogénie, les relations entre la positivité à l'anticorps HMB-45 et l'intensité de la prolifération cellulaire.

### II.C.5. Recherche de récepteurs hormonaux

La survenue exclusivement féminine de la maladie, en période d'activité génitale évoque un lien de causalité probable avec les hormones sexuelles femelles, que nous détaillerons ultérieurement au cours de ce travail<sup>1</sup>.

Ceci justifie l'intérêt des chercheurs et cliniciens pour les récepteurs aux stéroïdes dans les prélèvements tissulaires de lymphangioliomyomatose.

Habituellement de tels récepteurs ne sont présents que sur les tissus de l'appareil de reproduction.

Dans 50 % des cas de LAM, des récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes ont été mis en évidence dans le cytoplasme des cellules musculaires lisse de la LAM, par étude histochimique [29]. Cette observation est pourtant inconstante [7], non spécifique et a été rapportée dans le tissu pulmonaire sain.

Une explication pourrait être une hétérogénéité de la répartition de ces récepteurs ; en effet, Matsui et son équipe les retrouvent préférentiellement dans les cellules épithélioïdes plus différenciées et moins prolifératives [28].

Nous verrons par la suite que la présence de récepteurs n'est pas corrélée à la sensibilité aux traitements hormonaux [7,19].

### II.C.6. Conséquences cliniques

La LAM, par la prolifération de cellules musculaires lisses au niveau du système lymphatique pulmonaire médiastinal et rétropéritonéal, a les caractéristiques d'une maladie générale dont les localisations sont multiples et parfois latentes.

---

<sup>1</sup> Cf. les chapitres II.G.3 "Traitements à visée hormonale" et II.H.4 "Les œstrogènes et la progestérone" respectivement pages 74 et 95.

Les manifestations cliniques se déduisent des anomalies histologiques observées, les lésions pulmonaires étant à l'origine de l'essentiel de la symptomatologie.

La prolifération cellulaire au niveau des voies aériennes, notamment des bronchioles, entraîne une réduction de leur calibre et donc un trouble obstructif. Ceci est accentué par la destruction kystique qui a pour conséquence indirecte la perte du support alvéolaire des conduits aériens.

L'atteinte interstitielle occasionne le syndrome restrictif, induit aussi par une diminution de la compliance de la paroi thoracique qui peut résulter de pleurodèses antérieures.

La destruction parenchymateuse consécutive à la rupture des membranes alvéolaires explique enfin l'insuffisance respiratoire progressive avec troubles de la diffusion.

Les kystes sous-pleuraux entraînent, en cas de rupture, des pneumothorax.

Les hémoptysies, les hémorragies parenchymateuses, l'hémosidérose résultent des mêmes processus au niveau du réseau veineux tandis que l'atteinte artérielle est responsable de l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire.

De la prolifération musculaire lisse au niveau du réseau lymphatique résulte un blocage de la circulation lymphatique aboutissant à la formation de cavités kystiques chylo-hémorragiques et/ou d'épanchements chyleux. (cf. schéma 1). Les atteintes du canal thoracique peuvent être à l'origine de chylothorax ou plus communément d'une stase lymphatique pulmonaire [22].

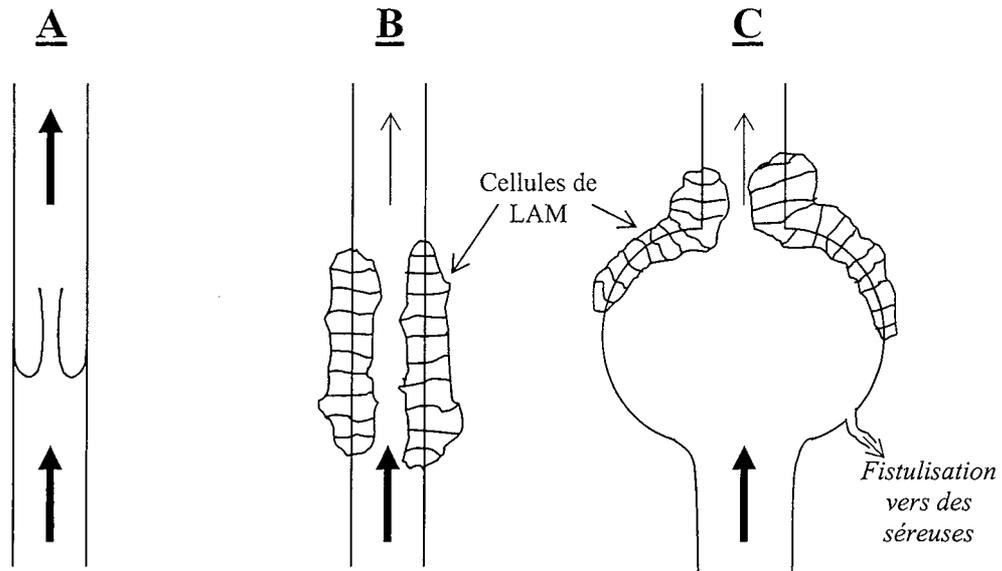
**Schéma 1** : Effet de la LAM sur les vaisseaux lymphatiques normaux.

**A** ; Valves unidirectionnelles et flux lymphatiques dans un vaisseau lymphatique normal.

**B** ; Prolifération musculaire lisse dans la paroi des vaisseaux lymphatiques.

**C** ; Obstruction et dilatation des vaisseaux lymphatiques avec formation de collections chyleuses.

*D'après Avila, 2001 [40].*



## **II.D. Diagnostic positif**

### **II.D.1. Circonstances de découverte**

Les signes d'appel sont aspécifiques [12] :

- dyspnée d'effort (25 à 88 %) ; le symptôme initial est la dyspnée, d'abord modeste puis s'aggravant progressivement. On décrit dans la littérature, sa survenue parfois en post-partum immédiat ou lors de la période menstruelle [2]. Elle reste longtemps isolée, peu importante et n'est souvent en fait notée que rétrospectivement après la survenue d'une complication. Il n'y a habituellement à ce stade aucune traduction en imagerie conventionnelle
- toux (12 à 61 %)
- douleur thoracique (12 à 33 %) [23].

L'absence de spécificité des symptômes inauguraux de la lymphangioléiomyomatose a deux conséquences :

- Le délai moyen entre la survenue des premières manifestations et le diagnostic est souvent important. Ainsi, pour Taylor, il s'élève à 44 mois [19] et jusqu'à 5 ans pour Böhler [21].
- La LAM est probablement sous-diagnostiquée voire ignorée.

De ce fait, le diagnostic de lymphangioléiomyomatose est souvent consécutif à la survenue d'une complication [12] :

- pneumothorax (50 % des cas), volontiers récidivants,
- hémoptysie (9 à 28 %),
- chylothorax (3 à 13 %) plus souvent à droite qu'à gauche, parfois bilatéral,
- rares atteintes extra thoraciques symptomatiques à type de douleurs abdominales associées à une masse abdomino-pelvienne (le diagnostic sera alors anatomopathologique), ascite chyleuse ou encore la description historique du cas rapporté par Marsac d'œdème du membre supérieur gauche [23].

La meilleure connaissance de la maladie, les progrès techniques de l'imagerie avec notamment la tomodensitométrie haute résolution, ont permis une facilitation du diagnostic. Il est devenu non seulement plus précoce, mais il autorise aussi la reconnaissance des formes frustes ou moins évolutives [24].

Ainsi la découverte fortuite à l'occasion de la réalisation par exemple d'un scanner thoracique pour d'autres motifs est de moins en moins exceptionnelle. Il en est ainsi du cas relaté par Marie en 1999 où le diagnostic avait été évoqué suite à la réalisation d'un angio-scanner thoracique dans le cadre d'une véritable embolie pulmonaire sans relation avec une LAM [12].

## II.D.2. Clinique

Comme nous l'avons vu précédemment, les circonstances de découverte évoluent et surtout le diagnostic est plus précoce. Il en résulte des modifications de la présentation

clinique de la maladie dans la littérature récente, en particulier l'évolution des fréquences des symptômes de la maladie entre les publications anciennes et les plus récentes.

Nous aborderons d'abord l'atteinte pulmonaire qui revêt une importance primordiale du fait de son caractère révélateur et de ses conséquences fonctionnelles et pronostiques. Suivront la description des localisations lymphatiques et des atteintes viscérales extra-pulmonaires de la lymphangioliéiomyomatose.

### **II.D.2.1. Manifestations pulmonaires**

#### ***II.D.2.1.1. La dyspnée***

Elle est quasi constante au cours de l'évolution (90 % [7]).

Sauf complications associées, l'examen clinique est pauvre. On peut noter lors de l'auscultation pulmonaire une diminution du murmure vésiculaire associé parfois à des crépitations diffus, plus rarement des ronchi.

La dyspnée résulte de l'obstruction bronchiolaire et son intensité est variable selon le stade évolutif ; initialement il s'agit d'une dyspnée d'effort qui s'accroît progressivement, évoluant vers une dyspnée de repos avec des "poussées" d'aggravation rapide notamment au cours d'épisodes de la vie génitale (périodes menstruelles, grossesse, post-partum).

L'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique sévère est la règle en 10 à 15 ans [7].

Le retentissement cardiaque droit, par le biais de l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire, s'exprime cliniquement de façon tardive en cas d'évolution longue, mais l'hypertrophie ventriculaire droite est quasi constante à l'autopsie [2].

#### ***II.D.2.1.2. Le pneumothorax***

C'est la complication actuellement la plus fréquente (70 à 80 % des cas [7]) et de plus en plus, il s'agit de la manifestation clinique inaugurale amenant au diagnostic.

Les pneumothorax sont spontanés, volontiers récidivants et/ou à bascule, et sont généralement bien supportés sauf, bien sûr, si ils sont bilatéraux.

Leurs récurrences imposent une pleurodèse chez la moitié des patientes [7]. C'est fréquemment à l'occasion de la thoracotomie que l'on effectue une biopsie pulmonaire [2].

#### ***II.D.2.1.3. Le chylothorax***

Anciennement il s'agissait de la principale manifestation (jusqu'à 60 %) et de la plus caractéristique de la maladie, alors que les séries actuelles ne le placent qu'en deuxième position, après le pneumothorax, avec une fréquence évaluée de 7 à 30 %. Sur le plan physiopathologique, le chylothorax résulte de l'obstruction des voies lymphatiques.

Il est souvent à bascule, de constitution progressive réalisant des pleurésies chyliformes de type exsudatif, riches en triglycérides (20 à 25 g/l de lipides avec de nombreux chylomicrons) pauvres en cholestérol, riches en protéines et rarement hémorragiques. L'étude cytologique révèle une prédominance lymphocytaire.

Il récidive aisément, homo- ou contro-latéralement, à court terme ou après plusieurs semaines d'évolution.

Les épanchements pleuraux (gazeux ou chyleux), comme la dyspnée, sont favorisés par l'accouchement, la prise d'oestrogéniques, le cycle menstruel.

#### ***II.D.2.1.4. Autres symptômes pulmonaires***

Les autres symptômes pulmonaires, aspécifiques, sont retrouvés de façon très variable selon les séries publiées mais leur fréquence est moindre que celle des 3 manifestations principales.

L'hémoptysie (33 % des cas selon certaines études [2], 10 % selon les études plus récentes [9]) est habituellement de faible abondance sans caractère de gravité.

La toux est en rapport avec l'irritation pleurale ; son caractère totalement aspécifique rend toute estimation de fréquence sujette à caution.

Les douleurs thoraciques sont liées probablement aux épanchements mineurs se résorbant spontanément ou peu évolutifs. Elles n'ont pas de localisations préférentielles et sont accentuées par la toux.

Des chyloptysies ont été rapportées de façon anecdotique [4].

### **II.D.2.2. Manifestations lymphatiques extra-pulmonaires**

La prolifération cellulaire musculaire lisse au sein du système lymphatique canalaire et ganglionnaire est ubiquitaire dans l'organisme et évolue de façon concomitante à l'atteinte pulmonaire.

Il s'agit d'une atteinte constante, de meilleur pronostic que l'atteinte pulmonaire de par son évolution lente voire latente, sans tendance invasive ni récidivante, qui reste accessible aux thérapeutiques symptomatiques comme la chirurgie d'exérèse. Il peut y avoir une ou plusieurs localisations, mais la plus fréquente est rétropéritonéale.

Elle réalise des blocages de la circulation lymphatique entraînant cliniquement la formation d'épanchements chyleux en amont. L'ascite chyleuse en est un exemple rare [21]. De manière encore plus anecdotique, une chylurie ou un chylopéricarde peuvent être constatés. Sur le plan pathogénique, il a été mis en évidence des trajets fistuleux par lymphographies (du système lymphatique vers les séreuses, voire le système veineux, et/ou vers l'arbre urinaire), mais généralement il s'agit de suintements chyleux à partir de masses lymphatiques abondamment exsudatives [2].

Exceptionnellement on décrit des signes de compression des viscères abdominaux ou de la veine cave provoquant des œdèmes des membres inférieurs [2,7] et des rhinorrhées chyleuses.

Signalons enfin que quelques cas de lymphangioliomyomatose ont été rapportés sans qu'aucune atteinte lymphatique extra-pulmonaire n'ait été retrouvée bien que recherchée [8].

### **II.D.2.3. Manifestations viscérales extra-pulmonaires**

Citons les 2 principales : le léiomyome utérin retrouvé dans 40 à 73 % des cas (ce qui est supérieur par rapport à une population contrôle) [2,7,41] et les angiomyolipomes rénaux dans 8 % [42] à 57 % [7] des cas.

#### ***II.D.2.3.1. Le léiomyome utérin***

Il est sans caractère particulier, asymptomatique, de découverte antérieure au diagnostic de LAM ou lors du bilan d'extension de la maladie. Son développement est favorisé par un état d'hyperœstrogénie.

#### ***II.D.2.3.2. Les angiomyolipomes rénaux***

Les angiomyolipomes (AML) représentent 1 à 2 % des tumeurs rénales. Dans l'étude du GERM"O"P [9], ils sont retrouvés chez 32 % des patientes avant ou au moment du diagnostic et sont alors généralement asymptomatiques [11].

Il s'agit d'une tumeur hamartomateuse bénigne mésenchymateuse constituée de vaisseaux sanguins, de muscle lisse et de graisse [35,43]. Une transformation carcinomateuse est possible (le risque est de 7% sur un AML isolé, s'élevant à 25% dans le cadre d'une STB). On recense dans la littérature 2 cas de LAM ayant développé un cancer rénal [11,44].

Cliniquement de volume variable mais généralement modéré, ils sont volontiers multiples et bilatéraux. Du fait de leur faible grosseur, ils sont rarement palpables, et habituellement asymptomatiques. Ce n'est qu'en cas de complications qu'ils se révèlent cliniquement, lors de pyélonéphrites, d'hématuries ou de douleurs abdominales. Ces dernières peuvent mêmes révéler la rupture hémorragique intrapéritonéale de l'AML. Ce risque, parfois léthal, justifierait leur recherche systématique, voire leur traitement, en particulier si leur diamètre atteint 4 cm [7]. L'embolisation supra sélective est le traitement de choix car elle entraîne peu de complications et ne nécessite pas d'anesthésie générale. Si la chirurgie est requise, elle sera au maximum conservatrice sauf en cas de suspicion de transformation maligne [11].

#### ***II.D.2.3.3. Autres***

Enfin d'autres localisations exceptionnelles d'AML sont à signaler, en particulier des angiomyolipomes pancréatiques ou hépatiques [43].

Il existe aussi deux publications de LAM rapportant une prolifération musculaire lisse, pour l'une au niveau des 2 troncs veineux brachiocéphaliques (Luz, 1973, cité par Marsac [2]), pour l'autre au niveau de la rate, des ovaires, des surrénales et du tissu adipeux du mésentère (Pielsticker, 1972, cité par Marsac [2]). A la lueur des connaissances actuelles, nous pouvons cependant supposer qu'il s'agissait probablement pour la plupart de localisations angiomyolipomateuses.

#### **II.D.2.4. Synthèse**

Les 2 tableaux suivants (tableaux 2 et 3), résument les principales caractéristiques cliniques de la lymphangioliomyomatose et leurs fréquences respectives dans 2 séries. Dans le premier tableau figurent également des éléments du diagnostic radiologique et tomodensitométrique.

**Tableau 2 :** Caractéristiques de 32 patientes atteintes de LAM au moment du diagnostic.

*D'après Bøehler et al., 1996 [21]*

| <b>Caractéristiques</b>  | <b>fréquence*</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| <b>Genre</b>   |                   |          |
| féminin  | 32 / 32           | 100      |
| <b>Clinique</b>  |                   |          |
| dyspnée  | 30 / 32           | 94       |
| épisodes de pneumothorax                                       | 25 / 32           | 78       |
| toux   | 13 / 32           | 41       |
| douleur thoracique   | 8 / 32            | 25       |
| épisodes de chylothorax  | 7 / 32            | 22       |
| hémoptysies  | 7 / 32            | 22       |
| ascite chyleuse  | 1 / 32            | 3        |
| <b>Radiographie thoracique</b>                                 |                   |          |
| distension   | 14 / 32           | 44       |
| Kystes, bulles   | 13 / 32           | 41       |
| opacités nodulaires  | 9 / 32            | 28       |
| épanchements liquidiens  | 5 / 32            | 16       |
| pneumothorax   | 2 / 32            | 6        |
| <b>TDM HR thoracique</b>                                       |                   |          |
| kystes bilatéraux  | 24 / 24           | 100      |
| distension   | 12 / 24           | 50       |
| épanchements liquidiens  | 4 / 24            | 17       |
| adénopathies hilaires ou médiastinales                         | 3 / 24            | 13       |
| pneumothorax   | 2 / 24            | 8        |
| <b>Localisations extra-pulmonaires</b>                         |                   |          |
| atteinte ganglionnaire<br>(5 rétropéritonéaux, 3 médiastinaux) | 8 / 30            | 27       |
| angiomyolipome rénal<br>(3 unilatéraux, 2 bilatéraux)          | 5 / 30            | 17       |
| angiomyolipome abdominal para-aortique                         | 1 / 30            | 3        |
| angiomyolipome thoracique                                      | 1 / 30            | 3        |
| Myome utérin   | 1 / 30            | 3        |

\* : certaines patientes ont des atteintes multiples

**Tableau 3 :** Manifestations cliniques au cours de la lymphangioléiomyomatose.*D'après Urban et al., 1999 [9]*

| Manifestations             | ...premiers symptômes |    | ...au moment du diagnostic |    | ...durant l'évolution |    |
|----------------------------|-----------------------|----|----------------------------|----|-----------------------|----|
|                            | Nb / n                | %  | Nb / n                     | %  | Nb / n                | %  |
| <b>Respiratoires</b>       |                       |    |                            |    |                       |    |
| dyspnée                    | 34 / 69               | 49 | 49 / 69                    | 71 | 60 / 69               | 87 |
| toux                       | 8 / 69                | 12 | 22 / 69                    | 32 | 30 / 69               | 43 |
| hémoptysies                | 5 / 69                | 7  | 3 / 69                     | 4  | 7 / 69                | 10 |
| chyloptysies               | -                     |    | 1 / 69                     | 1  | 3 / 69                | 4  |
| pneumothorax               | 32 / 69               | 46 | 36 / 69 •                  | 52 | 47 / 69               | 68 |
| chylothorax                | 5 / 69                | 7  | 14 / 69                    | 20 | 20 / 69               | 29 |
| <b>Extra-thoraciques</b>   |                       |    |                            |    |                       |    |
| angiomyolipome rénal       | 7 / 69                | 10 | 20 / 65                    | 31 | 21 / 65               | 32 |
| adénopathies thoraciques   | -                     |    | 8 / 68                     | 12 | 9 / 68                | 13 |
| adénopathies abdominales   | -                     |    | 15 / 68                    | 22 | 9 / 68                | 13 |
| adénopathies périphériques | -                     |    | 1 / 69                     | 1  | 1 / 69                | 1  |
| ascites chyleuses          | 2 / 69                | 3  | 6 / 69                     | 9  | 8 / 69                | 12 |
| compression de la VCS ••   | -                     |    | 1 / 68                     | 1  | 1 / 69                | 1  |
| léiomyome utérin           | -                     |    | 23 / 65                    | 35 | 27 / 65               | 42 |

• : manifestation révélatrice dans 14 cas ; •• : veine cave supérieure

## II.D.3. Imagerie thoracique

### II.D.3.1.1. La radiographie thoracique conventionnelle <sup>1</sup>

La radiographie thoracique est normale dans 5 à 9 % des cas, quand elle est réalisée au stade précoce de la maladie et en dehors de complications [9,12].

Par la suite elle montre des opacités interstitielles fines et réticulées, diffuses (aspect granité [2]), bilatérales. S'y associe plus tardivement de multiples clartés kystiques, voire bulleuses, cernées par des opacités réticulo-nodulaires réalisant un aspect de poumon "en rayon de miel" (ou "nid d'abeille" des anglo-saxons) [2,7]. Si, historiquement, il était noté une prépondérance basale de ces lésions à la radiographie thoracique, le développement du scanner thoracique contredit cette apparente distribution préférentielle. Ce faux aspect est du à "l'effet volume" c'est-à-dire à l'épaisseur plus importante du poumon à la base entraînant un effet de sommation des lésions sur un cliché radiologique [45].

<sup>1</sup> Deux exemples d'images radiographiques thoraciques au cours de la lymphangioléiomyomatose sont présentées en annexe (images 1 et 2), page 119.

Cet aspect s'associe au cours de l'évolution à la distension thoracique qui peut être masquée par l'atteinte pleurale (chylothorax, symphyse).

Il n'y a pas d'adénopathies médiastinales visibles.

La radiographie thoracique permet la confirmation et le suivi des complications pleurales :

- pneumothorax total ou partiel,
- épanchement liquidien, abondant ou simple comblement des culs de sacs costodiaphragmatiques,
- épaissements pleuraux.

Dans son étude en 1995, Kitaichi constate, lors du premier cliché réalisé, 85 % de syndromes réticulo nodulaires, 56% de kystes ou bulles, 48 % de distension thoracique [42].

#### ***II.D.3.1.2. La tomодensitométrie thoracique haute résolution <sup>1</sup>***

La tomодensitométrie haute résolution (TDM-HR) thoracique est plus sensible et plus spécifique que la radiologie standard, c'est actuellement l'examen de choix, non invasif, pour la détection des pathologies pulmonaires [7,12,24,45].

La sensibilité augmente en haute résolution c'est-à-dire par la réalisation de coupes fines (1 mm ou 1,5 mm en pratique clinique courante). Le problème de la superposition des densités est diminué, par conséquent les différences entre le poumon normal et le parenchyme malade sont plus facilement et rapidement appréciées [46].

On y retrouve des lésions bilatérales très évocatrices, kystes multiples arrondis de 1 mm à plusieurs cm de diamètre selon le stade évolutif, réguliers à parois propres fines ou peu épaisses (ce qui les distingue des emphysèmes qui ne possèdent généralement pas de parois propres), parfois coalescentes réalisant alors de véritables bulles. Il est possible d'augmenter la sensibilité scanographique en réalisant l'examen en expiration.

---

<sup>1</sup> Des tomодensitométries thoraciques de lymphangioliomyomatose sont présentées en annexe (images 3 à 6, page 120 et suivantes).

Les nodules ou opacités linéaires ou aspects “en verre dépoli” sont plus rares, correspondant à des amas de prolifération musculaire lisse, à des plages d’hémossidérose ou d’œdème interstitiel [7]. L’aspect en verre dépoli ne peut être identifié que sur des coupes minces réalisées en mode haute résolution. Il réalise une augmentation de la densité pulmonaire qui n’affecte pas les contours des vaisseaux pulmonaires et des parois bronchiques [81].

Les lésions sont en règle diffuses, de répartition homogène et bilatérale. Le volume pulmonaire est normal ou augmenté [46,47].

On y retrouve, bien sûr, les complications pleurales de la LAM et l’extension anatomique précise des lésions, par exemple une dilatation du canal thoracique, mais aussi plus facilement qu’en radiologie standard, des épanchements de faible abondance, gazeux ou chyleux, des épaissements pleuraux, et de rares épanchements péricardiques.

Des adénopathies médiastinales de petites tailles sont visibles dans 63% des cas [12].

Il existe une corrélation entre la destruction pulmonaire constatée au scanner thoracique et les anomalies mesurées en EFR (cf. le chapitre II.D.9 consacré aux “Corrélations entre les examens complémentaires” page 58) [29,45,48,49,50].

Avila et al. [40] récemment, en 2001, ont décrit une variation diurne de la taille des lésions de lymphangioliomyomatose (en fait les collections chyleuses) au scanner. Pratiqué le soir, les auteurs montrent que la taille d’une lésion peut atteindre le triple de la valeur mesurée dans les mêmes conditions le matin. Ils postulent que cet état de fait est multifactoriel. D’une part le flux lymphatique, qui passe à travers le pelvis et l’abdomen, est maximal le jour par la production post prandiale de chyle. D’autre part l’activité musculaire diurne favorise le retour de la lymphe des extrémités vers l’abdomen. Enfin l’influence gravitationnelle (le sujet étant majoritairement debout en journée), facilite l’augmentation de la pression abdominale et donc la stagnation à ce niveau de la lymphe.

Ce mécanisme, ubiquitaire bien que prédominant sur les lésions abdomino-pelviennes, a le mérite de fournir une explication aux symptômes cliniques à bascule, (par exemple, les douleurs abdominales à prédominance vespérale, la recrudescence de la dyspnée en fin de journée ou l’expression bruyante de masses apparemment discrètes le matin). Pour les

auteurs, ce pourrait être aussi un moyen de diagnostic différentiel d'avec d'autres lésions kystiques abdomino-pelviennes réputées sans variation volumique diurne (hydro ou pyosalpinx, cancer de l'ovaire...).

Plus anecdotique, Warthy [51] montre qu'en TDM-HR la taille des kystes pulmonaires lors de clichés en inspiration puis en expiration, diminue, ce qui est le témoin d'une communication entre les kystes et les voies aériennes, il n'y a donc pas de piégeage aérien ("*trapping*" des anglo-saxons).

Les tableaux 2 et 4 résument les données de l'imagerie radiologique thoracique au moment du diagnostic de lymphangioliomyomatose.

**Tableau 4 :** Données au moment du diagnostic de la radiographie et du scanner thoraciques.  
(sont exclus les épanchements).

*D'après Urban et al., 1999 [9]*

|  | Nb / n  | %   |
|--|---------|-----|
| <b>Radiographie thoracique</b>         |         |     |
| normale                                | 6 / 69  | 9   |
| opacités nodulaires                    | 46 / 69 | 67  |
| kystes                                 | 40 / 69 | 58  |
| distension                             | 18 / 69 | 26  |
| <b>Scanner thoracique</b>              |         |     |
| kystes bilatéraux à parois fines       | 66 / 66 | 100 |
| densités linéaires                     | 19 / 66 | 29  |
| aspect en "verre dépoli"               | 8 / 66  | 12  |
| densités nodulaires                    | 7 / 66  | 11  |
| adénopathies hilaires ou médiastinales | 6 / 66  | 9   |

### ***II.D.3.1.3. La scintigraphie pulmonaire***

Elle n'est pas utilisée en pratique dans le cadre de l'étape diagnostique.

Nous citons néanmoins cet examen car il apparaît dans deux articles de la littérature. Chu [38] constate des anomalies non spécifiques à type d'hétérogénéité de fixation, d'effet "*moucheté*" lié à l'accumulation de l'isotope dans les voies aériennes distales et les kystes en ventilation. Avila et al. [52] dans une étude récente, corrélient les résultats scintigraphiques (anomalies de fixation en ventilation et en perfusion) avec les observations scanographiques notamment la taille des kystes.

La scintigraphie pulmonaire est par contre utilisée en cas de transplantation. Elle permet d'établir avant ce geste, le pourcentage respectif de perfusion et de ventilation entre les poumons gauche et droit.

## II.D.4. Imagerie extra thoracique

### *II.D.4.1.1. Echographie abdominale*

Elle est utile essentiellement pour le diagnostic des extensions abdominales en particulier les angiomyolipomes rénaux, et des adénopathies rétropéritonéales. Il faut néanmoins rester prudent sur la sensibilité de cet examen. Les AML sont généralement iso-échogènes, et notamment quand ils sont de petite taille, ne déforment pas ou peu le parenchyme normal [7,53].

### *II.D.4.1.2. La tomодensitométrie abdominale*

Le scanner abdomino-pelvien ou des coupes sous diaphragmatiques réalisées lors du TDM thoracique recherchent une atteinte du péritoine, des lymphatiques (signe de compression, adénopathies profondes<sup>1</sup>) ou tissulaire dont les angiomyolipomes rénaux, le léiomyome utérin.

### *II.D.4.1.3. Echographie cardiaque*

Elle évalue le retentissement cardiaque droit, en montrant l'hypertrophie ventriculaire droite et en évaluant l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire de type précapillaire.

### *II.D.4.1.4. Radiographie et/ou tomодensitométrie cérébrales*

---

<sup>1</sup> Un exemple issu de notre observation clinique est présentée en annexe (image 7, page 122)

Il est recommandé de rechercher systématiquement, chez toute patiente atteinte de LAM, des calcifications cérébrales par la radiographie et/ou la tomodensitométrie cérébrale. Un résultat positif oriente alors vers une sclérose tubéreuse de Bourneville avec atteinte pulmonaire (STB-LAM).

## II.D.5. Les explorations fonctionnelles respiratoires

L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle souvent des anomalies plus importantes que ne le suggère la clinique. Elle permet en outre le suivi évolutif et sert de repère sur le plan thérapeutique en indiquant le moment d'une éventuelle transplantation.

On met en évidence au cours de l'évolution, 4 anomalies :

- La **réduction de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone** ou **capacité de transfert du CO** ( $T_{CO}$ ) est très précoce, quasi constante (96 % des cas [19]), et parfois très marquée dans la LAM. Elle est secondaire à l'atteinte des membranes interstitielles et à la destruction kystique du parenchyme pulmonaire qui réduisent les échanges alvéolo-capillaires ainsi que le rapport ventilation / perfusion [2,7,24,54].
- Le **syndrome obstructif** est l'altération spirométrique majeure. Il est défini par la diminution des débits ventilatoires c'est-à-dire notamment du VEMS (volume expiratoire maximal expiré en 1 seconde) et du coefficient de Tiffeneau ( $VEMS/CV$ , CV étant la capacité vitale).  
Il correspond à la compression des voies aériennes (collapsus) par la prolifération musculaire lisse intra-bronchiolaire et par la perte d'élasticité pulmonaire [31].

C'est une obstruction organique non fonctionnelle et donc logiquement non corrigée par les bronchodilatateurs [2] mais cette affirmation classique est remise en cause [29]. Cette réversibilité, correspondant à une amélioration significative d'au moins 12 % et 200 ml du VEMS, après utilisation de bronchodilatateurs ( $\beta_2$ -mimétiques) est constatée en pratique dans de nombreuses séries.

Taveira-DaSilva retrouve 23 % de patientes<sup>1</sup> qui répondent positivement aux  $\beta_2$ -mimétiques. Les indicateurs d'une telle réponse seraient d'une part la sévérité du syndrome obstructif et d'autre part la prédominance des lésions "solides", c'est-à-dire des lésions nodulaires, par rapport aux lésions kystiques lors de la lecture des biopsies pulmonaires. De plus cette réversibilité serait elle-même un indicateur péjoratif de la sévérité évolutive de l'atteinte obstructive. Elle est, en effet, non seulement associée à un VEMS bas mais également à une détérioration rapide de ce dernier [31].

La réversibilité suggère en outre que l'obstruction résulte plus de l'atteinte des voies aériennes que de la perte de compliance pulmonaire. En effet celle-ci n'est pas modifiable par les bronchodilatateurs.

Crausman [49] démontre que le syndrome obstructif est le principal responsable de la limitation à l'effort des patientes atteintes de LAM, plus que les anomalies de la barrière alvéolo-capillaire et les troubles de la vascularisation pulmonaire dus à la prolifération musculaire lisse.

- Un **syndrome restrictif** peut y être associé. Il correspond à une réduction des volumes ventilés et est défini essentiellement par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) aux dépens principalement de la capacité vitale (CV). Il est lié à l'atteinte interstitielle et à l'atteinte pleurale représentée par les épanchements chyleux ou gazeux et anciennement les pleurodèses (auxquelles on préfère maintenant les pleurectomies partielles).
- Plus tard, en raison de l'atteinte destructive kystique croissante, se développe une **distension thoracique** témoignant d'une distension des espaces aériens distaux. La distension thoracique est définie en body-pléthysmographie par l'augmentation relative de la CPT (supérieure à 120 %), secondaire à l'accroissement du volume résiduel (augmentation du rapport VR/CV).

---

<sup>1</sup> Sur un total de 418 tests spirométriques réalisés chez 143 patientes atteintes de LAM [36].

Comme nous l'avons souligné en préalable à l'étude clinique, l'observation de troubles spirométriques moins sévères [9] est due à la précocité du diagnostic. Les fréquences actuelles sont plutôt proches de 44% en ce qui concerne le syndrome obstructif, 23 % pour les troubles restrictifs contre respectivement 60 à 90 % des cas [7] et 30 % des cas [12] dans les séries plus anciennes.

L'aggravation progressive du trouble obstructif et surtout du piégeage aérien (augmentation du volume résiduel par rapport à la CPT) rendent compte de la progression de la lymphangioliomyomatose [7].

La gazométrie artérielle retrouve une hypoxémie (57 % des cas [38]), aggravée par l'effort et s'accroissant parallèlement à l'évolution clinique [2,49]. La capnie est habituellement normale, l'hypercapnie étant un signe tardif lié à l'évolution de l'insuffisance respiratoire [38].

Le tableau 5 qui suit, résume ces anomalies à la période du diagnostic de lymphangioliomyomatose.

**Tableau 5** : Fréquence des anomalies initiales de la fonction respiratoire.

*Urban et coll., 1999 [9]*

| <b>EFR</b>                             | <b>Définition</b><br><i>(vt = valeur héorique)</i>  | <b>Nb</b> | <b>%</b>  |
|--|---|-----------|-----------|
| <b>spirométrie normale</b>             |   | 28 / 66   | <b>42</b> |
| <b>trouble ventilatoire obstructif</b> | VEMS/CV < 70 % et CPT > 80 % vt                     | 23 / 66   | <b>35</b> |
| <b>trouble ventilatoire restrictif</b> | CPT < 80 % vt, ou CV < 80 % vt<br>et VEMS/CV > 70 % | 9 / 66    | <b>14</b> |
| <b>trouble ventilatoire mixte</b>      | CPT < 80 % vt<br>et VEMS/CV < 70 %                  | 6 / 66    | <b>9</b>  |
| <b>distension thoracique</b>           | CPT > 120 % vt                                      | 3 / 58    | <b>5</b>  |
| <b>diminution de TCO</b>               | TCO < 8 % vt  | 37 / 45   | <b>82</b> |
| <b>hypoxémie de repos</b>              | PaO <sub>2</sub> < 80mmHg (10,6 kPa)                | 33 / 55   | <b>60</b> |

## II.D.6. La fibroscopie bronchique

Cet examen ne révèle aucun aspect macroscopique particulier remarquable.

Chu [38] a réalisé, à des fins de recherche, des lavages broncho-alvéolaires au cours des bronchoscopies. Au cours de la LAM, le lavage ramène un nombre significativement plus important de macrophages hyperpigmentés par rapport aux mêmes examens concernant des sujets sains, résultant des microscopiques hémorragies intra-pulmonaires.

La fibroscopie bronchique au cours de la LAM, permet classiquement et essentiellement la réalisation des biopsies transbronchiques. C'est une technique peu invasive mais risquée car elle expose à la survenue d'un pneumothorax iatrogène du fait des lésions kystiques sous pleurales.

Mais cette voie de prélèvement ne permet généralement pas de ramener suffisamment de matériel tissulaire (i.e. incluant du parenchyme et des vaisseaux) nécessaire pour une analyse histologique satisfaisante.

De ce fait la rentabilité de telles biopsies est faible, comme Taylor [19] le rapporte sur 5 biopsies transbronchiques réalisées dans le cadre de LAM, le diagnostic n'avait jamais été porté à la première lecture mais seulement après relecture et de plus après confirmation du diagnostic par biopsie pulmonaire chirurgicale.

De plus en plus on préfère, maintenant, des prélèvements par voie chirurgicale, avec ou non vidéo-assistance, dont la sensibilité dans les maladies pulmonaires diffuses est de l'ordre de 90 à 95 % (comparée à celle de la biopsie transbronchique, de 70 %) [24,55]. L'indication première d'une thoracoscopie est en fait la pleurodèse thérapeutique notamment en cas de pneumothorax spontanés et récidivants, mais elle permet concomitamment des prélèvements biopsiques de taille suffisante.

## II.D.7. L'anatomie pathologique

L'étude histologique permet le diagnostic définitif de lymphangioléiomyomatose.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la biopsie pulmonaire est effectuée maintenant par thoracoscopie parfois vidéo-assistée.

Les prélèvements sont effectués en vue d'une étude en microscopie optique voire d'un dosage des récepteurs hormonaux après cryogénéisation [7]. L'immuno marquage par l'anticorps monoclonal anti-HBM45 est maintenant systématique par les anatomo-pathologistes en cas de suspicion de lymphangioléiomyomatose. Il augmente la sensibilité de l'analyse histologique dans tous les cas, permettant par exemple, si nécessaire, d'optimiser le rendement d'une biopsie transbronchique déjà réalisée auparavant et n'ayant pas permis le diagnostic.

## II.D.8. Autres examens

### II.D.8.1. Biologie

Il n'y a aucun stigmate biologique spécifique de la lymphangioléiomyomatose.

Kitaichi est le seul à faire état en 1995, d'un taux sérique élevé de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans 8 cas sur une série de 25 patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose sporadique (32 %) [42]. L'explication et la signification de cette anomalie ne sont pas connues.

### II.D.8.2. La lymphographie bipédieuse

Cet examen a été remplacé avantageusement par la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et ne conserve que de rares indications (ascites chyleuses ou chylothorax récidivants) afin de localiser un blocage ou une rupture lymphatique ou précisément une atteinte du canal thoracique. Il décelait des atteintes lymphatiques infracliniques et permettait d'en suivre l'évolution [2,7,41].

Les résultats étaient d'un extrême polymorphisme mais il était possible de noter :

- des arrêts de produit de contraste surtout au niveau lombaire,

- une augmentation de volume des ganglions lymphatiques,
- dans le cas de lésions évoluées ; des aspects de tumeurs irrégulières et volumineuses, refoulant les organes de voisinage sans les envahir, avec une stase du produit de contraste en amont.

### **II.D.8.3. L'angiographie pulmonaire**

L'angiographie pulmonaire n'a maintenant plus lieu d'être citée dans l'exploration complémentaire d'une LAM.

Elle vérifiait la perméabilité des gros troncs veineux, et retrouvait des anomalies de vascularisation du flux sanguin pulmonaire distal, peu spécifiques car à type d'hypo- ou d'hyper-vascularisation selon les cas [2].

## **II.D.9. Corrélations entre les examens complémentaires**

### ***II.D.9.1.1. EFR et TDM***

La destruction pulmonaire objectivée par la TDM thoracique est corrélée aux anomalies mesurées lors des EFR.

Kirchner [45] corrèle non statistiquement, à propos de onze observations l'importance de la diminution du  $T_{CO}$  et du coefficient de Tiffeneau, à la taille des kystes et l'aspect de verre dépoli en TDM.

Avila [52] confirme qu'il existe une corrélation entre les anomalies scanographiques et le degré d'atteinte du VEMS, du rapport VEMS/CV et du  $T_{CO}$  mais pas de la CPT et de la CV seule.

Avila [48] a mis en évidence un lien significatif entre les constantes fonctionnelles respiratoires déjà citées et les volumes des kystes pulmonaires. Il distingue l'analyse scanographique qualitative, classique, de l'analyse quantitative, lui permettant d'évaluer de façon plus précise le volume pulmonaire et le volume total des kystes. C'est en quelque sorte l'équivalent radiologique de la mesure du piégeage aérien (VR/CPT). Parmi ses conclusions,

on note sans surprise la corrélation entre l'altération de la fonction pulmonaire et une préalable pleurodèse qui est en soi une cause de trouble restrictif.

La scanographie quantitative, si elle est plus précise que l'examen qualitatif, est d'interprétation plus longue, nécessitant du matériel numérique pour l'analyse des clichés et donc non accessible en pratique courante au clinicien d'autant plus que la réalisation d'une EFR est d'accès aisé.

### *II.D.9.1.2. EFR, histologie et survie*

La prédominance des lésions kystiques (substrat de la diminution du  $T_{CO}$ ) est de mauvais pronostic. La prolifération cellulaire musculaire lisse n'est pas corrélée à la survie [42].

Taveira-DaSilva, plus récemment (2001) [31], confirme que le  $T_{CO}$  chez les patientes avec un LHS<sup>1</sup> à 1 (85,7 % ± 6,6 % de la valeur prédictive) est significativement meilleure qu'avec un LHS à 2 (62,8 % ± 4,1 %,  $p=0,003$ ) ou 3 (47,9 % ± 5,8 %,  $p< 0,001$ ). En ce qui concerne le VEMS, il est également meilleur chez les sujets ayant une LHS à 1 (79,2 % ± 5 %) qu'à 2 (63,8 % ± 4 %,  $p=0,027$ ) ou 3 (58,3 % ± 8 %,  $p=0,031$ ). Le schéma 2 illustre ces données page suivante.

Au cours d'un suivi évolutif de 3 ans chez des ces mêmes patientes, la cinétique de détérioration du VEMS est significativement moindre, quand les lésions micronodulaires musculaires lisses sont prépondérantes (cf. schéma 3 page suivante).

---

<sup>1</sup> LAM Histologic Score (cf. le chapitre "Anatomie pathologique" page 35)

LHS = 1 correspond à moins de 25% de lésions kystiques

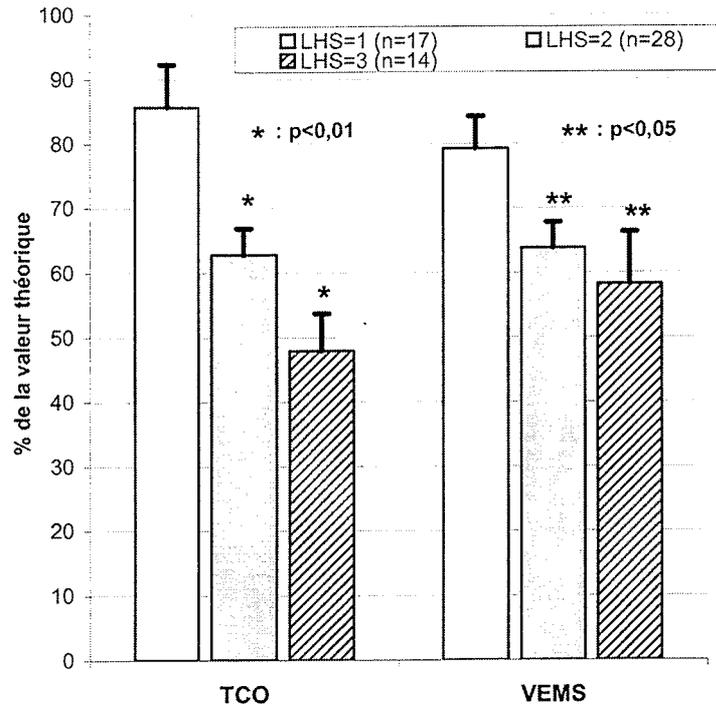
LHS = 2 correspond à une proportion de lésions kystiques de 25% à 50%

LHS = 3 correspond à une proportion de lésions kystiques supérieure à 50%

**Schéma 2 :** Relations entre le LHS et la fonction pulmonaire au temps de la première biopsie pulmonaire.

Les patientes avec un LHS à 2 (en gris) ou 3 (hachurées) ont un  $T_{CO}$  significativement inférieur que celles avec un LHS à 1 (en blanc). Ceux LHS-2 ou LHS-3 ont un moindre VEMS que ceux étant LHS-1.

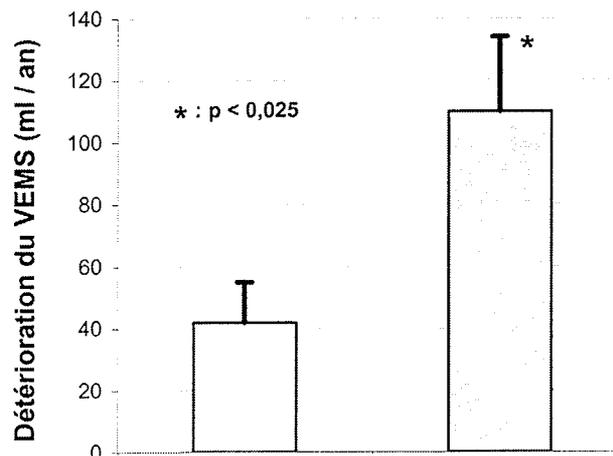
*D'après Taveira-DaSilva, 2001 [31].*



**Schéma 3 :** Cinétique de détérioration du VEMS.

Elle est significativement moindre ( $p < 0,025$ ) chez des patientes atteintes de LAM où les lésions musculaires prédominent (barre blanche,  $n=15$ ) par rapport à celles sans cette prépondérance (barre grise,  $n=15$ ).

*D'après Taveira-DaSilva, 2001 [31].*



## II.D.10. Confirmation diagnostique en pratique

La biopsie est unanimement reconnue comme étant l'élément clef du diagnostic de lymphangioléiomyomatose. Mais la précision et la rentabilité diagnostique de la tomodensitométrie haute résolution permet actuellement de poser le diagnostic de lymphangioléiomyomatose en évitant le recours à un geste biopsique invasif d'emblée.

La biopsie de confirmation pourra alors être réalisée seulement lors du traitement d'une complication pleurale ultérieure.

Ainsi Urban et le GERM"O"P [7,24,41] proposent de retenir le diagnostic de LAM chez une femme jeune présentant :

**1 ;** un aspect typique au TDM thoracique

**ET**

**2 ;** soit un AML rénal typique en imagerie

soit une atteinte ganglionnaire abdominale associée à une maladie chyleuse chronique (chylothorax, ascite chyleuse).

soit une biopsie d'adénopathie périphérique typique de LAM en histologie.

Mais des anomalies kystiques isolées en tomodensitométrie haute résolution, sans confirmation histologique, ni lésions associées évocatrices, restent insuffisantes pour affirmer le diagnostic et éliminer formellement une histiocytose X voire certains emphysèmes à parois fines, en particulier lorsque la patiente est tabagique [7,24,41].

## **II.E. Diagnostics différentiels**

### **II.E.1. La sclérose tubéreuse de Bourneville**

Maladie rapportée pour la première fois en 1862 par Recklinghausen, Bourneville la nomme en 1880, “*tuberous sclérosis*” en raison des lésions évoquant des “pommes de terre” [56].

En 1918, Lautembacher décrit ce qui évoque une LAM au cours d’un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Corrin et al. en 1975 s’interrogent sur un possible lien entre les 2 maladies.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) appartient aux phacomatoses (syndromes neuro-cutanés). C’est une maladie hamartomateuse multi-systémique.

C’est une maladie héréditaire autosomique dominante à forte pénétrance et à expression variable, ce qui entraîne une grande hétérogénéité d’expression au sein d’une même famille. Beaucoup de cas correspondent cependant à des mutations de novo (jusqu’à 65 %) [16,22,41].

Elle touche 1 nouveau né sur 10 000 aux USA et 1 sur 100 000 en France, avec un sex-ratio voisin de 1. La mortalité serait de 75 % à 25 ans d’évolution. L’âge moyen de survenue de la maladie est de 16 ans (3 mois à 39 ans) plus précoce donc que dans la S-LAM.

La classique triade de Vogt résumant le diagnostic de la STB (épilepsie, retard mental et angiofibrome de la face) a perdu de son importance face à l’ensemble des anomalies actuellement connues de la STB.

Dans la forme classique, les patients présentent un retard mental (70%) et une comitialité (80 %) se révélant dans l’enfance, liés à des lésions hamartomateuses du système nerveux central avec présence de calcifications intra-crâniennes. Les lésions hamartomateuses d’autres organes sont représentées essentiellement par des lésions cutanées (80%) (adénomes sébacés, angiofibromes de Pringle, nodules fibrovasculaires sous-unguéaux de Koenen, taches achromiques, molluscum pendulum), rétinien (phacome rétinien, 30 à 50 %), des angiomyolipomes rénaux (60 à 80 %), des rhabdomyomes cardiaques (40 à 50 %).

Les AML rénaux sont plus volontiers bilatéraux que dans la LAM et de cancérisation plus fréquente [29].

Les manifestations cliniques pulmonaires et leur fréquence, les données radiographiques et histopathologiques sont identiques chez les sujets présentant une S-LAM et une STB avec atteinte pulmonaire (ou STB-LAM). Classiquement 2,3% des STB présentent une LAM mais il existe une fréquence de 26 % rapportée par Costello après ré-analyse de plusieurs cas de la littérature [17,22,57]. La STB-LAM intéresse les deux sexes mais avec une nette prédominance de cas féminins. La LAM est une importante cause de mortalité dans la STB.

La découverte d'une lymphangioléiomyomatose isolée doit faire rechercher une STB [3,16].

Bien qu'elles restent encore distinctes au plan strictement nosologique, LAM et STB présentent des similitudes cliniques et histologiques. La relation entre les deux maladies est maintenant établie au niveau cellulaire et génétique<sup>1</sup> amenant à l'hypothèse qu'elles ont une étiologie commune [3,29]. Elles pourraient même être alors les formes phénotypiques différentes d'une même maladie aux limites encore floues<sup>2</sup> [16,24].

---

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.H "Hypothèses pathogéniques", page 89

<sup>2</sup> Le schéma 4 illustre cette notion, page suivante.

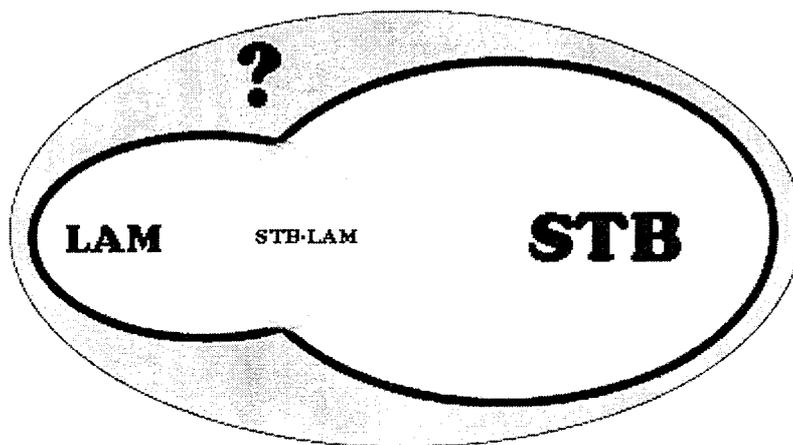
**Tableau 6 :** Comparaison entre STB et LAM.

Comparaison entre la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) avec ou sans atteinte pulmonaire et la lymphangioliomyomatose (LAM).

*D'après une publication du GERM"O"P, 2002 [41].*

|                       | STB                      |                          | LAM      |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
|                       | sans atteinte pulmonaire | Avec atteinte pulmonaire |          |
| sexe                  | F = H                    | F >> H                   | F        |
| âge moyen de début    | 16                       | 33                       | 35       |
| atteinte familiale    | 50%                      | 25%                      | non      |
| gènes atteints        | TSC-1 et TSC-2           |                          | TSC-2    |
| histologie pulmonaire |                          | LAM                      | LAM      |
| ganglions lésés       | -                        | 20%                      | 67%      |
| chylothorax           | -                        | 6%                       | 28%      |
| pneumothorax          | -                        | 3 à 5%                   | 30 à 43% |
| AML rénaux            | 40 à 80%                 | 77%                      | 25 à 57% |
| retard mental         | > 90 %                   | 29%                      | -        |
| comitialité           | la plupart               | 62%                      | -        |
| lésions cérébrales    | fréquente                | 55%                      | -        |
| lésions cutanées      | 60 à 90%                 | 84%                      | -        |
| triade complète STB   | beaucoup                 | 19%                      | -        |

**Schéma 4 :** STB et LAM ; deux formes différentes d'une même maladie ?



## II.E.2. L'histiocytose X pulmonaire

D'étiologie inconnue, l'histiocytose X est une granulomatose se caractérisant par une prolifération histiocytaire multi-organique regroupant plusieurs syndromes distincts. Plusieurs dénominations désignent la même entité ; histiocytose (ou granulomatose) à cellules de Langerhans (ou langerhansienne), granulome éosinophile (pour les formes localisées) [59].

Nous nous intéressons ici à l'histiocytose X localisée, pulmonaire qui est le principal diagnostic différentiel scanographique de la lymphangioléiomyomatose.

L'histiocytose X est une affection rare qui affecte des sujets de tout âge mais sa fréquence prédomine chez les jeunes adultes mâles entre 20 et 40 ans (4 hommes pour 1 femme, âge moyen de 30 ans) en Europe alors qu'elle semble à prédominance féminine aux USA !

Elle touche préférentiellement des sujets tabagiques (90 à 100 %) avec un tabagisme quotidien souvent important (les différences dans les habitudes tabagiques pourraient expliquer les différences de sex-ratio).

Il s'agit également d'une maladie pulmonaire interstitielle, comportant une destruction kystique du poumon, sans processus fibrosant. Appelée aussi granulomatose à cellules de Langerhans pulmonaire car elle est caractérisée par des granulomes à limites floues composés de cellules de Langerhans activées associées à des cellules inflammatoires, siégeant préférentiellement au niveau des voies aériennes distales, des bronchioles et canaux alvéolaires. Ce granulome centro-lobulaire évolue vers une lésion kystique par destruction de la paroi des bronchioles terminales associée au développement d'un emphysème paracatriciel.

Les symptômes classiques d'entrée dans la maladie sont la toux sèche et la dyspnée d'effort voire dans 10 % des cas la survenue d'un pneumothorax inaugural. Mais la maladie peut être asymptomatique et de découverte fortuite dans 25 % des cas à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) sont observés dans 30 % des cas.

L'aspect typique en radiologie standard est réalisé par une image réticulo-micronodulaire et micro-kystique bilatérale, prédominant à la partie moyenne et

supérieure des 2 champs, respectant les angles costo-diaphragmatiques. Lors de l'évolution les nodules excavés se transforment en kystes à parois épaisses. Dans les formes évoluées, les images en "rayon de miel", multi-kystiques sont fréquentes accompagnées d'une distension thoracique. En tomодensitométrie haute résolution et à un stade avancé, seules persistent des cavités aériennes confluentes à parois s'affinant avec peu de zones de parenchyme sain. Il n'y a jamais d'épanchement liquidien.

L'atteinte fonctionnelle, très peu corrélée aux anomalies radiologiques, est un syndrome mixte, restrictif et obstructif (plutôt distal) avec surtout une altération de la diffusion du monoxyde de carbone quasi constante (70 à 90 %).

Le lavage bronchio-alvéolaire est d'un apport important au diagnostic. Il montre une hypercellularité à prédominance macrophagique reflétant le tabagisme. Les biopsies pulmonaires mettent en évidence des granulomes à cellules de Langerhans.

Il existe un immunomarquage spécifique à l'anticorps monoclonal OKT-6 (marquant les cellules de Langerhans). L'étude en microscopie électronique retrouve des cellules de Langerhans avec corps X caractéristiques [59].

L'évolution de cette pathologie est variable, et difficile à prévoir, les corticoïdes sont efficaces pouvant stabiliser l'évolution de la maladie.

L'arrêt de l'intoxication tabagique est impératif.

### II.E.3. Prolifération musculaire pulmonaire native

Il s'agit d'une entité peu connue nommée "prolifération musculaire pulmonaire native" (*native pulmonary muscular proliferation*). Il semblerait s'agir d'une hamartomatose touchant les deux sexes sans lien avec les hormones sexuelles.

C'est une pathologie à expression exclusivement pulmonaire, sans trouble de la circulation lymphatique. Cliniquement et radiologiquement, il est difficile de la distinguer de la lymphangioliomyomatose pulmonaire.

La différence se situe au plan histologique. Les lésions forment des micronodules avec des cellules musculaires lisses centrales matures marquées par les anticorps anti-desmine et des cellules plus immatures non marquées par les anticorps anti-desmine. De plus il existe une négativité constante à l'immunomarquage HMB-45 ainsi que pour la recherche de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone [58].

L'évolution est lente vers l'insuffisance respiratoire chronique modérée.

#### II.E.4. Lymphangiectasies congénitales

Il s'agit de structures lymphatiques dilatées sans anomalies cellulaires ni prolifération musculaire lisse.

L'altération du drainage lymphatique se traduit comme dans la lymphangioléiomyomatose par des lymphoedèmes périphériques, des épanchements chyleux pleuraux ou péritonéaux [60].

Certaines LAM où la prolifération musculaire lisse est modeste peuvent s'apparenter à une lymphangiectasie.

#### II.E.5. Fibrose interstitielle diffuse (FIDP)

C'est une fibrose pulmonaire diffuse associée à une hyperplasie musculaire lisse mature.

La symptomatologie et l'aspect radiologique standard ne permettent pas de la distinguer de la LAM. L'aspect scanographique diffère néanmoins ; la topographie des kystes est à prédominance périphérique dans la fibrose, alors qu'ils sont diffus dans la LAM, et on note une distorsion de l'architecture broncho-vasculaire et des bronchectasies par traction [81].

L'élément diagnostique différentiel majeur par rapport à la LAM est fourni par l'étude anatomopathologique : c'est l'aspect de fibrose sur les coupes histologiques et l'absence de positivité à l'immunomarquage HMB-45.

## II.E.6. Le léiomyome bénin métastasant

C'est une affection rarissime, observée chez la femme exclusivement.

On retrouve de multiples nodules pulmonaires de 1 à 2 cm constitués de cellules musculaires lisses fusiformes, développés essentiellement à partir des cellules musculaires lisses des parois bronchiques.

Ces cellules présentent une forte activité mitotique évoquant un sarcome métastatique de bas grade de malignité [32].

Des lésions kystiques peuvent être associées mais elles résultent d'un piégeage de l'épithélium avec sécrétion de mucus alors que dans la LAM les kystes sont aériens.

Il est à noter que cette affection survient souvent chez des femmes ayant, au préalable, été opérées d'un léiomyome utérin.

## **II.F. Evolution, Pronostic**

L'évolution de la lymphangioléiomyomatose est généralement défavorable [12].

### **II.F.1. Evolution**

La survie à 8 ans ½ est rapportée de façon variable de 38 % [42], 58 % [9] à 78 % [19]. En fait ces chiffres sont à prendre avec prudence car ils dépendent surtout du stade où est diagnostiquée la maladie.

On peut considérer qu'il existe 2 grands types évolutifs :

- une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, conditionnée par la destruction kystique diffuse et les complications pleurales évolutives [7], en moins de 10 ans et aboutissant au décès.

Kitaichi [42], rapporte en 1995 38% de survie à 8 ans ½ après les premiers signes de la maladie.

- Une survie prolongée avec une évolutivité lente.

L'équipe de Taylor [19] en 1990 rapporte, dans une étude, un taux de survie de 78 % sur la même période de 8 ans ½ ans.

L'étude plus récente du GERM"O"P relève un taux de survie global à 10 ans de 73 % et à 15 ans de 71 % ! La plus grande précocité du diagnostic, en particulier dans les formes frustes, et l'amélioration de la prise en charge, avec notamment le développement de la transplantation pulmonaire, permettent ces résultats plus encourageants.

Comme nous l'avons vu, les épisodes de la vie génitale peuvent entraîner des poussées évolutives de la LAM. Il s'agit de la grossesse, du post-partum immédiat, du cycle menstruel ainsi que probablement de la prise d'oestrogénostatifs.

La transplantation pulmonaire reste, pour l'instant, indiquée en dernier recours, en cas d'évolution péjorative.

## II.F.2. Facteurs pronostiques

Kitaichi [42] dans une étude sur 36 patientes, met en évidence les caractères du pronostic péjoratif de la lymphangioliéiomyomatose pulmonaire :

- l'augmentation de la CPT et du VR (piégeage aérien) et ou la diminution importante du coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire.
- la sévérité et l'étendue des lésions pulmonaires histologiques, notamment l'importance de la destruction kystique en imagerie scanographique haute résolution.

Il dégage par la suite des facteurs pronostiques de la maladie. Les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires ont été ré-analysés en fonction de la survie (tableau 7) : *(les résultats s'entendent en % de la valeur théorique)*

- une réduction du coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) et une augmentation de la CPT sont associées à une mortalité accrue dans un laps de temps de 2 à 5 ans après le premier examen.
- le coefficient de Tiffeneau est corrélé avec la survie 2 ans après le premier examen avec une différence significative ( $p < 0,05$ ).
- l'augmentation de la CPT est inversement corrélée avec la survie à 2, 3 et 5 ans après le premier examen avec des différences significatives ( $p < 0,05$ ).
- les autres paramètres EFR et gazométriques ne sont pas corrélés avec la survie de 2 à 5 ans après le premier examen.

De la même façon, l'auteur démontre une corrélation significative entre le pourcentage de tissu pulmonaire kystique après biopsie pulmonaire chirurgicale et la survie de 2 à 5 ans.

**Tableau 7** : Facteurs pronostiques de la fonction respiratoire au premier examen de 36 patientes atteintes de LAM.

(Les résultats sont en % de la valeur théorique.)

*Kitaichi et al., 1995 [42].*

| Survie après 1 <sup>ers</sup> signes |          | Nb de femmes * | CV<br>(% théorique)          | VEMS/CV<br>(% théorique)     | CPT<br>(% théorique)         |
|--------------------------------------|----------|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>2 ans</b>                         | vivantes | 26             | <b>79,2</b> ± 16,8<br>(n=24) | <b>62,7</b> ± 21<br>(n=23)   | <b>93,8</b> ± 22,7<br>(n=13) |
|                                      | décédées | 10             | <b>75,1</b> ± 28,6<br>(n=10) | <b>43,4</b> ± 16,2<br>(n=10) | <b>131,2</b> ± 30,8<br>(n=4) |
| <b>3 ans</b>                         | vivantes | 20             | <b>77,6</b> ± 17<br>(n=19)   | <b>63,9</b> ± 22,1<br>(n=18) | <b>92,8</b> ± 24,6<br>(n=11) |
|                                      | décédées | 13             | <b>79,5</b> ± 27<br>(n=13)   | <b>48,1</b> ± 18,2<br>(n=13) | <b>131,2</b> ± 30,8<br>(n=4) |
| <b>4 ans</b>                         | vivantes | 14             | <b>75,5</b> ± 12,3<br>(n=8)  | <b>62,2</b> ± 24,4<br>(n=12) | <b>93,5</b> ± 27,5<br>(n=8)  |
|                                      | décédées | 14             | <b>78</b> ± 26,5<br>(n=14)   | <b>49,7</b> ± 18,4<br>(n=14) | <b>131,2</b> ± 30,8<br>(n=4) |
| <b>5 ans</b>                         | vivantes | 10             | <b>72,7</b> ± 10,2<br>(n=10) | <b>68,6</b> ± 23,4<br>(n=9)  | <b>87,7</b> ± 12,6<br>(n=5)  |
|                                      | décédées | 16             | <b>77,3</b> ± 25,7<br>(n=15) | <b>48,4</b> ± 18,5<br>(n=15) | <b>133,2</b> ± 27,2<br>(n=5) |

(\* : la différence entre le nombre de patients au départ (36) et la somme des patientes vivantes et décédées chaque année est due aux "perdus de vue")

### II.F.3. Surveillance évolutive

Urban [7] propose un suivi évolutif clinique, radiologique et fonctionnel bi-annuel.

Pour Marie [12] le suivi doit comporter une évaluation clinique semestrielle, ainsi qu'annuellement le contrôle de l'atteinte pulmonaire, par EFR et TDM-HR thoracique.

## **II.G. Traitement**

Il n'est pas établi de façon consensuelle actuellement, aucune étude n'a en effet déterminé la conduite thérapeutique idéale [54].

La plupart des mesures thérapeutiques sont symptomatiques ou palliatives, bien codifiées. Les actions visant à limiter l'évolution de la LAM ou à la ralentir restent à l'étude et décevantes.

### **II.G.1. Mesures générales**

Ces mesures résultent de l'observation et ont pour objectifs soit de limiter l'évolutivité de la maladie, soit de diminuer le risque de complications.

Les traitements œstrogéniques en général, et contraceptifs oestroprogestatifs en particulier doivent être logiquement contre-indiqués. Sur le plan contraceptif, l'utilisation de progestatifs (microdosés ou injectables) paraît plus logique [61,62].

Puisque les œstrogènes aggravent la LAM, il est probable que les traitements de la stérilité ont le même effet. Ils sont donc à éviter.

La grossesse ne semble pas contre-indiquée, mais la plupart des auteurs s'accordent pour la déconseiller car elle peut constituer un facteur d'aggravation de la maladie [41,56,61].

Comme dans de nombreuses pathologies pulmonaires, les vaccination anti-grippale et éventuellement anti-pneumococcique peuvent s'avérer bénéfiques, en prévenant la survenue de ces infections qui aggravent la détérioration de la fonction respiratoire.

Les voyages aériens, en raison des baisses de pression en cabine, peuvent faciliter la survenue de pneumothorax [56,62]. La contre-indication de tels moyens de transports s'impose en cas de maladie évoluée ou d'antécédents d'épanchements gazeux importants. Sinon le degré d'acceptabilité de ce risque doit être évalué pour chaque cas, mais dans tous les cas les patientes doivent être prévenues du risque. Dans une étude réalisée aux USA et rapportée par la "LAM Trust" [62], 1 patiente sur 20 a eu un "problème" en avion (la nature du problème n'est pas précisée).

## II.G.2. Traitements symptomatiques

### II.G.2.1. De la dyspnée

Le traitement de la dyspnée n'est pas spécifique, il s'inscrit dans la prise en charge plus générale des insuffisances respiratoires chroniques que nous ne détaillerons pas ici. Les bronchodilatateurs gardent leur intérêt en cas de réversibilité constatée en EFR ou même d'amélioration subjective de la dyspnée.

### II.G.2.2. Des pneumothorax

Les épanchements gazeux sont traités dans un premier temps par des drainages aspiratifs mais justifient, en cas de récurrences, une pleurodèse. Les symphyses par talcage ou chimiques sont à proscrire car ils rendent problématiques une éventuelle transplantation pulmonaire<sup>1</sup>. Il faut privilégier les pleurectomies partielles par thoraco-vidéochirurgie qui permettent la réalisation concomitante d'une biopsie de qualité permettant de poser le diagnostic de certitude de la maladie [7].

### II.G.2.3. Des épanchements chyleux

Ces épanchements bénéficient de ponctions itératives si leur abondance le nécessite.

Les ascites chyleuses et les compressions abdominales peuvent nécessiter la pose d'un shunt péritonéo-jugulaire de Le Veen. L'exérèse des chaînes lymphatiques est sans efficacité certaine et la ligature du canal thoracique expose au développement d'épanchements chyleux dans d'autres séreuses [9].

Des régimes hygiéno-diététiques prolongés tendant à diminuer la production de lymphes sont d'une aide non négligeable. L'objectif est la diminution du flux lymphatique par des régimes alimentaires pauvres en graisse et notamment en triglycérides à chaînes longues mais

---

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.G.5 "La transplantation" page 81

favorisant les triglycérides à chaîne moyenne qui transitent par le système veineux et non lymphatique [7,11, 12,63].

Calvo rapporte le cas d'une femme de 40 ans, atteinte de LAM et présentant des ascites chyleuses récurrentes, devenue asymptomatique après un tel régime [63].

#### **II.G.2.4. Des angiomyolipomes rénaux**

Les AML rénaux, nous l'avons vu, sont généralement latents et relèvent d'une simple surveillance régulière. L'embolisation sélective ou leur exérèse chirurgicale est à envisager en cas de complications ou de taille à risque (supérieure à 4 cm) ou encore d'un doute sur une transformation néoplasique [7].

L'embolisation supra sélective est alors le traitement de choix car elle entraîne peu de complications et ne nécessite pas d'anesthésie générale. Si la chirurgie est requise, elle sera au maximum conservatrice pour préserver la fonction rénale, et au-delà, les possibilités de transplantation pulmonaire. En cas de suspicion de transformation maligne ou en cas d'AML multiples, les possibilités d'une chirurgie conservatrice sont plus limitées [9,11].

#### **II.G.2.5. Des léiomyomes utérins**

Une myomectomie ou une hystérectomie peut s'imposer s'ils entraînent une symptomatologie gênante.

### **II.G.3. Traitements à visée hormonale**

Il est logique de penser que les hormones sexuelles jouent un rôle prédominant dans la pathogénie de la lymphangioliéiomyomatose. Ceci en raison du terrain et des circonstances de survenue de la maladie et en dépit du fait que la recherche de récepteurs hormonaux au niveau des lésions aboutit à des résultats contradictoires<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Cf. page 38, le chapitre II.C.5 consacré à la "Recherche de récepteurs hormonaux"

Nous verrons dans un prochain chapitre que la question de l'hormono-dépendance est toujours débattue et soulève de nombreuses interrogations<sup>1</sup>.

La suppression des œstrogènes circulants est donc une idée ancienne issue de l'observation épidémiologique. Actuellement c'est d'ailleurs la seule modalité thérapeutique offerte.

Historiquement, la castration a été le moyen d'action le plus fréquemment utilisé [64]. Depuis lors, les anti-œstrogènes dont le tamoxifène et les progestatifs dont l'acétate de médroxyprogestérone ou le lynestrénol, ont été utilisés seuls ou en association. De nombreux schémas thérapeutiques ont été essayés, de façon empirique [61].

L'objectif thérapeutique est donc la réduction de l'effet des oestrogènes [9]. Il n'existe toutefois aucun consensus au niveau mondial, en ce qui concerne les molécules et les posologies à utiliser.

Nous étudierons d'abord les traitements classique c'est-à-dire la castration puis nous exposerons les différentes molécules utilisables en pratique en dégagant deux orientations thérapeutiques majeures : l'acétate de médroxyprogestérone préconisée dans les pays anglo-saxons et l'association tamoxifène et lynestrénol préférée en France.

### **II.G.3.1. La castration**

#### ***II.G.3.1.1. La castration chirurgicale bilatérale***

Elle est préconisée par certains qui observent une moindre évolutivité de la LAM après la ménopause (ce qui n'est pas prouvé selon d'autres [7]). Cette thérapeutique traumatisante doit être réservée aux patientes non ménopausées ayant des kystes ovariens compliqués. L'ovariectomie ne soustrait que 80 % des œstrogènes circulants [7] et l'association à un traitement hormonal médicamenteux est préférable [11].

---

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.H.4 "Les œstrogènes et la progestérone" page 95.

### ***II.G.3.1.2. Les agonistes de la LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone)***

Nous les citons juste comme une alternative chimique à la castration chirurgicale [11,20].

Il s'agit d'analogues de synthèse de l'hormone naturelle entraînant la libération de gonadotrophines, la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) ou LH-RH. Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de ces produits entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope (FSH et LH), supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne. A la suite de certaines études chez l'animal, un autre mécanisme d'action a été évoqué, à savoir un effet gonadique direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Parmi les spécialités commercialisées, la triptoréline (DECAPEPTYL<sup>®</sup>) ou la leuproréline (ENANTONE<sup>®</sup>) ont été utilisées.

### **II.G.3.2. Les progestatifs**

Ils sont utilisés pour leurs propriétés anti-œstrogéniques.

#### ***II.G.3.2.1. L'acétate de médroxyprogestérone***

Il s'agit d'un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone. C'est le traitement le plus utilisé au Royaume-Uni et aux USA où il est le seul progestatif autorisé [11,64]. L'association à la castration chirurgicale y est courante [19,54,61,65].

On remarque dans la littérature que les patientes répondant le mieux à ce traitement présentaient aussi des épanchements chyleux. Celles ne répondant pas à un tel traitement n'en avaient pas. Le mode d'action n'est pas clair. La progestérone outre un effet antagoniste contre l'action des œstrogènes pourrait favoriser la diminution, au niveau thoracique, de l'engorgement des canaux lymphatiques qui réduit la compliance pulmonaire et aggrave l'obstruction des voies aériennes [19,38].

La posologie habituelle est de 400 à 800 mg/mois, par voie intramusculaire, au moins pendant 1 an [19], d'autres schémas thérapeutiques sont possibles dont une proposition de 200 mg par semaine [20].

En France plusieurs spécialités commerciales existent dont le FARLUTAL<sup>®</sup> IM 500 mg, DÉPO-PRODASONE<sup>®</sup> IM 500 mg ou 250 mg.

#### ***II.G.3.2.2. La progestérone par voie orale***

L'utilisation est plus rare et ancienne, à la posologie de 10 à 20 mg/j [11]. Mais contrairement à l'acétate de médroxyprogestérone, les taux sériques sont très fluctuants après une prise per os.

Des formes orales micronisées sont maintenant disponibles dans la pharmacopée mais n'ont jamais été testées dans la LAM.

#### ***II.G.3.2.3. Le lynestrénol***

Le lynestrénol est un progestatif de synthèse de type norstéroïde qui a une forte activité anti-œstrogénique et antigonadotrope. Il n'est plus utilisé seul.

En France la seule spécialité disponible est ORGAMÉTRIL<sup>®</sup> 5 mg.

#### ***II.G.3.2.4. L'association d'un progestatif et du tamoxifène***

C'est une association très utilisée en France, elle est notamment décrite comme traitement préférentiel par Urban T. et le GERM"O"P [41].

Le tamoxifène est un anti-œstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. Il a été utilisé pour la première fois par Tomasian en 1982 [66], sa posologie habituelle est de 10 à 20 mg/j.

Le tamoxifène ne doit pas être utilisé seul. En effet, il possède une activité partielle œstrogénique (inhibition compétitive) et chez des patientes avec de faibles taux d'œstrogènes

circulant, il aurait un effet paradoxal de progression de la maladie, contraire au but recherché [11,19,20]. De plus il est tératogène.

Pour toutes ces raisons on l'associe au lynestrénol qui est un progestatif de synthèse de type norstéroïde qui a une forte activité anti-œstrogénique et antigonadotrope. La posologie usuelle est de 5 à 10 mg/j. Elle doit être adaptée en fonction des taux sanguins d'œstrogènes et des symptômes d'hypo-œstrogénie [9,41,64].

Le tamoxifène expose à de nombreux effets secondaires dont en particulier l'accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration approfondie de toute patiente signalant des métrorragies.

En France, le tamoxifène est commercialisé sous l'appellation commerciale de NOLVADEX<sup>®</sup> comprimé pelliculé dosé à 10 ou 20 mg et TAMOFÈNE<sup>®</sup> 10, 20 ou 30 mg. Quant au lynestrénol, la seule spécialité disponible est ORGAMÉTRIL<sup>®</sup> 5 mg.

### **II.G.3.3. Remarques générales**

Les effets secondaires d'hypo-œstrogénie sont plus ou moins réversibles selon le traitement choisi et d'expression variable : aménorrhée, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, dyspareunies, baisse de la libido, diminution de la masse osseuse, asthénie et prise de poids...

Sur le plan médico-légal aucun des produits commerciaux cités n'a, en France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la lymphangioliéiomyomatose.

### **II.G.3.4. Résultats**

L'évaluation des résultats de l'hormonothérapie est difficile. Les cas sont peu nombreux, les traitements peu comparables tant dans leur posologie que dans leur durée, pour autant que

ces paramètres soient indiqués. Les auteurs réalisant une méta analyse, dont Eliasson [61] se heurtent ainsi à de nombreux cas non évaluables principalement en raison de l'institution tardive du traitement ou d'une documentation de la réponse thérapeutique inadéquate.

En outre, il n'a jamais été réalisé, à notre connaissance, d'études randomisées contre placebo.

Le bénéfice de ces traitements anti-œstrogéniques, quel qu'il soit, paraît peu significatif en terme de survie : Lacronique et al. [12] rapportent, dans une série de 10 patientes traitées par l'association tamoxifène et lynestrénol, un taux de survie à 6 ans de 70 % avec une amélioration des symptômes respiratoires dans 20 % seulement.

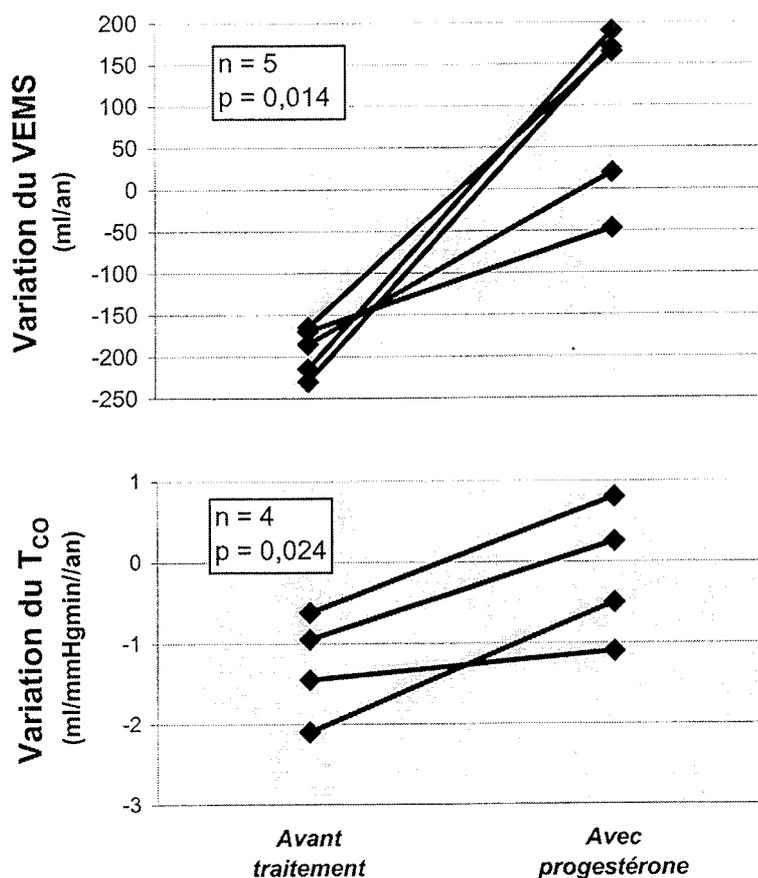
Sur 5 patients, Johnson [67] note un ralentissement statistiquement significatif de l'aggravation de la maladie reflétée par de meilleures valeurs du VEMS et du T<sub>CO</sub> dans un groupe de patientes traitées par progestérone par rapport à un groupe témoin n'ayant pas reçu de traitement anti-œstrogénique (cf. schéma 5). Il émet cependant des réserves quand à la généralisation de cette observation, principalement en raison de la durée, très courte, de son étude (36 mois).

Si l'on ne peut pas conclure quant à l'apport réel du traitement anti-œstrogénique dans la lymphangioléiomyomatose, il n'en reste pas moins la seule voie thérapeutique médicamenteuse actuellement proposée. Il mérite donc d'être utilisé pour une évaluation future statistiquement interprétable.

L'efficacité de ces traitements pourrait être alors optimisée par leur instauration précoce, le plus tôt possible avant la prolifération musculaire lisse et la destruction kystique irréversible [7,12,61,66], permettant alors, peut-être, un réel ralentissement évolutif et une amélioration de la qualité de vie des patientes en diminuant notamment le retentissement fonctionnel pulmonaire de la maladie.

**Schéma 5 :** Vitesse de variations du VEMS et du T<sub>CO</sub> chez 6 femmes non ménopausées avant et pendant traitement par progestérone. (la durée de suivie sous traitement est courte inférieure à 36 mois)

D'après Johnson, 1999 [67]



## II.G.4. Autres tentatives thérapeutiques...

### II.G.4.1. La chimiothérapie anti-cancéreuse

Les chimiothérapies anti-cancéreuses à bases d'antimitotiques (cyclophosphamide par exemple), ont été proposées au regard des multiples adénopathies adhérentes aux organes de voisinage, d'exérèse compliquée et partielle. Elles sont réputées inefficaces sans qu'il y ait eu d'étude sur de grandes séries [41,56,61,66].

Par ailleurs ces thérapeutiques sont pourvoyeuses de nombreux effets secondaires.

### **II.G.4.2. Autres médicaments**

De nombreuses molécules ont été utilisées dans la lymphangioléiomyomatose. Il s'agissait souvent de prescriptions réalisées sans que le diagnostic soit posé. L'observation révèle, à posteriori, leur inefficacité sur l'évolutivité ou les symptômes cliniques de la LAM.

La corticothérapie s'est montrée constamment inefficace [23,41,56,66].

Il en est de même des substances anti-prolifératives comme l'interféron- $\alpha$  ou encore des immunosuppresseurs [23,41,56].

### **II.G.4.3. La radiothérapie**

La radiothérapie a été utilisée sur les chaînes lymphatiques ou en post opératoire sur les tumeurs pelviennes ou rétropéritonéales voire le médiastin, avec de lourdes séquelles radiques à chaque fois. Elle permet juste le tarissement ou le retardement de la récurrence des épanchements chyleux sans action curatrice sur les lésions ciblées. La ré-intervention chirurgicale sur des zones irradiées n'a jamais permis de constater de régression des lésions [23].

Ce bénéfice très modeste était alors expliqué par la faible activité mitotique de ces cellules prolifératives.

## **II.G.5. La transplantation**

### **II.G.5.1. Généralités**

La transplantation pulmonaire, au cours des maladies systémiques touchant différents organes y compris le poumon, reste très controversée. De façon plus générale les maladies atteignant plusieurs organes sont une restriction à la transplantation, le risque de récurrence étant supérieur [18]. Cette contre-indication théorique a longtemps limité le recours à la transplantation pulmonaire dans la lymphangioléiomyomatose.

Cependant quand l'atteinte du poumon prédomine, comme en particulier dans la LAM, la transplantation pulmonaire peut être pratiquée et constitue alors un progrès thérapeutique.

Ainsi, aux USA, les registres des transplantations montre que cette possibilité a été utilisée dès 1989 [18].

Elle est indiquée au stade d'insuffisance respiratoire chronique grave. Un VEMS inférieur à 30 % ou des pneumothorax récidivants résistant aux thérapies usuelles sont les marqueurs de l'indication de transplantation.

La transplantation est le plus souvent unilatérale mais elle peut aussi être bilatérale voire intéresser le bloc cœur-poumon.

Les pleurodèses antérieures et les pleurectomies sont sources de complications hémorragiques peropératoires, et de récurrences post-opératoires de pneumothorax spontanés ou d'épanchements chyleux et augmentent la morbidité et la mortalité des transplantations pulmonaires dans la LAM [11,36,38,68].

### **II.G.5.2. Résultats et évolution**

Les résultats se mesurent en terme de survie, d'amélioration des troubles fonctionnels (cf. tableau 8 et schéma 7 en fin de ce chapitre) et de la qualité de vie.

Boehler et al. [21] dans une série de 34 patientes transplantées (27 unilatéralement, 6 bilatéralement et 1 cœur-poumon), avance une survie de 62 % à 1 an et de 44 % à deux ans (cf schéma 6)

Il est fait état par Sulica [36], de chiffres plus optimistes tels que 84,8 % de survie à 1 an et 76,5 % à 3 ans.

En fait la plupart des auteurs [21,36,71,80] s'accordent pour dire qu'il n'y a pas de différence significative en terme de survie pour les patientes transplantées dans le cadre d'une LAM ou dans le cadre d'une autre maladie pulmonaire (pe ; fibroses pulmonaires, sarcoïdose, histiocytose...). Le taux de survie global après transplantation pulmonaire, quelle qu'en soit l'indication est de 73,9 % à 1 an ; 64,9 % à 2 ans et 49,5 % à 4 ans (Registre scientifique américain des transplantations pulmonaires, d'après Sulica)

Il pourrait être intéressant de connaître la différence, en terme de survie notamment, entre les patientes atteintes de LAM qui ont ou qui n'ont pas bénéficié d'une greffe pulmonaire. Nous n'avons pu retrouver une telle information au cours de notre travail, aucune étude n'en fait état. L'explication la plus plausible est que la transplantation pulmonaire reste pour l'instant l'ultime recours thérapeutique, au dernier stade de la maladie. Par définition donc, les autres patientes décèdent d'insuffisance respiratoire terminale dans des délais relativement courts.

De même, les différences en terme de survie selon le mode de transplantation (uni- ou bilatérale, bloc cœur-poumon) ne sont pas connues dans la lymphangioliomyomatose.

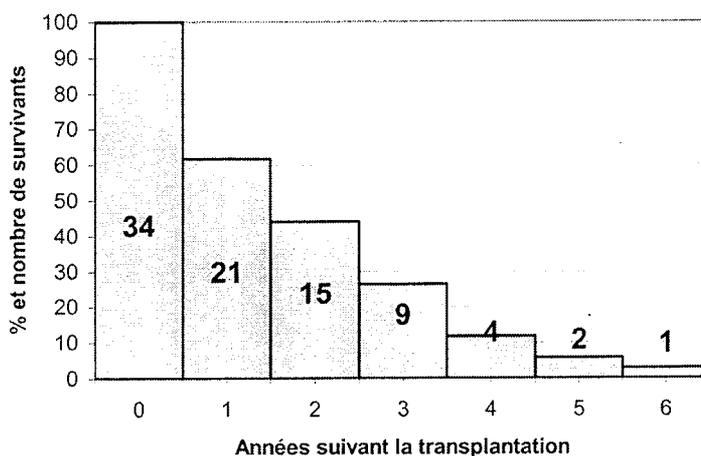
Les complications post-greffes les plus fréquentes sont aspécifiques et correspondent aux complications de la transplantation pulmonaire en général. Au premier rang sont les complications infectieuses, précoces ou tardives, favorisées par les traitements immuno-suppresseurs, suivies par les épisodes de rejet. Les causes de décès dans la littérature sont la plupart du temps des défaillances respiratoires ou multi-organes liées à une infection [21,38,69,70,80].

Dans une étude rétrospective en 1999 sur 13 patientes atteintes de LAM et transplantées, Collins [71] confirme plusieurs points intéressants :

- Les adhérences pleurales sont le principal problème per-opératoire, dues aux pleurodèses antérieures qui entraînent hémorragies et effusions chyleuses. Le scanner haute résolution est supérieur à la radiographie pour la détection pré-interventionnelle des épanchements (liquides ou gazeux de faibles abondances), aidant le chirurgien dans son geste et permettant une moindre morbidité en limitant les hémorragies peropératoires.
- Le principal problème post-opératoire est un pneumothorax sur poumon natif controlatéral après transplantation unilatérale.
- La comparaison des paramètres fonctionnels en pré et post-opératoire immédiat et tardif, montre une amélioration significative en ce qui concerne le coefficient de Tiffeneau et la ductance au CO (cf. tableau 8 et schéma 7) et bien sûr les paramètres gazométriques.

**Schéma 6** : Survie après transplantation, à propos de 34 patientes

*D'après Bæhler et al., 1996 [21]*



### II.G.5.3. Récidive

Plusieurs cas de récurrence de lymphangioléiomyomatose pulmonaire post greffe ont été décrits. Pour la plupart, il s'agit d'observations autopsiques, les patientes décédant de complications de la greffe pulmonaire. O'Brien décrit un cas de récurrence de LAM pulmonaire sur allogreffe pulmonaire de donneur mâle. C'est une observation histologique, lors de l'autopsie de la patiente décédée d'une complication infectieuse, 2 ans ½ après la greffe. Elle met en évidence des lésions prolifératives typiques dans le poumon greffé [18]. Pour l'auteur ce ne doit pas être un frein à la transplantation pulmonaire et il propose une hormonothérapie anti-œstrogénique adjuvante post greffe.

A propos d'un autre cas de récurrence post transplantation quasi-similaire, Nine et al. [69] font plusieurs hypothèses. Ils évoquent un phénomène "métastatique" à partir du poumon controlatéral non transplanté. Mais la récurrence plutôt diffuse que localisée dans le greffon, fait évoquer l'existence d'une substance circulante stimulante de type autocrine ou paracrine. Cette dernière hypothèse a aussi la faveur de Bittman [70] à propos d'un autre cas semblable.

Il faut remarquer que dans les observations de O'Brien, Nine et Bittman [18,69,70], les donneurs sont masculins. L'hybridation in situ réalisée sur les cellules musculaires lisses prolifératives retrouvées sur le greffon, prouve la présence du chromosome Y. Il s'agirait

donc de cellules du donneur ! Ce dernier point est mis en doute par Carsillo [72] qui subodore que le chromosome Y pourrait venir des cellules musculaires normales du donneur, et non des cellules musculaires lisses “récidivantes”, sa présence serait alors due à un problème technique de séparation cellulaire.

Nine [69] s’en tient à une hypothèse de type “métastatique” dans sa discussion et conclut que des greffes bi-pulmonaires voire cœur-poumons doivent éviter ce problème de récurrence. Cette opinion peut être sujette à caution. En effet comme nous le disions en préambule à ce chapitre, la lymphangioléiomyomatose est une maladie multi-systémique et l’on peut supposer légitimement qu’une cellule peut migrer non seulement du poumon controlatéral mais aussi d’un organe lymphatique abdominal par exemple.

#### **II.G.5.4. Conclusion**

La transplantation ne peut être considérée comme une thérapie curative définitive et reste une solution de dernier ressort imposée par l’évolution terminale naturelle de la lymphangioléiomyomatose c’est-à-dire l’insuffisance respiratoire chronique [50].

Hormis les complications pré et post-opératoires liées aux pleurodèses antérieures ainsi que le problème des récurrences post-greffes, la transplantation pulmonaire dans la lymphangioléiomyomatose ne présente pas de spécificité par rapport à des indications pour d’autres pathologies pulmonaires. Les complications aiguës ou chroniques, les traitements adjuvants, le suivi évolutif lié à la transplantation sont sans particularités notables.

**Tableau 8** : Résultats des tests de la fonction respiratoire au décours de la transplantation.  
 Étudiés selon la période préopératoire ( 1 ), post-opératoire précoce ( 2 ) et post opératoire tardive ( 3 ).  
 L'intervalle de temps entre les différentes périodes n'est pas précisé par les auteurs.

*D'après l'étude de Collins et coll., 1999 [71]*

| Période | VEMS (litre) |            |            | CV (litre) |            |            | VEMS/CV (%) |    |     |
|---------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|----|-----|
|         | 1            | 2          | 3          | 1          | 2          | 3          | 1           | 2  | 3   |
| Cas 1   | 0,44 (14)    | 1,22 (38)  | nc         | 1,17 (31)  | 1,87 (50)  | nc         | 38          | 65 | nc  |
| Cas 2   | 0,68 (24)    | 3,17 (119) | 3,22 (117) | 2,11 (59)  | 3,4 (99)   | 3,46 (97)  | 32          | 93 | 93  |
| Cas 3   | 0,55 (22)    | 1,77 (74)  | 1,65 (64)  | 2,69 (84)  | 2,4 (77)   | 2,08 (62)  | 20          | 74 | 79  |
| Cas 4   | 0,41 (15)    | 1,37 (50)  | 1,03 (37)  | 1,23 (35)  | 1,38 (40)  | 1,32 (37)  | 33          | 99 | 78  |
| Cas 5   | 1,57 (55)    | 2,56 (92)  | 0,98 (39)  | 3,09 (90)  | 3,15 (93)  | 1,91 (63)  | 51          | 81 | 51  |
| Cas 6   | 0,71 (25)    | 2,56 (90)  | 2,37 (84)  | 1,92 (57)  | 3,67 (110) | 3,36 (102) | 37          | 70 | 71  |
| Cas 7   | 1,78 (58)    | 2,12 (67)  | 1,37 (44)  | 2,15 (54)  | 2,3 (56)   | 1,37 (34)  | 83          | 92 | 100 |
| Cas 8   | 0,21 (8)     | 1,65 (64)  | 0,92 (36)  | 0,78 (22)  | 2,28 (68)  | 1,55 (46)  | 27          | 72 | 59  |
| Cas 9   | 0,38 (13)    | 0,91 (33)  | 0,7 (26)   | 1,41 (39)  | 1,28 (36)  | 1,14 (33)  | 27          | 71 | 61  |
| Cas 10  | 0,48 (20)    | 1,35 (59)  | 1,33 (59)  | 2,28 (72)  | 1,79 (58)  | 1,74 (57)  | 21          | 75 | 76  |
| Cas 11  | 0,99 (30)    | 2,06 (65)  | 1,97 (62)  | 2,87 (69)  | 2,89 (70)  | 2,69 (65)  | 34          | 71 | 73  |
| Cas 12  | 1,21 (39)    | 1,66 (56)  | 0,71 (24)  | 2,15 (55)  | 1,71 (45)  | 1,4 (38)   | 56          | 97 | 51  |
| Cas 13  | 1,8 (60)     | 1,49 (50)  | 0,85 (29)  | 2,83 (75)  | 1,89 (51)  | 1,22 (33)  | 64          | 79 | 70  |

**nc :**

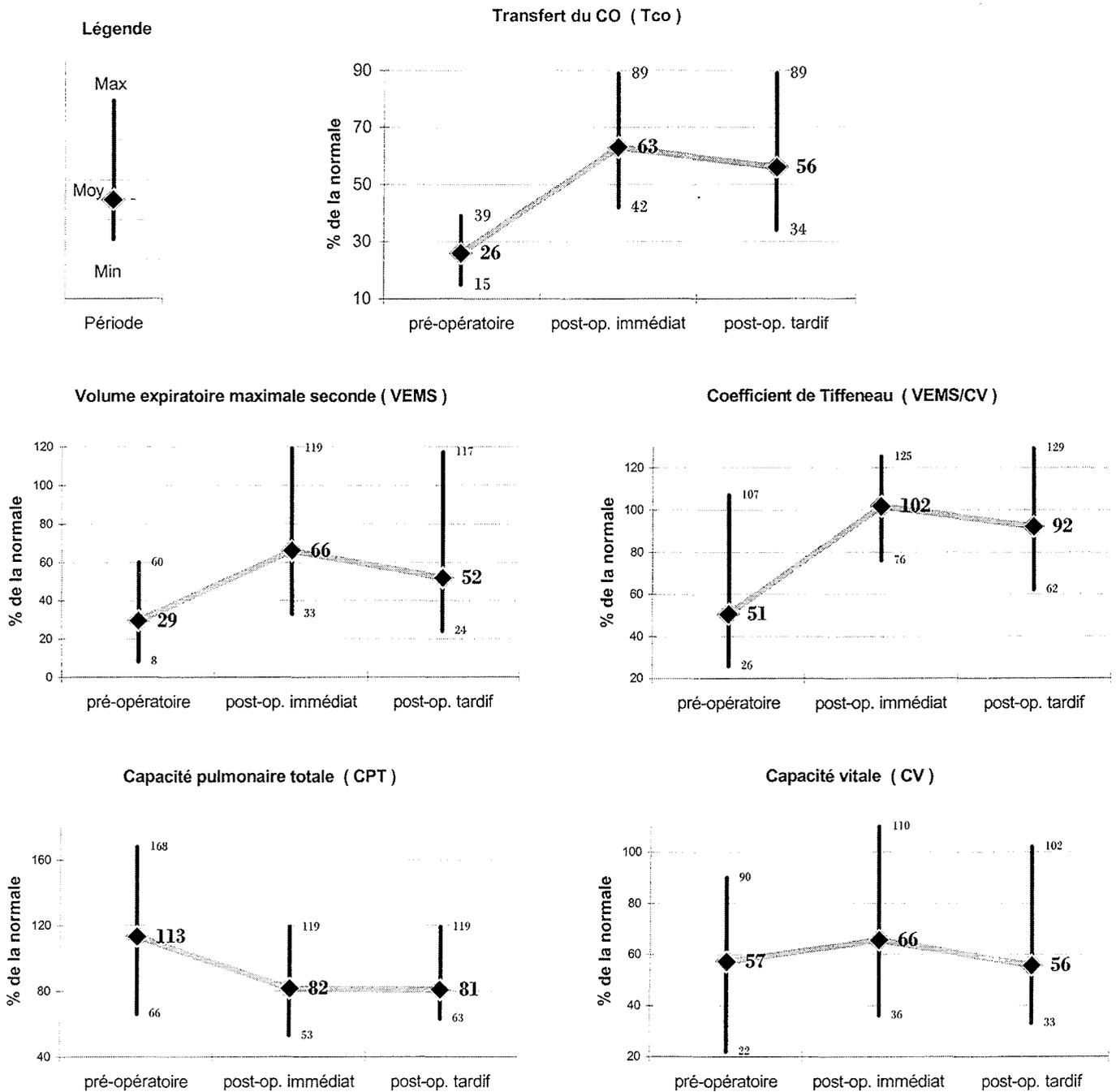
*Non communiqué  
ou non interprétable.*

**( ) :**

*Entre parenthèse ;  
pourcentage des  
valeurs théoriques.*

| Période | CPT (litre) |            |            | Tco (%) |    |    |
|---------|-------------|------------|------------|---------|----|----|
|         | 1           | 2          | 3          | 1       | 2  | 3  |
| Cas 1   | 7,33 (141)  | nc         | nc         | 10      | nc | nc |
| Cas 2   | 6,05 (116)  | 5,48 (111) | 5,48 (111) | 36      | 89 | 89 |
| Cas 3   | 7,55 (168)  | 5,47 (119) | 5,47 (119) | 38      | 87 | 87 |
| Cas 4   | 6,91 (140)  | 3,69 (75)  | 3,89 (76)  | 27      | 48 | 43 |
| Cas 5   | nc          | 3,86 (76)  | 3,88 (77)  | 22      | 68 | 55 |
| Cas 6   | 7,31 (154)  | 3,86 (76)  | nc         | 21      | 64 | 64 |
| Cas 7   | 5,66 (94)   | nc         | 3,47 (63)  | 39      | 51 | 34 |
| Cas 8   | 5,51 (118)  | nc         | 3,45 (75)  | 15      | 61 | 47 |
| Cas 9   | 4,48 (95)   | 3,8 (82)   | nc         | 22      | 56 | nc |
| Cas 10  | 5,01 (115)  | 3,85 (90)  | nc         | 18      | 88 | nc |
| Cas 11  | 6,31 (113)  | nc         | nc         | 27      | nc | nc |
| Cas 12  | 3,81 (66)   | 2,82 (53)  | 3,93 (74)  | 27      | 42 | 59 |
| Cas 13  | 3,77 (71)   | nc         | nc         | 28      | nc | nc |

**Schéma 7 : Représentation schématique des variations des paramètres EFR.**  
 Réalisé selon les valeurs du tableau précédent (tableau 8). La transplantation améliore en post-opératoire immédiat le  $T_{CO}$ , le VEMS et le coefficient de Tiffeneau, ce qui est le but thérapeutique recherché. La CPT et la CV restent stables.



## II.G.6. Structures d'aide

La lymphangioliomyomatose est une maladie chronique, sans espoir actuel de guérison à long terme, et pouvant nécessiter une transplantation.

Dans certains pays, des associations de malades de LAM existent et peuvent fournir renseignements et aide psychologique aux patientes qui se sentent facilement isolées. Très actifs aux Etats-Unis ou en Grande-Bretagne, elles possèdent mêmes des sites internet très documentés consacrés à la LAM.

## II.H. Hypothèses pathogéniques

La lymphangioliomyomatose est une maladie pulmonaire dite “orpheline”. Le nombre restreint de cas, les difficultés diagnostiques, les frontières nosologiques floues avec la sclérose tubéreuse de Bourneville ont vraisemblablement fait sous-estimer l’importance de la maladie.

Si les mécanismes expliquant la symptomatologie clinique sont relativement bien compris, les mécanismes physiopathogéniques en amont de la prolifération cellulaire restent encore à l’étude. La création de registres nationaux centralisant les cas de LAM et de banques de prélèvements permet maintenant des études rétrospectives sur de plus grands nombres de cas, et surtout de mieux faire connaître cette affection en partageant les informations.

Les hypothèses pathogéniques découlent de la recherche, favorisées par le développement technique notamment en ce qui concerne l’étude génétique, biochimique..., mais aussi des observations histologiques, cliniques, thérapeutiques réalisées dans la LAM et dans la STB. C’est pourquoi, nous avons fait le choix de traiter ces questions, encore ouvertes, souvent non abouties, à la fin de notre étude.

### II.H.1. Relations entre LAM et STB

La lymphangioliomyomatose et les angiomyolipomes rénaux participent à l’expression clinique de la sclérose tubéreuse de Bourneville. La compréhension des différences entre LAM et STB devrait aider à élucider leurs mécanismes physiopathologiques.

Bien que le lien entre ces 2 maladies soit reconnu depuis longtemps, l’idée que les gènes jouant un rôle dans la pathogénie de la STB puissent être impliqués dans le développement de la LAM est explorée depuis seulement quelques années [8,11,73,74].

Des mutations germinales de deux gènes TSC-1 et TSC-2 (TSC = *Tuberous Sclerosis Complex*) sont en cause dans la STB, correspondant à des formes différentes de la maladie.

Le gène TSC-1 est situé sur le chromosome 9 (locus 9q34.3), et le gène TSC-2 sur le chromosome 16 (locus 16p13.3). Ils jouent un rôle dans la transcription, l’adhésion cellulaire

et le contrôle de la croissance cellulaire en se comportant comme des gènes suppresseurs de tumeur. Ils codent en effet pour des protéines suppressives de la multiplication de cellules musculaires lisses : l'hamartine pour TSC-1 et la tubérine pour TSC-2. Le complexe macromoléculaire formé par ces 2 protéines a un rôle modérateur voire suppresseur dans la multiplication cellulaire [11,29,72]. La perte de cette fonction autorise la prolifération cellulaire et le développement d'hamartomes multiples.

Or en ce qui concerne les mutations sur les gènes TSC, les 2 allèles doivent être mutés pour aboutir à une perte de la fonction, il s'agit de gènes récessifs. L'état d'hétérozygotie (1 allèle normal, 1 allèle anormal) n'engendre pas d'anomalie. Le schéma 8 illustre ce mécanisme (page 92).

L'équipe de Smolarek [73] contribue grandement en 1998 à l'étude génétique de la LAM, en la rapprochant de la STB. Du fait de la similitude des lésions pulmonaires et rénales dans la STB et la LAM, Smolarek étudie les gènes TSC chez les patientes atteintes de LAM.

Il note alors une perte d'hétérozygotie du gène TSC-2 sur des AML rénaux et des ganglions lymphatiques de patientes atteintes de LAM, alors qu'aucune perte d'hétérozygotie n'est retrouvée pour TSC-1. Le tissu pulmonaire n'a pu être examiné faute probablement de possibilité fiable, à l'époque, de séparer le tissu normal du tissu pathologique.

Carsillo [72], Yu [75] et plus récemment, en 2002, Pacheco-Rodriguez [29] grâce au repérage des cellules de LAM par immunomarquage suivi d'une microdissection laser, montrent que cette perte d'hétérozygotie du gène TSC-2 :

- d'une part, existe au sein des cellules pulmonaires de LAM comme au sein de toute cellule musculaire lisse anormale de LAM et résulte de la même mutation suggérant une origine commune de ces cellules,
- d'autre part n'est pas retrouvée dans les cellules pulmonaires normales de patientes atteintes de LAM, ni d'ailleurs dans aucun autre tissu normal.

Une mutation germinale, même à très faible pénétrance, est par conséquent peu vraisemblable dans la lymphangioliomyomatose, il s'agirait donc d'une mutation somatique localisée ou mosaïque.

Carsillo élabore 2 modèles pathogéniques :

- la S-LAM résulte de mutations somatiques mosaïques de TSC-2. Or le caractère mosaïque semble courant dans les tumeurs résultant d'une anomalie "d'un gène suppresseur de tumeur". Un patient avec une mosaïque somatique, porte la mutation dans certains tissus mais pas dans les autres. Dans la S-LAM les mutations se situent uniquement dans les cellules pulmonaires anormales et les cellules d'AML rénaux.
- La migration ou propagation de la cellule musculaire lisse depuis les AML vers le poumon en passant par la voie lymphatique, expliquant les diverses localisations.

Dans la même optique que cette dernière hypothèse de Carsillo, Yu et Pacheco-Rodriguez suggèrent que les cellules de la LAM migrent vers les organes lymphatiques abdominaux et les organes thoraciques en provenance d'une localisation initiale unique non déterminée [29,75]. La cellule initiale n'est pas connue.

Ce mécanisme a le mérite d'expliquer les récurrences sur poumon de donneur [17,72]. Le problème est, nous avons vu, la présence du chromosome Y dans les cellules récidivantes du greffon chez les donneurs mâles, démontrée par hybridation in situ. Carsillo pense que ce résultat vient de la difficulté de séparer les cellules et doute que les cellules Y soient vraiment les cellules musculaires prolifératives de la LAM.

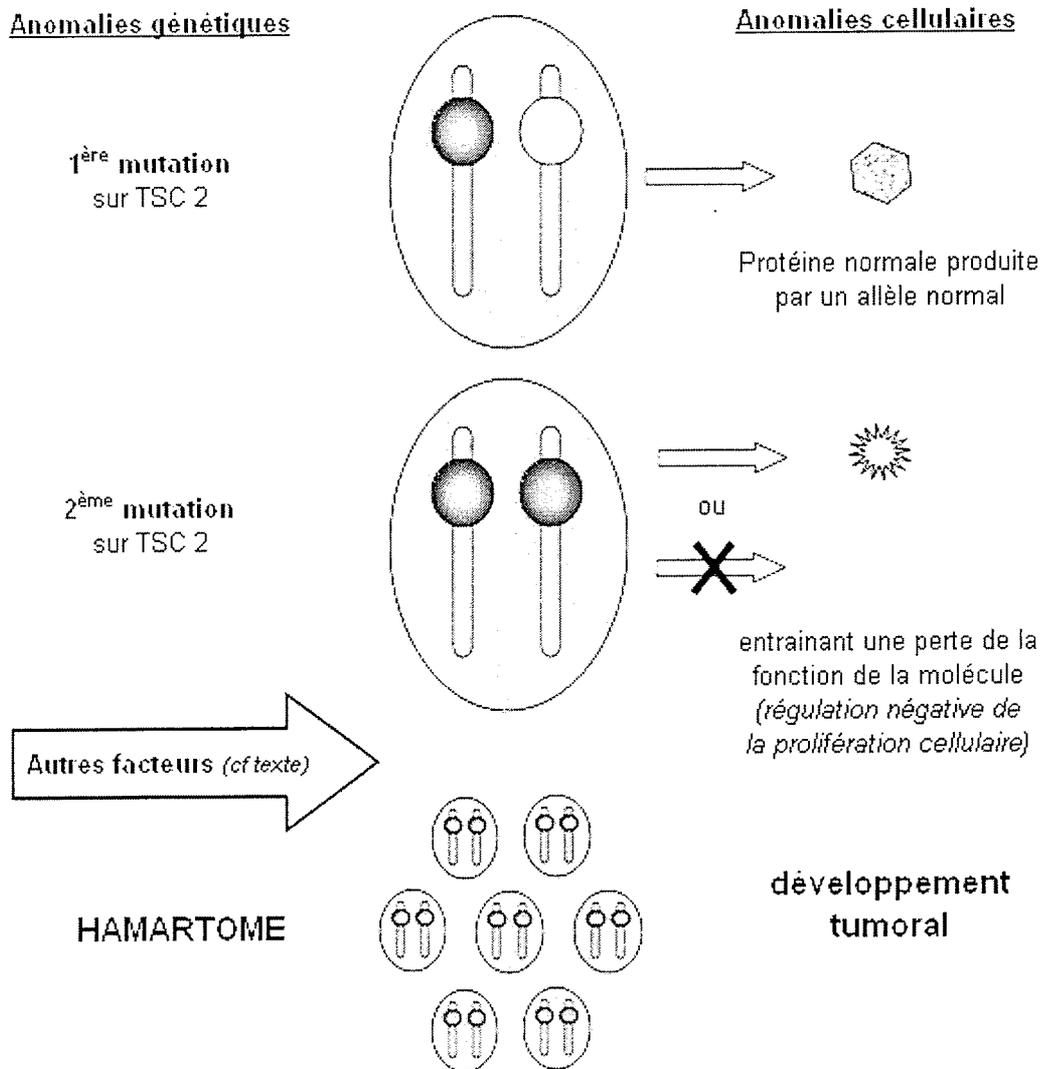
Nous pourrions cependant recouper cette hypothèse avec celle de l'existence de facteurs circulants<sup>1</sup> de type paracrines. Ces molécules produites par une cellule "métastatique" pourraient se fixer dans le poumon du donneur et entraîner, sur place, une différenciation des cellules avoisinantes qui sont les cellules du donneur.

---

<sup>1</sup> Voir plus loin page 98, le chapitre II.H.5 sur le "Les facteurs circulants".

**Schéma 8 :** Représentation schématique de la perte d'hétérozygotie de TSC2 dans la LAM. Lorsque les cellules ont un allèle mutant (noir), la protéine normale est synthétisée par l'allèle normal (blanc). D'une seconde mutation résulte une perte d'hétérozygotie pour cet allèle et donc la perte d'une fonction de la protéine. Or comme TSC-2 est un gène suppresseur de tumeur, il en résulte une prolifération cellulaire. Dans la STB, la mutation initiale se situe au niveau de la lignée germinale contrairement à la LAM.

*D'après Tattersfield [11]*



La LAM et la STB, ces 2 entités distinctes actuellement sur le plan nosologique pourraient donc être deux formes différentes de la même maladie, la lymphangioliéomyomatose isolée ("sporadic-LAM" des anglo-saxons) étant alors considérée comme une forme frustrée de la maladie. L'hypothèse de mutations somatiques acquises et mosaïques explique l'absence de transmission génétique dans la LAM [10,73].

Actuellement les recherches génomiques sont limitées par la difficulté de séparer l'ADN des cellules normales de celui des cellules de LAM et l'absence de possibilité de culture in vitro de cellules de la LAM. Pacheco-Rodriguez [29] approche cet objectif en 2002 avec la culture de lignées cellulaires où une partie des caractéristiques des cellules de la LAM ont pu être transférées. Ce développement associé aux recherches génétiques (PCR...) mène sur la voie d'une identification du phénotype de la LAM et pourrait aider à la découverte de cibles moléculaires pour une éventuelle thérapie génique.

## II.H.2. Conséquences de l'anomalie génétique

Le produit du gène TSC-2 est une protéine de 180 kiloDalton (kDa) : la tubérine, qui est une protéine suppressive de la multiplication de cellules musculaires lisses.

La surexpression de TSC-2 dans les fibroblastes en culture inhibe la croissance cellulaire [10]. De façon bien établie, de nombreuses études montrent qu'une altération expérimentale de la tubérine (sur la drosophile) ou de TSC-2 (sur le rat) mène au développement de tumeurs dans de multiples organes par augmentation de la synthèse d'ADN reflétant celle de l'activité mitotique [76]. La réintroduction, in vitro, d'une tubérine fonctionnelle normale, au sein des cellules de la LAM entraîne une réversibilité de ce phénomène. De même, chez le rat "*Eker*" (un modèle animal qui a une mutation germinale de TSC-2 et qui développe des tumeurs rénales et utérines), la réintroduction dans les cellules d'un gène TSC-2 normal est capable de réduire la prolifération cellulaire [11].

L'hypothèse la plus communément admise est un manque quantitatif de tubérine dans les cellules ayant une perte d'hétérozygotie TSC-2. Mais contrairement à ce que laissent supposer les travaux antérieurs, Johnson en 2002 [74] constate non pas une diminution quantitative de la tubérine dans les cellules centrales nodulaires de la LAM, très prolifératives, mais au contraire une forte expression de cette molécule. Il ne retrouve pas cette anomalie au niveau des cellules épithélioïdes de la LAM. Il évoque un mécanisme de rétrocontrôle positif visant à contrôler la prolifération cellulaire mais mettant en jeu une tubérine anormale non sensible à la protéolyse. La résultante de la perte d'hétérozygotie de TSC-2 aboutirait donc plutôt à la production d'une molécule "tubérine-like" non fonctionnelle.

La meilleure compréhension de la chaîne des réactions et de la cascade des interactions moléculaires ouvre l'espoir d'une possibilité thérapeutique.

### II.H.3. Les protéines mélanocytaires

L'immuno-histochimie notamment par l'utilisation de l'anticorps monoclonal HMB-45 à permis d'affiner le diagnostic histologique et a permis l'ouverture de nouvelles voies de recherches. Cet anticorps sert principalement au diagnostic des mélanomes malins [35] mais nous avons souligné son intérêt dans le diagnostic de la lymphangioliomyomatose<sup>1</sup>.

L'anticorps anti-HMB-45 réagit principalement avec une glycoprotéine de 661 acides aminés et de 100 kDa dénommée gp-100 (ou antigène HMB-45), présente dans le cytoplasme des mélanocytes, associée aux mélanosomes immatures (prémélanosomes) décrits pour la première fois dans les cellules de la LAM par Fukuda [30].

Une étude récente met en évidence l'ARN messager de gp-100 dans la plupart des biopsies pulmonaires de patientes présentant une LAM, mais jamais sur du poumon normal (ce qui est concordant avec les localisations des mutations TSC-2), au niveau de granules évoquant en ME des mélanosomes immatures ou prémélanosomes[10,33].

Matsumoto [33] confirme les observations de Chu [38] en démontrant une relation inverse entre la quantité de gp-100 dans ces cellules (et donc leur positivité à l'immunomarquage de l'antigène HMB-45) et leur activité proliférative (évaluée par immunomarquage de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire ou PCNA) liée à une faible activité apoptotique.

L'activité mitotique pourrait être 12 fois supérieure dans les cellules de la LAM (exprimant peu gp-100, donc négatives en immunomarquage HMB-45) que dans les cellules musculaires lisses normales.

Les cellules de LAM se multipliant le plus sont donc les petites et moyennes cellules fusiformes (type 1a et 1b, cf. le chapitre "Anatomie pathologique") au centre des foyers micronodulaires. Elles sont PCNA positives mais HMB-45 négatives.

Les cellules épithélioïdes (type 2) sont plus grandes et plus différenciées donc moins prolifératives et par conséquent PCNA négatives et HMB-45 positives [25,29,33,36,38,79].

---

<sup>1</sup> Cf. le chapitre II.C.4, page36.

La glycoprotéine gp-100 réagissant avec l'anticorps HMB-45 a donc un rôle dans la multiplication et la différenciation cellulaires. La raison exacte de son expression et la présence des prémélanosomes dans les cellules de la LAM n'est pas élucidée.

Une autre glycoprotéine purement mélanocytaire, Pmel-17 ("Protéine mélanocytaire") composée de 668 acides aminés présente une quasi homologie structurale (à 98 %) avec gp-100 pouvant faire penser qu'elles résultent de l'épissage alternatif d'un même gène. Or le gène Pmel-17 est impliqué dans la synthèse d'eumélanine suspectée d'avoir des effets mutagènes. L'expression anormale de Pmel-17/gp-100 (appréciée en immuno-histochimie par HMB-45) est inductible et réversible dans les mélanocytes. Elle est stimulable dans les cultures in vitro de mélanocytes humain par *Epidermal Growth Factor*, *Insuline Growth Factor*, les corticostéroïdes et les hormones pituitaires [24,67].

L'expression de Pmel-17/gp-100 pourrait donc participer dans la LAM à la prolifération cellulaire par un effet mutagène [10].

Une partie de ces glycoprotéines (Pmel-17/gp-100) associée à une molécule du système HLA forme un peptide, dont la séquence est reconnue comme épitope par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, et est utilisée comme cible d'immunothérapie du mélanome. Les lignées cellulaires T sont prélevées sur des patients présentant un mélanome, cultivées et développées. Leur cytotoxicité spécifique contre l'épitope gp-100 est générée in vitro par l'exposition à des peptides de synthèse et activée par de faibles doses d'interleukine 2. La réinjection in vivo de ces lignées a permis l'obtention d'une régression tumorale. Un vaccin utilisant un adénovirus recombinant exprimant l'épitope gp-100 est en cours d'expérimentation mais l'application à la LAM est hypothétique [10,50]

#### II.H.4. Les œstrogènes et la progestérone

L'hormonodépendance est relevée dans toute la littérature. Comme nous l'avons déjà vu, elle est suggérée par l'observation épidémiologique et clinique.

Nous nous proposons, par ce chapitre, d'énumérer les nombreux arguments qui plaident en faveur du rôle des œstrogènes et de la progestérone dans l'initiation et la progression de la lymphangioliomyomatose [24].

Bien que nous affirmions que les hormones sexuelles femelles ont un ou plusieurs rôles dans la pathogénie et l'évolution de la LAM, nous évoquerons également les arguments négatifs ou restrictions à l'hypothèse d'hormonodépendance.

#### **II.H.4.1. L'hypothèse de l'hormonodépendance**

La maladie, féminine, survient presque exclusivement en période d'activité génitale, la ménopause ralentissant le cours de la maladie [64].

Le cycle menstruel peut rythmer la symptomatologie respiratoire, les grossesses influent sur l'évolutivité, de même que les traitements oestroprogestatifs.

La fréquence d'avortements spontanés est augmentée chez les femmes présentant une LAM, ainsi que celle des pneumothorax pendant la gestation.

L'incidence des fibromyomes utérins est supérieure aux cas contrôles.

L'accumulation intra-cytoplasmique de collagène peut être expérimentalement induite par les œstrogènes. La sensibilité des cellules musculaires lisses aux œstrogènes a été étudiée ; ils entraînent une augmentation du glycogène intra-cytoplasmique. Or le glycogène s'accumule dans les cellules prolifératives de patientes atteintes de LAM [65].

Dans une méta-analyse de plusieurs séries regroupant 186 patientes, seules 8 ont présenté la maladie après la ménopause et 6 d'entre elles avaient une hormonothérapie substitutive [11]. Dans une série de trois femmes, rapportée en 2001, Wilson établi un lien entre la présentation et l'évolution des symptômes de la LAM, et des taux élevés d'œstrogènes circulants [77].

Des études *in vitro* suggèrent que la progression de la LAM est accélérée par les œstrogènes mais ralentie par la progestérone (qui a une action anti-œstrogénique). Cet effet pourrait être aussi lié à la relaxation des fibres musculaires des voies aériennes, et non seulement à une diminution de la prolifération cellulaire. On sait que les traitements progestatifs protègent contre la bronchoconstriction dans l'asthme prémenstruel où les taux de

progestérone chutent naturellement [11,19,56,67]. Ceci peut expliquer l'amélioration du VEMS parfois observée dans la LAM traitée par progestérone.

Matsui démontre que les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, quand ils sont mis en évidence, sont localisés pour la plupart dans les grandes cellules épithélioïdes de la LAM plutôt que dans les cellules à prolifération rapide, moins différenciées [28]. Et que le taux de récepteurs est plus élevé dans un groupe de patientes non traitées que pour celles ayant reçu une hormonothérapie.

Les cellules musculaires négatives à l'immunomarquage HMB-45, au plus haut degré de prolifération et de petite taille, contiennent des métallo-protéinases. Celles-ci ont une action importante sur la destruction du tissu conjonctif dans la lymphangioliomyomatose, responsable en partie de la formation des kystes pulmonaires. Il semble que ce pourcentage de cellules est moindre chez les patientes ayant eu une hormonothérapie par progestérone et tamoxifène [25,28].

Les progestérones inhibent aussi l'expression de certaines métallo-protéinases (on ne connaît pas le niveau d'action).

#### **II.H.4.2. Les restrictions**

Il persiste de nombreuses questions sans réponses au sujet du rôle des hormones sexuelles féminines. Ces restrictions possibles à l'hypothèse d'hormonodépendance, sont vraisemblablement liées à nos connaissances encore très limitées des mécanismes physiopathogéniques dans la lymphangioliomyomatose.

Il faut rester prudent dans leur interprétation, et ne pas oublier que l'efficacité du traitement hormonal semble réelle à court terme au moins en terme clinique<sup>1</sup>.

Il faut également ne pas perdre de vue que la pathogénie de la LAM est multifactorielle et que les inter-relations entre les différentes hypothèses pathogéniques ne sont pas connues.

---

<sup>1</sup> Voir, page 78, le chapitre II.G.3.4 consacré à l'étude des résultats des traitements hormonaux.

La castration chirurgicale réalisée chez une patiente, rapportée par Lacronique au moment où les tests fonctionnels et l'aspect radiologique n'étaient que peu perturbés, s'est montrée inefficace [64].

Il n'a pas été établi de corrélation entre le taux de récepteurs cellulaires lors des études histologiques et la réponse au traitement anti-œstrogénique [19].

Une étude cas-contrôle n'a pas confirmé le rôle néfaste des contraceptifs oraux (Wahedna et al. 1994)

Les études évaluant l'efficacité des traitements à visée hormonale sont souvent contradictoires [24,54] et difficiles à évaluer comme l'a montré Eliasson [61] en raison de la grande hétérogénéité des cas étudiés. Il est, par ailleurs, souvent difficile d'imputer les améliorations observées dans certaines séries publiées aux seuls effets du traitement hormonal [64].

Les études recherchant des récepteurs œstrogéniques au sein des cellules de la LAM ne sont pas concluantes. Ceci est dû en grande partie au peu de cas étudiés, aux techniques utilisées, et à la trop grande hétérogénéité de ces cas [65]. Matsui apporte un début d'explication, en démontrant que les récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone ne sont pas présents uniformément dans toutes les cellules de la LAM. Il affirme également que le taux de ces récepteurs est moindre chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement hormonal [28].

## II.H.5. Les facteurs circulants

La prolifération de cellules normales est sous l'influence de facteurs de croissance, soit autocrines, soit paracrines soit circulants et peut être modifiée par des anomalies de leurs récepteurs.

La nature diffuse de la prolifération musculaire lisse dans la lymphangioliomyomatose, les récurrences de LAM sur greffon après transplantation voire même sur cellules de génotype Y suggèrent, entre autres hypothèses, la possibilité de l'existence d'un ou plusieurs facteurs circulants produits par les cellules de la LAM.

Les différentes recherches sur les mécanismes moléculaires en jeu dans la LAM, ont montré ces dernières années [11] :

- La modification structurelle ou fonctionnelle de nombreux facteurs de croissance notamment fibroblastiques et de leurs récepteurs dans les cellules de la LAM.
- L'augmentation de la production d'angiotensine II dans les cellules de la LAM ainsi que l'augmentation du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours de cette maladie [42]. Or l'angiotensine II régulerait des facteurs de transcription entraînant l'hypertrophie des cellules musculaires normales des voies aériennes.
- La présence de protéines HMG (*High Mobility Group protein*) dans les tissus pulmonaires provenant de patientes atteintes de LAM contrairement aux cas-contrôles. Ces protéines circulantes, qui permettent la régulation de l'expression génique dans des cellules embryonnaires indifférenciées, sont fréquemment surexprimés dans les hamartomes pulmonaires et les léiomyomes utérins.

Certains de ces phénomènes, associés aux autres mécanismes possibles, pourraient expliquer les récurrences sur poumons transplantés y compris le problème posé par la présence du chromosome Y dans les cellules récidivantes du greffon issu de donneur mâle. La sécrétion de facteurs mutagènes ou de facteurs de croissances anormaux par les cellules à l'origine de la LAM, pourrait entraîner un recrutement secondaire, plus ou moins localement, de cellules réceptives [11,17,72].

## II.H.6. La matrice extracellulaire

Fukuda [30] décrit des anomalies du tissu conjonctif comme autre explication à la fragilité pulmonaire ; les lésions kystiques ou "emphysème-like" seraient secondaires à la dégradation des fibres élastiques, elle-même due à un déséquilibre du rapport élastase/alpha-1-antitrypsine dans les cellules de la LAM. Ce déséquilibre est encore d'origine inconnue mais évoque ce qui se passe dans les emphysèmes. Ces anomalies pourraient partager la responsabilité de la formation des lésions kystiques avec la prolifération musculaire et remettre en cause une partie de la physiopathologie de la LAM.

Les petites ou moyennes cellules fusiformes non marquées par l'anticorps HMB-45, contiennent des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire (MMP) et des enzymes responsables de leur activation. Ces molécules ont un rôle dans le remodelage de la matrice extra-cellulaire normale ou non.

Des travaux menés par Matsui en 2000 [25], démontrent l'association de ces MMP avec les lésions destructrices de la LAM. En particulier deux molécules sont étudiées : MMP-2 située dans la membrane cellulaire des cellules de LAM et MT1-MMP (*Membran Type 1-MMP*), une enzyme activatrice de MMP-2. L'ensemble des cellules de la LAM exprime à leur surface MMP-2, alors que MT1-MMP est détectée uniquement sur la sous population de ces cellules qui est HMB-45 négative et à forte activité proliférative. Matsui note également que le pourcentage de ces cellules est moindre dans les tissus de patientes ayant eu une hormonothérapie, la progestérone inhibant l'expression de MMP-2 sans que l'on en connaisse le mécanisme [25,28].

## II.H.7. Le monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) est connu pour avoir un rôle dans la prolifération cellulaire dans de nombreux modèles expérimentaux. Plusieurs études, lui prêtent un rôle d'inhibition de la prolifération cellulaire musculaire lisse.

Le NO est impliqué dans certaines maladies pulmonaires comme l'asthme et l'hypertension artérielle pulmonaire, comme tend à le prouver son taux élevé dans l'air expiré, au cours de ses affections.

C'est un gaz diffusible produit de façon endogène dans le poumon normal par des enzymes ; les NO-synthétases (NOS), dont il existe 3 isoformes identifiées (NOS I, NOS II et NOS III). NOS II est produite dans les cellules épithéliales des voies aériennes et son expression augmente dans l'asthme en relation avec l'inflammation des voies aériennes et est diminuée par l'utilisation de corticoïdes. NOS III se situe dans les cellules endothéliales et dans les cellules musculaires lisses et serait régulée par les œstrogènes.

NOS II entraîne la production de 1000 fois plus de monoxyde d'azote que NOS III

D'après Dweik en 2001, le taux de NO expiré dans la LAM est statistiquement supérieur au taux constaté chez un patient sain mais moindre que dans l'asthme. Il n'est, par contre, pas influencé par l'utilisation de corticoïdes. La production de NO dans la LAM est donc liée à la prolifération des cellules musculaires lisses et à l'expression de NOS III. Par ailleurs, il n'y aurait pas d'association entre l'hormonothérapie et le niveau de NO expiré, ne plaidant pas pour un rôle des œstrogènes dans la régulation de NOS III dans la LAM [78].

Le rôle du NO dans la LAM doit donc encore être précisé.

## II.H.8. Tableau des caractéristiques cellulaires

Ce tableau résume les principales caractéristiques des cellules de la lymphangioliomyomatose.

**Tableau 9 :** Caractéristiques des cellules de la LAM.

| Caractéristiques cellulaires |        |                    |                                 | positivité (+) ou négativité (-) aux immunomarquages |                               |  |  |  | Activité proliférative |       |
|------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|--|--|--|------------------------|-------|
| Type                         | Taille | Formes             | Situation dans les micronodules | Ac anti-actine, anti-désmine, anti-myosine           | Anticorps monoclonal H M B-45 | Ac anti-PCNA témoin de la prolifération cellulaire | Recepteurs aux œstrogènes et à la progestérone | M M P (metallo-protéinases matricielles) |                        |       |
| 1                            | a      | petites            | rondes ou ovales                | centre   | +                             | -  | +  | - > +                                    | +                      | ++    |
|                              | b      | petites à moyennes | fusiformes                      | intermédiaire  | +                             | -- / +   | +  | - > +                                    | +                      | +     |
| 2                            |        | grandes            | épithélioïdes                   | périphérie   | +                             | +  | -  | ++                                       | -                      | + / - |

## II.H.9. Conclusion et directions futures

L'étiopathogénie de maladies systémiques est toujours complexe. Il s'agit de processus multifactoriels, au moins tant que l'on n'a pas découvert une anomalie "princeps", pour autant qu'elle existe, à l'origine de la cascade de dérèglements moléculaires, biochimiques et physiologiques.

L'évolution des connaissances change les données. Jusqu'au début des années 1990 la lymphangioliomyomatose paraissait découler d'une prolifération de cellules musculaires lisses anormales dans différents tissus, expliquant la symptomatologie.

Actuellement, le foisonnement des voies d'exploration, aidé souvent par des recherches parallèles sur d'autres sujets ou pathologies, aboutit à une plus grande complexité dans la compréhension des phénomènes intimes concourant à l'expression d'une telle maladie.

A l'image d'autres maladies complexes, de nombreuses pistes d'étude évoluent parallèlement, parfois convergent et font avancer le savoir global sur la lymphangioliomyomatose. L'évolution des techniques nécessaires et des connaissances générales sur le fonctionnement des cellules et tissus normaux, sont de plus requises pour mieux appréhender le domaine du pathologique.

La demande majeure dans la LAM, est d'établir le rôle des œstrogènes et de la progestérone afin de faire progresser les possibilités et schémas thérapeutiques. Par exemple doit on instaurer un traitement hormonal au moment du diagnostic ?

Au niveau cellulaire et génétique, il semble important de mieux appréhender les facteurs influençant la prolifération ou la différenciation cellulaire, et de préciser l'origine de la mutation et le stade de développement auquel elle survient. Ces éléments permettront de mieux comprendre la progression de la maladie, le mécanisme de dissémination des cellules musculaires lisses en particulier pour que la transplantation puisse être un réel espoir thérapeutique. Cela suppose la compréhension des phénomènes de récurrence de lymphangioliomyomatose sur greffon donc le mécanisme de la prolifération musculaire lisse.

Comme le soulignent différents auteurs la recherche serait considérablement bénéficiaire si une lignée cellulaire de LAM pouvait être produite *in vitro* [9,10].

### **III. Observation**

Nous rapportons par ce travail un cas de lymphangioléiomyomatose pulmonaire qui présente quelques particularités notamment l'absence de localisation viscérale extrapulmonaire et une évolutivité lente, exempte de poussées. Nous ferons ressortir, une modalité importante, originale, de la prise en charge.

#### ***III.A. Présentation***

Il s'agit de Madame L., née le 27 juillet 1954, mariée, professeur d'éducation physique.

Ses antécédents médico-chirurgicaux se résument à une appendicectomie dans l'enfance et une hypercholestérolémie modérée sans traitement médicamenteux.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux ou personnels d'atteinte pulmonaire, d'épilepsie, de retard mental ou de pathologie cutanée qui auraient pu orienter le diagnostic vers une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Le tabagisme est estimé à 10 paquets-années, sans autre conduite addictive.

Sur le plan gynéco-obstétrical, on note une fausse couche en 1983, deux accouchements normaux à terme en 1984 et 1988 et une IVG en 1992. Une contraception par STEDIRIL (œstroprogestatif faiblement dosé) de 1976 à 1982, puis par stérilet de 1988 à 1991.

#### ***III.B. L'histoire de la maladie***

En octobre 1991, madame L. consulte son médecin traitant pour dyspnée de stade II à III. L'anamnèse mettait en évidence une dyspnée d'effort qui avait débuté au début de l'année 1990 et d'aggravation lentement progressive. La patiente évoquait en particulier un essoufflement à la parole ainsi qu'une gêne lors de la pratique de la natation.

L'examen clinique se révélait normal ainsi que le bilan biologique avec en particulier l'absence de syndrome inflammatoire.

La radiographie pulmonaire retrouvait un syndrome interstitiel diffus d'aspect réticulo-micronodulaire, prédominant aux bases avec de petites images d'allure aréolaire prenant un aspect en "rayon de miel"<sup>1</sup>.

L'exploration fonctionnelle respiratoire objectivait un syndrome obstructif pur (VEMS à 2,20 litres pour une valeur théorique à 2,87 litres soit 72% de la valeur théorique) et la gazométrie montrait une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> à 70,9 mmHg)<sup>2</sup>.

La fibroscopie bronchique et les prélèvements étagés ne montrèrent aucune anomalie. Une biopsie pulmonaire était alors demandée. Elle fut réalisée par thoracoscopie, pour des "raisons esthétiques". Le compte rendu anatomopathologique décrivait alors un **emphysème à petites bulles avec myomatose interstitielle** en notait **l'absence de phénomènes inflammatoires ou malins**.

Seulement dans un deuxième temps, le scanner en coupe mince confirmait les données de la radiographie standard sans toutefois révéler de prédominance basale ; *"atteinte interstitielle diffuse avec constitution de multiples espaces aériens kystiques réalisant un aspect en rayon de miel"*<sup>3</sup>. Il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire ou de masse médiastinale. Les radiographies du squelette étaient normales en dehors d'un spina-bifida de S1, il n'y avait en particulier pas de calcification intra-crânienne.

Le lavage bronchio-alvéolaire ramenait un liquide peu cellulaire ne comportant qu'une augmentation modérée des lymphocytes (15 %).

Le diagnostic retenu était celui de **fibrose pulmonaire diffuse idiopathique**. Il s'agissait alors d'un diagnostic d'élimination. Celui d'histiocytose X, évoqué sur l'aspect radiologique et scanographique, n'était pas confirmé par le résultat de la biopsie pulmonaire et du lavage bronchio-alvéolaire. Il n'y avait par ailleurs aucun signe en faveur d'une sarcoïdose ou d'une connectivite.

---

<sup>1</sup> Deux radiographies thoraciques de la patiente (de 1994 et de 1999) sont présentées en annexe page 119.

<sup>2</sup> L'évolution des valeurs des examens spirométriques et gazométriques est résumée dans le tableau **10**, page 114 ainsi que dans les schémas **9** et **10** page 115.

<sup>3</sup> Des clichés scanographiques (1995, 1999 et 2001) de madame L. sont présentés en annexes pages 120 et 121.

Un traitement par CORTANCYL était débuté à la posologie de 50 mg/j pendant 6 semaines, avec réduction progressive à 20 mg/j sur 1 an. Madame L. arrêta définitivement l'intoxication tabagique.

Parallèlement, la patiente débuta dès 1992, un "réentraînement à l'effort", sous contrôle médical, ayant pour but l'amélioration des performances physiques par le maintien de la fonction musculaire et ventilatoire. Madame L. effectuait régulièrement, à raison de 3 fois par semaine, des séances de 45 minutes<sup>1</sup> d'exercice sur cycloergomètre et ceci durant toute la durée de sa prise en charge. Les valeurs de l'effort de base et du pic<sup>2</sup> supportées par la patiente au début de la prise en charge étaient respectivement de 40 et 120 Watts et s'établiraient au maximum en 1995 à 60 Watts pour la base et 140 Watts pour les pics avec une fréquence cardiaque moyenne en fin d'exercice de 145 bpm (battements par minutes) sous oxygénothérapie à 50% d'O<sub>2</sub>.

Au premier semestre 1993, l'absence d'évolution clinique satisfaisante malgré la corticothérapie amenèrent à la reprise du bilan dans un but évolutif et comparatif, en service de pneumologie du CHU de NANCY.

L'aspect retrouvé à la radiographie pulmonaire était superposable à celui de 1991. La tomodensitométrie réalisée en coupe mince mettait en évidence de multiples images kystiques disséminées dans l'ensemble des poumons, évoquant, vu le sexe et l'âge, une lymphangioliomyomatose.

Le bilan fonctionnel retrouvait le syndrome obstructif majoré avec une VEMS à 1,76 litres soit 64 % de la valeur théorique avec un rapport de Tiffeneau à 58 %, le transfert du CO (T<sub>CO</sub>) était abaissé à 40 % de la théorique. Il n'y avait pas de syndrome restrictif.

---

<sup>1</sup> Les séances d'exercices seront stéréotypées, basées sur la méthode SWEET (Scan Wave Endurance Exercise Training). C'est-à-dire un exercice dit "en créneau" de 45 minutes, obtenu sous oxygénothérapie (la SaO<sub>2</sub> devant rester supérieure à 94%). Se succèdent 9 cycles, alternant un effort de base de 4 minutes et un effort maximal (ou pic) durant 1 minute.

Durant l'épreuve, sont mesurés le débit d'oxygène nécessaire pour maintenir une SaO<sub>2</sub> supérieure à 94%, les fréquences cardiaques à la fin de chaque cycle ainsi que la fatigabilité subjective de la patiente. Ces éléments reflèteront, lors du suivi, l'évolution de la maladie.

<sup>2</sup> L'évolution du réentraînement à l'effort est résumée dans le tableau 10, page 114 ainsi que dans le schéma 11 page 115.

La gazométrie artérielle montrait une aggravation de l'hypoxémie à 64 mmHg, une discrète hypocapnie à 34 mmHg. Il n'était pas noté de baisse significative de la SaO<sub>2</sub> à la marche lors du test d'effort.

La relecture des lames de 1991 était pratiquée et concluait à des « *lésions histologiques [...] compatibles avec un lymphangiomyome* ».

Dans ces conditions, le **diagnostic de lymphangioliomyomatose** était définitivement retenu en juillet 1993.

Le bilan d'extension était poursuivi par échographie et tomodensitométrie abdomino-pelviennes. Des adénopathies lombo-aortiques et iliaques étaient retrouvés, mais pas d'angiomyolipomes ou de léiomyome utérin. Il existait également des kystes ovariens bilatéraux aspécifiques et une tumeur bénigne du sein droit sans rapport avec la LAM.

Il s'agissait donc d'une **lymphangioliomyomatose sporadique pulmonaire** avec manifestations lymphatiques extra-pulmonaires à type d'adénopathies rétropéritonéales mais sans atteinte viscérale notamment abdomino-pelvienne.

Après concertation avec les confrères gynécologues, un traitement progestatif continu était instauré par **acétate de médroxyprogestérone (DÉPO-PRODASONE<sup>®</sup>)** à raison d'une injection de 500 mg par voie intra-musculaire toute les quatre semaines. Concomitamment, la corticothérapie instaurée deux ans auparavant et n'ayant pas permis d'amélioration clinique, était progressivement arrêtée.

Le traitement est bien supporté hormis l'apparition d'une aménorrhée depuis août 1993. La patiente éprouvait des douleurs abdomino-pelviennes atypiques à type de "pesanteurs" expliqués par un utérus légèrement augmenté de volume sans masse décelable.

Elle se plaignait également d'engourdissements douloureux et d'œdèmes des doigts des 2 mains, itératifs, qui surviennaient en décubitus dorsal et disparaissaient au lever. Une phlébographie bilatérale sous-clavière et cave supérieure s'était avérée normale, éliminant un phénomène compressif. Les troubles mentionnés étaient finalement rattachés à un phénomène mécanique, à type de dérangement intervertébral mineur cervical bas.

En février 1994, madame L. présentait un état clinique stable avec une dyspnée de stade III et une asthénie. La corticothérapie était alors définitivement abandonnée.

Les valeurs spiromographiques, pléthysmographiques et du transfert du CO étaient stables mais on notait une amélioration gazométrique avec un PaO<sub>2</sub> en air ambiant passant de 64 mmHg à 72 mmHg.

L'examen scanographique ne montra aucune évolution des lésions parenchymateuses pulmonaire, par contre, il confirma la dilatation des voies lymphatiques caractéristique de l'affection, notamment une zone hypodense du médiastin moyen, en sablier, évoquant une malformation lymphatique. Le scanner abdominal mettait en évidence des masses ganglionnaires rétropéritonéales gauches (de 3 cm environ) à la face antérieure du psoas gauche et pelviennes gauches correspondant à des adénopathies<sup>1</sup>.

Au cours des années suivantes, la patiente était revue régulièrement pour réévaluations cliniques et paracliniques. La dyspnée restait stable, de stade III, avec aggravations transitoires (stade IV) sans réelle "poussée" évolutive. Il n'y avait pas de toux ou d'expectoration mais le murmure vésiculaire tendait à diminuer à l'auscultation pulmonaire. On notait la survenue d'épisodes infectieux banals et aspécifiques n'influençant pas le cours de la maladie.

Les épreuves fonctionnelles objectivaient une aggravation de l'obstruction avec diminution progressive et lente du VEMS et du coefficient de Tiffeneau ainsi qu'une dégradation des paramètres gazométriques. Cette surveillance confirmait donc l'évolution habituelle vers une **insuffisance respiratoire chronique obstructive**. L'hypoxémie en air ambiant s'accroissait. La saturation en O<sub>2</sub> restait constamment inférieure à 90 % lors de l'oxymétrie nocturne, et on note sa baisse sensible à l'effort. Il ressortait des tests d'effort une diminution des capacités physiques.

En mars 1997, l'échographie cardiaque bidimensionnelle montrait une hypertrophie ventriculaire droite minime signant un début de retentissement de sa pathologie au niveau cardiaque (ceci étant du à l'atteinte artérielle pulmonaire).

Le recours à une oxygénothérapie de longue durée s'imposait en juin 1998 (à raison de 18 heures sur 24 ; 1 litre/min au repos et 3 litres/min à l'effort).

---

<sup>1</sup> Les images scanographiques sont présentées en annexe (image 7, page 122).

Sur le plan professionnel, la poursuite de l'activité initiale n'étant pas possible madame 1 ; avait bénéficié d'un reclassement, et travaillait désormais au CNED (centre national d'enseignement à distance).

L'évolution clinique se faisait alors vers l'aggravation de l'insuffisance respiratoire. Au vu des données de la littérature, une greffe pulmonaire était prévisible à moyen terme. Un bilan complet était donc réalisé à partir de mars 1999 en vue de la transplantation.

Les résultats radiographiques sont inchangés, il n'y avait pas de localisation extrapulmonaire viscérale. Le scanner abdomino-pelvien montrait la stabilité en nombre et en taille des adénopathies rétropéritonéales gauches.

La scintigraphie pulmonaire objectivait une hétérogénéité bilatérale diffuse avec répartition symétrique normale de la ventilation (v) et de la perfusion (p) entre les champs pulmonaire droits (v: 54 % ; p: 51 %) et gauches (v: 46 % ; p: 49 %). Cet examen était réalisé dans l'optique d'une décision de transplantation mono-pulmonaire (choix du côté) et n'a pas d'intérêt dans le diagnostic et le suivi de la LAM.

L'EFR retrouvait une majoration du syndrome obstructif avec une capacité vitale à 2,61 litres (83 %), un VEMS à 1,44 litres (54 %) et un rapport de Tiffeneau à 55 %. Il existait un début de distension thoracique : la CPT étant mesurée à 5,63 litres (115 % de la théorique) avec un volume résiduel à 3,08 litres (188 %). Les résistances des voies aériennes étaient augmentées à 219 % de la théorique et le coefficient de transfert du CO était effondré à 31 %.

La gazométrie artérielle en air ambiant montrait une hypoxémie<sup>1</sup> partiellement corrigée sous 1,5 litres/min d'oxygène 24h/24.

L'épreuve d'effort s'avérait sous-maximale suggérant une altération sévère de la condition physique avec hypoxémie d'exercice majeure. L'oxygénothérapie était portée à 3 litres/min lors des efforts. Le réentraînement à l'effort s'était alors poursuivi mais traduisait une fatigabilité plus importante avec altération des fonctions musculaires et ventilatoire (base : 50 Watts, pic : 100 Watts sous 100% d'O<sub>2</sub> avec une fréquence cardiaque en fin d'exercice à 100 bpm).

---

<sup>1</sup> L'évolution des valeurs des examens spirométriques et gazométriques est résumée dans le tableau 10, page 114 ainsi que dans les schémas 9 et 10 page 115.

Le bilan cardiovasculaire incluant une échocardiographie, une coronarographie et un cathétérisme cardiaque droit permettait d'éliminer une dysfonction ventriculaire gauche, une coronaropathie, une artériopathie et une hypertension artérielle pulmonaire secondaire grave.

Le bilan métabolique était sans particularité ainsi que le reste de l'examen physique.

Sur le plan psychique, madame L. présentait depuis 1997 un état dépressif léger lié à des soucis conjugaux retentissant de plus en plus sur sa condition physique.

Sur le plan thérapeutique, outre l'oxygénothérapie, le traitement par injection mensuelle intra-musculaire de 500 mg de DÉPO-PRODASONE® était poursuivi, les vaccins anti-pneumococcique et anti-grippal étaient effectués.

Au terme du bilan pré-greffe, aucune contre-indication à la transplantation pulmonaire n'était retenue. Madame L., motivée, volontaire en acceptait le principe et fut inscrite sur une liste de greffe pulmonaire en juillet 1999.

L'évolution jusqu'en 2002 était marquée par une majoration progressive de la dyspnée au repos (stade IV) et à l'effort entraînant des conduites d'inhibition et la nécessité d'augmenter le débit de l'oxygénothérapie à 6 litres par minute lors des efforts intenses. L'asthénie devint permanente. Le syndrome obstructif se majorait avec un VEMS à 1,2 litres (45% de la valeur théorique) et un Tiffeneau à 54%. Les clichés scanographiques faisaient état d'une accentuation de la destruction kystique dans les deux champs pulmonaires.

Madame L. est greffée le 19 juillet 2002. Il s'agit d'une transplantation mono-pulmonaire gauche. L'intervention s'est déroulée sans complications ainsi que les suites opératoires immédiates.

On note, depuis lors, quelques épisodes de rejets aigus parfaitement contrôlés mais surtout le développement d'un chylothorax. Cette complication a débutée un mois après l'intervention, l'épanchement est bilatéral s'est avéré réfractaire aux thérapeutiques classiques (drainage simple, régime hygiéno-diététique privilégiant les triglycérides à chaîne moyenne). Une ligature chirurgicale du canal thoracique a donc été effectuée en Novembre 2002.

Le confort de vie de la patiente s'est actuellement nettement amélioré, elle ne nécessite plus d'oxygénothérapie et peut mener une vie normale. La dyspnée est moindre avec une capacité d'effort accrue.

### **III.C. Discussion**

Cette observation est typique d'un cas de lymphangioléiomyomatose pulmonaire. On y note de nombreux éléments qui sont conformes aux données de la littérature.

Sur le plan épidémiologique, madame L. a 36 ans quand elle présente les premiers symptômes de la maladie, ce qui est voisin de l'âge moyen de découverte de la maladie estimé à 34 ans. Le diagnostic définitif de lymphangioléiomyomatose est retenu en juillet 1993 alors que la dyspnée évoluait depuis le début de l'année 1990. Le retard au diagnostic est donc d'environ 2 ans  $\frac{1}{2}$  soit 30 mois, or il est en moyenne de 44 mois dans la littérature suggérant, dans notre exemple, un diagnostic relativement précoce. La transplantation est effectuée en juillet 2002 soit 9 ans après le diagnostic et 12 ans après les premiers symptômes, à rapprocher des chiffres moyens de respectivement 11 et 16 ans (cf tableau 1).

Cliniquement, il s'agit d'une **lymphangioléiomyomatose pulmonaire sporadique** avec manifestations lymphatiques extra-pulmonaires caractérisées par des adénopathies rétropéritonéales mais sans atteinte viscérale en particulier abdomino-pelvienne. Il faut souligner que les angiomyolipomes rénaux, par exemple, ne sont mis en évidence que dans 32 % des cas au moment du diagnostic mais peuvent apparaître secondairement. Dans notre exemple, la surveillance sur une période de 8 ans (1994-2002) montre la stabilité tant en taille qu'en nombre des adénopathies rétropéritonéales. Ces dernières sont, en outre, les plus fréquentes des manifestations lymphatiques extra-pulmonaires de la LAM.

L'ensemble des données paracliniques est conforme aux descriptions classiques. La radiographie pulmonaire est maintenant souvent normale au temps du diagnostic en raison de la découverte plus précoce. Par ailleurs, la prédominance basale des lésions radiographiques est un artéfact, il s'agit en fait de "l'effet volume" c'est-à-dire d'une sommation des lésions à un endroit où l'épaisseur du parenchyme pulmonaire est plus importante<sup>1</sup>. La tomographie thoracique ultérieure ne confirmera pas, effectivement, cette distribution

---

<sup>1</sup> Se référer au chapitre "La radiographie thoracique conventionnelle", page 48

préférentielle. L'aspect scanographique montre une prépondérance nette des images de destruction kystique sur les formations micro-nodulaires (aspect "en verre dépoli").

Une biopsie pulmonaire est demandée d'emblée en 1991 avant la réalisation d'une tomodynamométrie en coupe mince. Ceci reste inhabituel dans les cas de la littérature.

La myomatose, l'absence de signe inflammatoire lors de l'histologie aurait pu faire évoquer le diagnostic de lymphangioléiomyomatose mais en 1991, cette affection, extrêmement rare est encore peu connue. L'immunomarquage à l'anticorps monoclonal anti-HMB-45 n'était pas connu à l'époque. La technique n'ayant été décrite dans la lymphangioléiomyomatose qu'en 1993 (par Bonetti [27]).

Sur le plan fonctionnel respiratoire, la réduction de la capacité de transfert alvéolo-capillaire du CO ( $T_{CO}$ ) est très abaissée chez madame L., en rapport avec l'importance des lésions observées sur les clichés scanographiques. Le syndrome obstructif est pur et c'est le principal responsable de la limitation à l'effort. L'absence de syndrome restrictif n'est pas la situation la plus fréquente mais il faut rattacher cette observation au fait que la patiente n'a jamais présenté de chylo- ou pneumothorax et par conséquent n'a pas bénéficié de pleurodèses.

La phlébographie, réalisée au cours du bilan des troubles fonctionnels des membres supérieurs, n'est certes pas nécessaire dans la lymphangioléiomyomatose mais elle peut s'expliquer par la description de Roujeau [4] en 1950 d'un œdème du membre supérieur gauche chez le premier cas de lymphangioléiomyomatose décrite. Il résultait, d'après les données de l'autopsie, d'une thrombophlébite sous clavière gauche au lieu d'abouchement du canal thoracique qui était dilaté et aurait favorisé une stase veineuse. Un phénomène compressif de ce type devait être écarté.

Le traitement progestatif continu instauré (acétate de médroxyprogestérone) s'aligne sur les thérapeutiques décrites alors dans la littérature anglo-saxonne. La mise en route du traitement au temps du diagnostic (juillet 1993) est en outre en accord avec les recommandations relevées dans la littérature. La corticothérapie, réputée inefficace dans la lymphangioléiomyomatose, était donc progressivement stoppée.

L'évolution de la lymphangioléiomyomatose chez madame L. s'apparente aux cas de Taylor [19], à savoir une évolutivité lente sans poussées nettes.

L'absence de complications pleurales au cours du suivi est inhabituelle. Avec un recul de 9 ans, la patiente n'a présenté aucun épisode de pneumothorax ou de chylothorax qui sont pourtant retrouvés actuellement dans, respectivement, 80 % et 30 % des cas décrits. Il en est de même en ce qui concerne les épanchements chyleux péritonéaux.

Il reste difficile de savoir quelle est, sur ce point, l'influence de l'instauration relativement précoce du traitement par acétate de médroxyprogestérone, 30 mois après les prémices de la maladie. Nous avons cependant vu au cours de ce travail que la progestérone pourrait favoriser la diminution au niveau thoracique de l'engorgement des canaux lymphatiques.

L'évolution du VEMS et de la  $T_{CO}$ , dans le cas de madame L. est lentement péjorative. Néanmoins on observe (cf tableau 10 et schéma 9), un an après l'instauration du traitement hormonal (1994), une amélioration des VEMS et du Tiffeneau, la CV restant inchangée. L'amélioration du  $DEM_{50}$  est plus nette (de 0.83 l/sec à 1.06 l/sec). Cet effet est vraisemblablement lié à la relaxation des fibres musculaires des voies aériennes, induite par les progestatifs. Le  $T_{CO}$  n'est pas amélioré.

Johnson [67] retrouve ainsi un ralentissement de l'aggravation de la maladie reflétée par de meilleures valeurs du VEMS dans un groupe de patientes traitées par progestérone par rapport à un groupe témoin n'en ayant pas bénéficié.

La lente évolutivité de la lymphangioléiomyomatose ainsi que l'absence d'exacerbation aiguë chez madame L. sont donc vraisemblablement liées au traitement entrepris et à sa précocité.

Il existe également un autre facteur allant dans le sens d'un moindre évolutivité ; c'est l'absence de réversibilité du syndrome obstructif aux bronchodilatateurs lors du suivi. En effet si Taveira-DaSilva retrouve seulement 23 % de patientes atteintes de LAM répondant positivement aux  $\beta_2$ -mimétiques, il fait de cette réversibilité un indicateur péjoratif de la sévérité de l'atteinte obstructive car elle est non seulement associée à un VEMS bas mais également à une détérioration rapide de ce dernier [31].

Sur le plan thérapeutique il faut en outre noter un élément particulier, original dans la prise en charge de madame L. ; il s'agit du **réentraînement à l'effort**. Lors de notre revue de

la littérature, nous n'avons pas retrouvé mention de l'apport de cette prise en charge au cours de la lymphangioliomyomatose.

La patiente était professeur d'éducation physique. Elle avait donc un potentiel musculaire de base élevé mais surtout le désir de conserver au maximum ses capacités à l'effort malgré une pathologie progressivement dyspnéisante. L'entraînement musculaire personnalisé ou "**réentraînement à l'effort**" a été entrepris très précocement, en 1992, avant même le diagnostic de LAM établi. Du fait de sa volonté et de son assiduité (3 séances par semaine de 1993 à 2002), cette prise en charge a permis à madame L. d'améliorer puis de maintenir une condition physique relativement satisfaisante malgré l'évolution de sa maladie. Elle a ainsi pu garder une autonomie complète jusqu'en 2001.

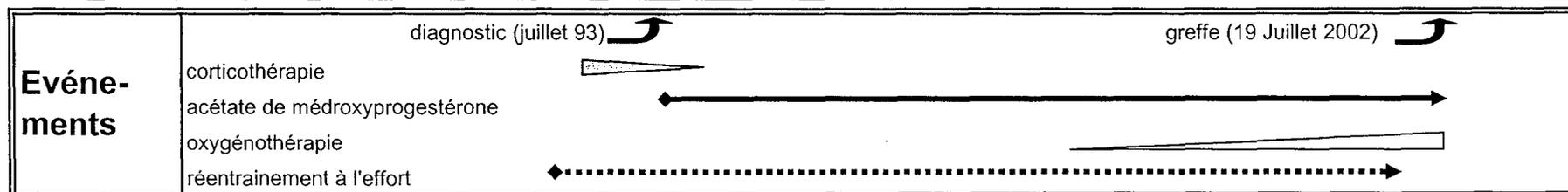
L'observation de madame L. met ainsi en évidence l'intérêt majeur du maintien des capacités physiques dans la lymphangioliomyomatose en particulier et probablement dans le cas plus général de maladies progressivement dyspnéisantes. Le retentissement fonctionnel de l'insuffisance respiratoire chronique a été amoindri. L'évolution lente de la LAM dans notre observation est due non seulement au traitement hormonal précoce mais aussi au réentraînement à l'effort personnalisé, constant et régulier. Celui-ci doit être un élément fondamental du schéma thérapeutique.

La transplantation pulmonaire est habituelle en fin d'évolution naturelle de la lymphangioliomyomatose. Elle survient dans ce cas 11 ans après le début des premiers signes. Malgré un recul post-opératoire limité, on notera (cf tableau **10**), un VEMS augmenté en post-greffe et l'absence d'hypoxémie artérielle en air ambiant, le poumon greffé assurant l'oxygénation sanguine. L'amélioration de la qualité de vie de la patiente est notable.

Le suivi post-opératoire est cependant trop limité pour tirer des conclusions définitives. Il sera intéressant de suivre l'évolution de la fonction respiratoire, de la capacité d'effort et surtout de l'amélioration objective et subjective du confort de vie.

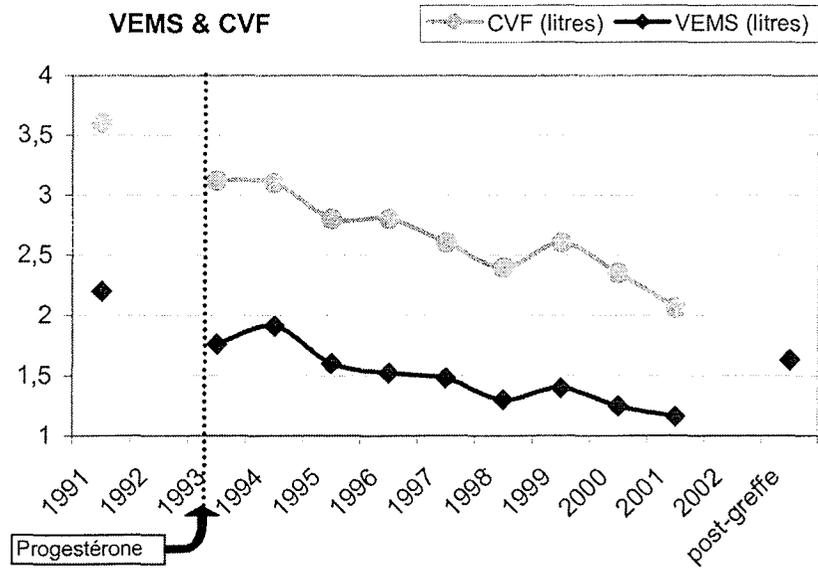
**Tableau 10 :** Suivi des paramètres des explorations fonctionnelles respiratoires, de la gazométrie artérielle et des paramètres du réentraînement à l'effort, chez madame L.

|  |                |           | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000   | 2001 | 2002 | 9/2002<br>post-greffe |
|--|----------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|------|------|-----------------------|
|  | Poids          | kg        | 49   |      | 53   |      | 56   |      | 56   | 57   | 56   |        | 59   | 59   |                       |
| <b>E.F.R.</b>                              | CVF            | litre     | 3,6  |      | 3,12 | 3,1  | 2,8  | 2,8  | 2,6  | 2,4  | 2,6  | 2,35   | 2,06 |      |                       |
|  | VEMS           | litre     | 2,2  |      | 1,76 | 1,91 | 1,6  | 1,52 | 1,48 | 1,3  | 1,4  | 1,25   | 1,16 |      | 1,63                  |
|  | VEMS/CV        | %         | 62   |      | 56   | 62   | 55   | 54   |      | 53   | 55   | 54     | 56   |      |                       |
|  | DEM50          | litre/sec |      |      | 0,83 | 1,06 | 0,9  | 0,77 |      | 0,66 | 0,8  | 0,61   | 0,7  |      |                       |
|  | VR             | litre     | 2,71 |      | 2,17 | 2,46 | 3,1  |      | 2,88 | 3,1  | 3,1  |        | 3,66 |      |                       |
|  | CPT            | litre     | 6,3  |      | 5,03 | 5,16 | 5,8  |      | 5,46 | 5,6  | 5,6  |        | 6,17 |      |                       |
|  | TCO            | % vt      |      |      | 39   | 38   | 37   |      | 33   | 33   | 31   |        | 25   |      |                       |
| <b>G.D.S.<br/>(21 %)</b>                   | pH             |           | 7,4  | 7,43 | 7,46 | 7,45 |      | 7,44 | 7,45 | 7,46 | 7,43 | 7,41 * | 7,42 | 7,44 | 7,45                  |
|  | PaCO2          | mmHg      | 34,4 | 36   | 26   | 29   |      | 30   | 30   | 30   | 32   | 31 *   | 35   | 47   | 31                    |
|  | PaO2           | mmHg      | 70,9 | 68,6 | 66   | 60   |      | 60   | 64   | 56   | 55   | 78 *   | 57   | 33   | 74                    |
|  | SaO2           | %         | 94,3 | 93,6 | 94   | 90   | 93   | 89   | 92,5 | 89   | 88   | 93 *   | 90   | 86   | 98                    |
| <b>Réentraî-<br/>nement<br/>à l'effort</b> | Base           | Watt      |      | 40   |      | 60   | 60   | 60   | 50   | 50   | 50   | 50     | 50   |      |                       |
|  | Pic            | Watt      |      | 120  |      | 140  | 140  | 130  | 130  | 110  | 100  | 100    | 100  |      |                       |
|  | Fq Cardiaque   | bpm       |      | 160  |      |      | 145  | 135  | 131  | 120  | 115  | 113    | 100  |      |                       |
|  | O <sub>2</sub> | %         |      |      |      |      | 50   | 50   | 80   | 100  | 100  | 100    | 100  |      |                       |

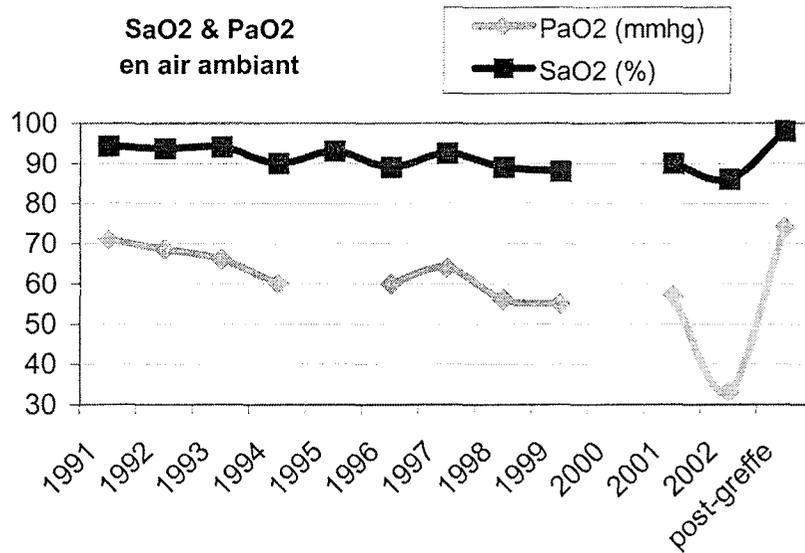


\* : valeurs gazométriques en 2000, sous oxygénothérapie à 1,5 litres par minute au repos

**Schéma 9 :** Madame L. ;  
Suivi évolutif des  
paramètres spirométriques.

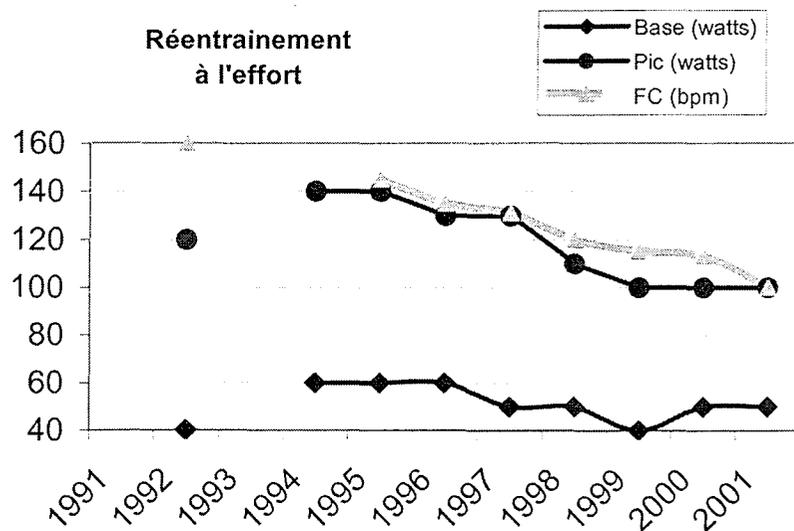


**Schéma 10 :** Madame L. ;  
Suivi évolutif des  
paramètres gazométriques.



**Schéma 11 :** Madame L. ;  
Suivi évolutif du  
réentraînement à l'effort.

FC = fréquence cardiaque  
en fin d'exercice.



## IV. Conclusion

La lymphangioliomyomatose est une maladie rare, qualifiée “d’orpheline”, atteignant la femme en âge de procréer. Elle se situe aux charnières de plusieurs disciplines :

- la pneumologie ; par l’expression clinique et sa prise en charge.
- la gynécologie endocrinologique ; par son terrain de survenue, certains de ses mécanismes physiopathologiques et certains de ses moyens thérapeutiques.
- La génétique ; des mutations génétiques semblent à l’origine de cette maladie.

Elle réalise un tableau de maladie dyspnéisante lié à un trouble ventilatoire principalement obstructif. L’évolution naturelle se fait vers l’insuffisance respiratoire chronique terminale avec une cinétique variable : du déclin rapide en quelques années avec des poussées évolutives à une dégradation plus lente et plus régulière.

Outre l’expression pulmonaire, des lésions viscérales à type d’angiomyolipomes rénaux ou de léiomyomes utérins sont fréquentes. Les pneumothorax compliquent l’évolution ainsi que des épanchement chyleux des séreuses.

La tomодensitométrie thoracique haute résolution est l’examen complémentaire, indispensable, non invasif, le plus contributif. Il met en évidence des images kystiques multiples réparties bilatéralement dans tout le poumon.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent, un syndrome obstructif, voire mixte et une diminution du transfert du monoxyde de carbone.

Le diagnostic doit être confirmé par une analyse histologique d’une biopsie pulmonaire préférentiellement réalisée par thoracoscopie vidéo-assistée. La rentabilité du prélèvement est augmentée par un immunomarquage à l’anticorps monoclonal HMB-45.

Le traitement de cette affection reste peu codifié, l’utilisation des traitements anti-œstrogéniques avec en particulier la médroxyprogestérone est de règle sans que leur efficacité ait été scientifiquement démontrée. Ils doivent être instauré le plus précocement possible, au mieux au moment du diagnostic. Comme le montre, l’observation que nous avons rapportée, le maintien de la condition physique, des capacités musculaires, cardiaques et

ventilatoires, par un réentraînement à l'effort, entrepris le plus tôt possible, semble un facteur limitant important de l'évolutivité de la maladie.

Nos connaissances sur la lymphangioliomyomatose restent donc relativement anecdotiques provenant, jusqu'à l'élaboration récente de registres nationaux, de cas isolés et de rares séries de la littérature.

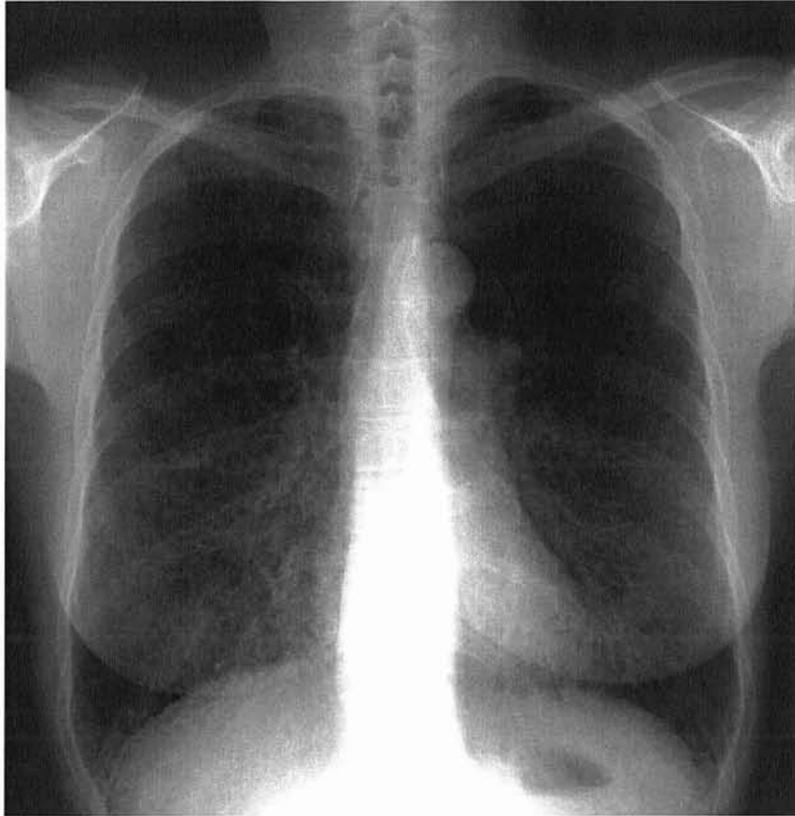
La pathogénie fait l'objet de nombreuses hypothèses et études qui demandent encore à être validées. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée des différentes voies explorées. Les progrès dans la recherche biomoléculaire, dans la biologie cellulaire et en génétique permettront certainement une meilleure compréhension de cette affection. L'élaboration de modèles cellulaires in vitro représente tous particulièrement un grand espoir.

Des groupes d'études nationaux, dont notamment le GERM"O"P en France, et des associations de patientes se créent dans les principaux pays. Ils sont une aide pour les patientes souvent isolées mais aussi pour les médecins qui sont incités à inscrire les patientes dans les registres.

## **V. Annexes**

### ***V.A. Images radiologiques***

**Image 1 :** Radiographie de Madame L. CHU Nancy ; 1993

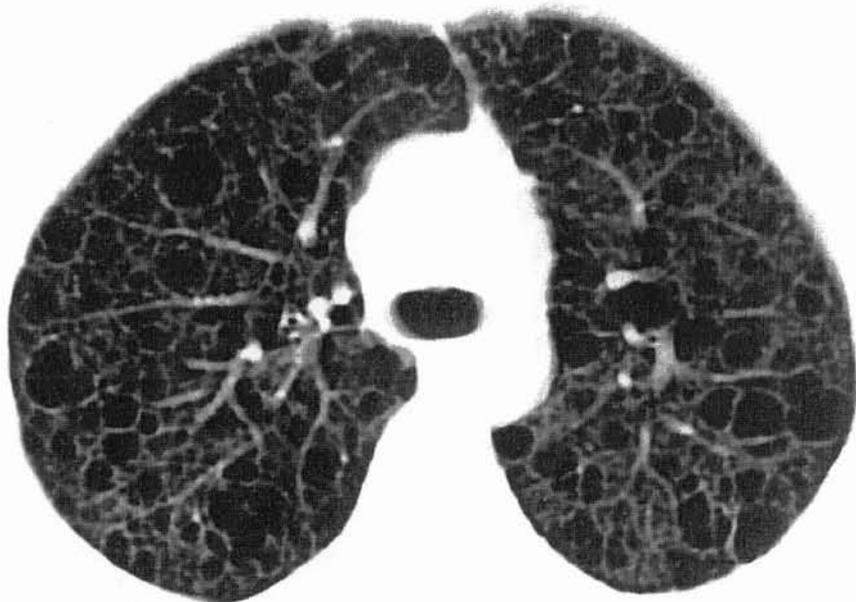


**Image 2 :** Radiographie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1999.

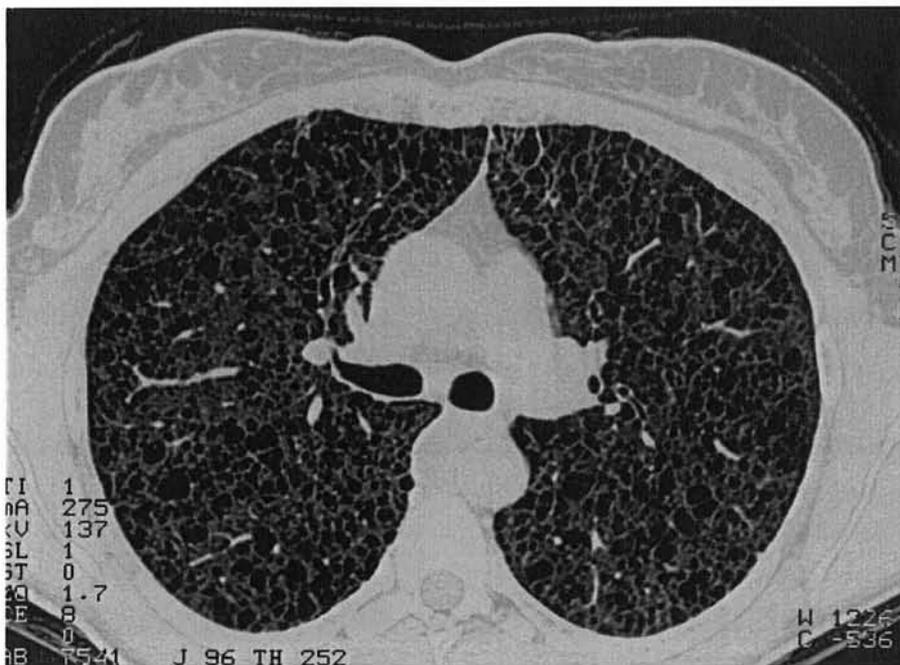


**Image 3 :** Lymphangioliomyomatose : atteinte parenchymateuse avec multiples kystes à paroi propre.

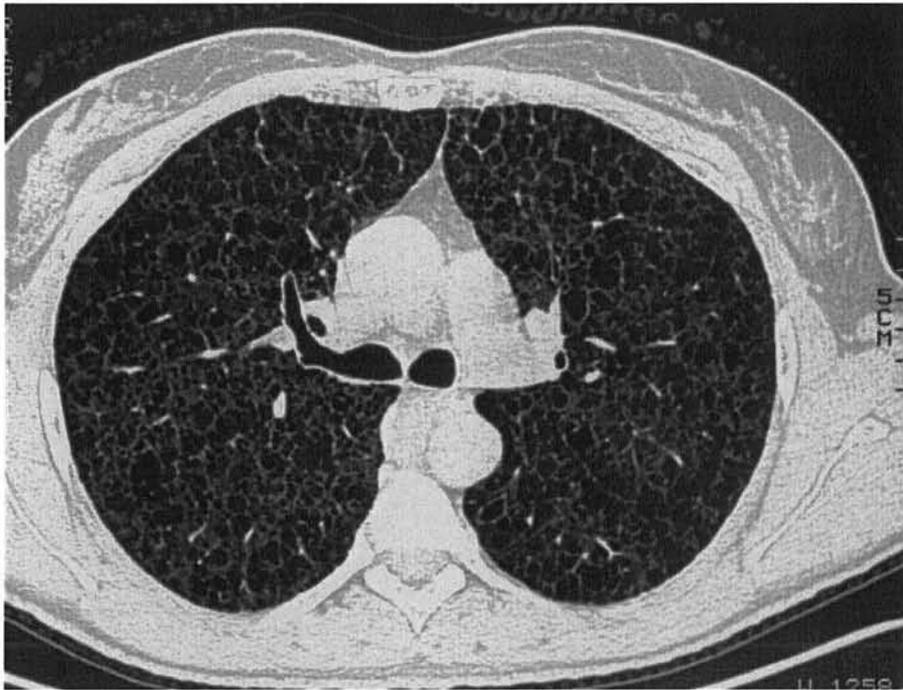
*EMC, 1998, [81].*



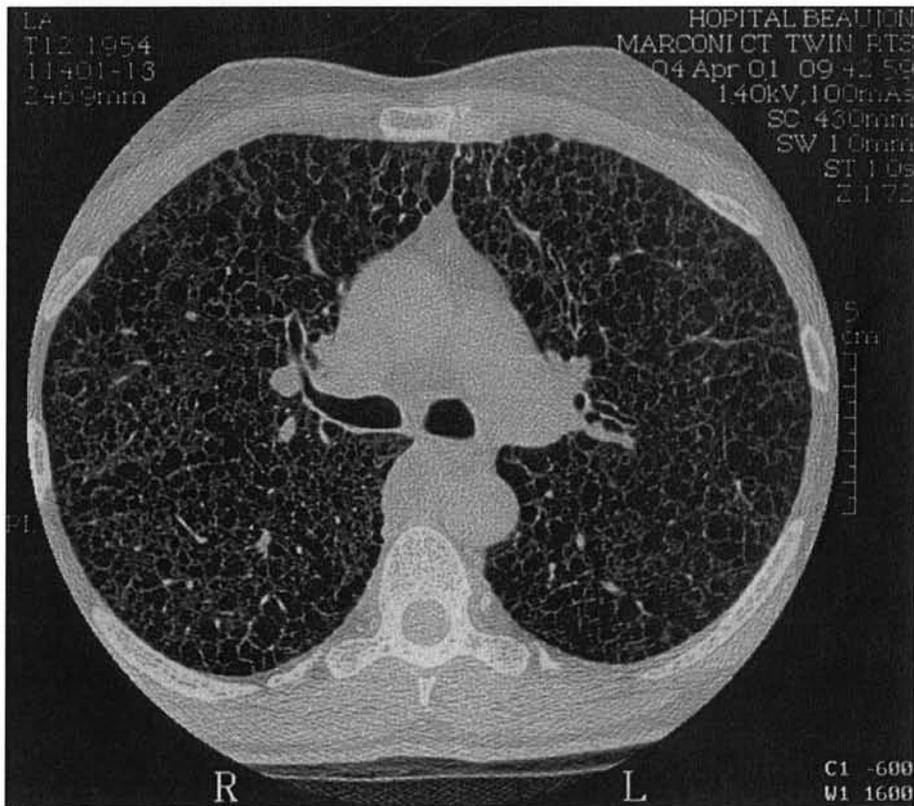
**Image 4 :** Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1995.



**Image 5 :** Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Nancy, 1999.

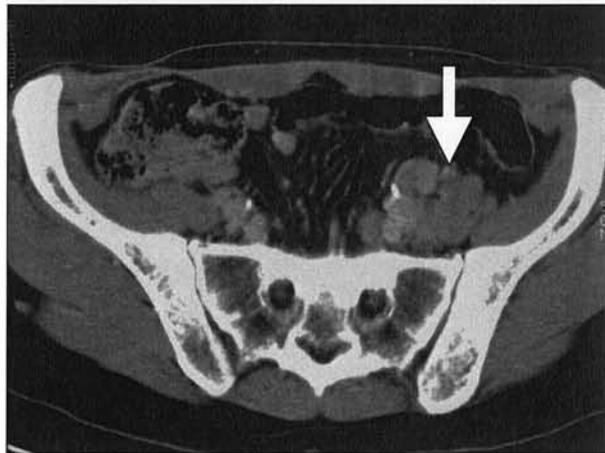
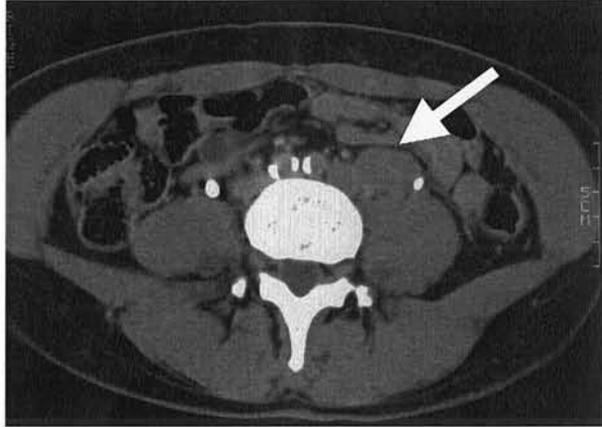


**Image 6 :** Tomodensitométrie thoracique de Madame L., CHU Beaujon, 2001.



**Image 7 :** Tomodensitométries abdomino pelviennes de Madame L. : CHU Nancy, 1999.

Masses ganglionnaires rétropéritonéales gauches (de 3 cm environ) à la face antérieure du psoas gauche et pelviennes gauches correspondant à des adénopathies.



## ***V.B. Les principales associations***

### V.B.1. Le GERM"O"P en France

#### **Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires**

Il tient en France le registre des maladies pulmonaires "orphelines" dont la lymphangioliomyomatose

##### Adresses Postales

Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel  
28, Avenue Doyen Lépine  
69500 BRON

-

B.P. Lyon-Montchat  
69394 LYON Cedex 03

-

Université Claude-Bernard  
69394 LYON

##### Téléphones

Tél : 04 72 35 70 74 - Fax : 04 72 35 76 53

##### Web

<http://germop.univ-lyon1.fr/>

### V.B.2. La "LAM Foundation" aux Etats Unis d'Amérique

##### Adresse Postale

The LAM Foundation  
Sue Byrnes, Director  
10105 Beacon Hills Drive,  
Cincinnati, Ohio 45241

##### Téléphones

Tel: 513-777-6889 Fax: 513-777-4109

##### Web

<http://lam.uc.edu/>  
[lam@one.net](mailto:lam@one.net)

Le registre des maladies rares dont fait partie la lymphangioliomyomatose  
est tenu par le

**National Organization for rare disorders (NORD)**

*Web*

<http://www.rarediseases.org/>

V.B.3. La "UK LAM Trust" au Royaume-Uni

*Adresse Postale*

139 Breck Hill Road  
Mapperley  
Nottingham  
NG3 5JP

*Téléphone*

44 (0)115 924 5052

*Web*

<http://www.lamtrust.co.uk/>  
[jan.johnson@nottingham.ac.uk](mailto:jan.johnson@nottingham.ac.uk)

## V.C. Liste des abréviations

|                       |   |   |
|-----------------------|---|---|
| <b>LAM</b>            | = | <i>lymphangioliomyomatose</i>   |
| <b>STB</b>            | = | <i>sclérose tubéreuse de Bourneville</i>  |
| <b>S-LAM</b>          | = | <i>lymphangioliomyomatose sporadique (c'est-à-dire en dehors d'une STB)</i>     |
| <b>STB-LAM</b>        | = | <i>lymphangioliomyomatose au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville</i>  |
| <b>LHS</b>            | = | <i>Lymphangioliomyomatosis Histologic Score (cf page35)</i>                     |
| <b>MO</b>             | = | <i>Microscopie optique</i>  |
| <b>ME</b>             | = | <i>Microscopie électronique</i>   |
| <b>GDS</b>            | = | <i>Gazométrie artérielle (Gaz du sang)</i>                                      |
| <b>EFR</b>            | = | <i>exploration fonctionnelle respiratoire</i>                                   |
| <b>CPT</b>            | = | <i>capacité pulmonaire totale</i>   |
| <b>VR</b>             | = | <i>volume résiduel</i>  |
| <b>CV (F)</b>         | = | <i>capacité vitale (fonctionnelle)</i>  |
| <b>VR</b>             | = | <i>volume résiduel</i>  |
| <b>VEMS</b>           | = | <i>volume expiratoire maximal expiré en 1 seconde</i>                           |
| <b>T<sub>co</sub></b> | = | <i>capacité de transfert alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone</i>          |
| <b>RAW sup</b>        | = | <i>Résistance des voies aériennes supérieures</i>                               |
| <b>vp ou vt</b>       | = | <i>valeur prédictive ou valeur théorique</i>                                    |
| <b>bpm</b>            | = | <i>Battements par minutes (fréquence cardiaque)</i>                             |
| <b>GERM"O"P</b>       | = | <i>Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires</i> |

## VI. Bibliographie

- 1 Von Stössel E.**  
Über muskuläre Cirrhose der Lunge.  
Beitr Klin Tuberk. 1937; 90:432-42, German.
- 2 Marsac J, Blanchon F, Basset F, Bart-Emery MC, Brocard H.**  
La lymphangiomyomatose. I : Etude clinique, radiologique et fonctionnelle  
Rev Mal Resp. 1978; 6:573-88.
- 3 Bonetti F, Chiodora PL.**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis : where is the border?  
Eur Respir J. 1996; 9:399-401.
- 4 Roujeau J, Delarue J, Depierre R.**  
Lymphangiectasie pulmonaire diffuse, pneumonie chyleuse et chylothorax, après thrombose puerpérale de la veine sous-clavière gauche.  
J Fr Med Chir Thor. 1950; 5:488-503.
- 5 Enterline H T, Roberts B.**  
Lymphangiopericytoma : case report of previously undescribed tumor type.  
Cancer. 1955; 8:582-7.
- 6 Cornog J L, Enterline H T.**  
Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyloferous lymphatics, synonymous with lymphangiopericytoma.  
Cancer. 1966; 19:1909-30.
- 7 Urban T.**  
Lymphangioliomyomatose pulmonaire.  
Encycl Méd-Chir (Elsevier, Paris):Pneumologie. 1999; 6-039-K-40:4p.
- 8 Corrin B, Liebow A, Friedman PJ.**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis.  
Am J Pathol. 1975; 79:348-82.
- 9 Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF.**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients.  
Medicine (Baltimore). 1999; 78:321-37.
- 10 Urban T.**  
Epidémiologie clinique et moléculaire de la lymphangioliomyomatose et de l'atteinte pulmonaire de la sclérose tubéreuse.  
Rev Mal Resp. 2000; 17:597-603.

- 11 Johnson S.**  
Lymphangioliomyomatosis : clinical features, management and basic mechanisms.  
Thorax. 1999; 54:254-64.
- 12 Marie I, Cailleux N, Henry J, Janvresse A et al.**  
Lymphangioliomyomatose pulmonaire : une découverte fortuite. A propos d'une observation.  
Rev Méd Interne. 1999; 20:806-9.
- 13 McCormack F, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S et al.**  
Pulmonary cysts consistent with lymphangioliomyomatosis are common in women with tuberous sclerosis : genetic and radiographic analysis.  
Chest. 2002; 121(3 Suppl):61S.
- 14 Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, Tazelaar**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a Man.  
Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:749-52.
- 15 Hancock E, Osborne J.**  
Lymphangioliomyomatosis : a review of the literature.  
Respir Med. 2002; 96:1-6.
- 16 Hancock E, Tomkins S, Sampson J, Osborne J.**  
Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis.  
Respir Med. 2002; 96:7-13.
- 17 Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G et al.**  
Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis.  
AM J Respir Crit Care Med. 2001; 164:661-8.
- 18 O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR, Trulock EP.**  
Lymphangioliomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung  
Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:2033-6.
- 19 Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA.**  
Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients.  
N Engl J Med. 1990; 323:1254-60.
- 20 Kitaichi M, Izumi T.**  
Lymphangioliomyomatosis.  
Curr Opin Pulm Med. 1995; 1:417-24.
- 21 Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W.**  
Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis.  
N Engl J Med. 1996; 335:1275-80.

- 22 Thomas de Montpréville V, Dulmet E.**  
Progrès dans la connaissance des lésions tissulaires de la LAM.  
Méd Thérapeutique. 2001; 7:706-10
- 23 Marsac J, Basset F, Soler P, Blanchon F, Chretien J.**  
La lymphangiomyomatose. II : Anatomopathologie, pathogénie, traitement.  
Rev Mal Resp. 1978; 6:589-602.
- 24 Lacronique J, Urban T.**  
Aspects actuels de la lymphangioléiomyomatose.  
Rev Pneumol Clin. 1999; 55:263-69.
- 25 Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J et al.**  
Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis.  
Arch Pathol Lab Med. 2000; 124:267-75.
- 26 Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, Han SK, Im JG, Shim**  
Pulmonary lymphangiomyomatosis in Korea.  
Thorax. 1999; 54:618-21.
- 27 Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi**  
Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis.  
Am J Surg Pathol. 1993; 17:1092-102.
- 28 Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia J, Travis WD, Moss J et al.**  
Downregulation of oestrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study.  
Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:1002-9.
- 29 Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J.**  
Genetics and gene expression in lymphangiomyomatosis.  
Chest. 2002; 121(3 Suppl):56S-61S.
- 30 Fukuda Y, Kawamoto A, Yamamoto A et al.**  
Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis.  
Hum Pathol. 1997; 21:1252-61.
- 31 Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, Moss J.**  
Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1072-6.

- 32 Battaglione V, Piche M, Jourdan J, Mouroux J, Michiels JF, Isetta C, Hofman**  
La lymphangioliomyomatose pulmonaire. Etude immunohistochimique et ultrastructurale de deux observations.  
Arch Anat Cytol Pathol. 1998; 46:178-83.
- 33 Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J.**  
Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioliomyomatosis.  
Am J Respir Cell Mol Biol. 1999; 21:327-36.
- 34 Chan JK, Tsang WY, Pau MY, Tang MC, Pang SW, Fletcher CD.**  
Lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma : closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB-45-positive smooth muscle.  
Histopathology. 1993; 22:445-55.
- 35 Tanaka H, Imada A, Morikawa T, Shibusa T, Satoh M, Sekine K, Abe S.**  
Diagnosis of pulmonary lymphangioliomyomatosis by HMB45 in surgically treated spontaneous pneumothorax.  
Eur Respir J. 1995; 8:1879-82.
- 36 Sulica R, Teirstein A, Padilla ML.**  
Lung transplantation in interstitial lung disease.  
Curr Opin Pulm Med. 2001; 7:314-22.
- 37 Bacchi CE, Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Gown AM.**  
HMB-45 : a review.  
Appl Immunohistochem. 1996; 4:73-85.
- 38 Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ,**  
Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis.  
Chest. 1999; 115:1041-52.
- 39 Vang R, Kempson RL.**  
Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus : a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors.  
Am J Surg Pathol. 2002; 26:1-13.
- 40 Avila NA, Bechtle J, Dwyer AJ, Ferrans VJ, Moss J.**  
Lymphangioliomyomatosis : CT of diurnal variation of lymphangioliomyomas.  
Radiology. 2001; 221:415-21.
- 41 Lacronique J, Lazor R, Urban T, Cordier JF et le GERM"O"P.**  
Lymphangioliomyomatose.  
GERM"O"P; Références pratiques actuelles; <http://germop.univ-lyon1.fr>; 2002.

- 42 Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T.**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis : a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors.  
Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:527-33.
- 43 Ito M, Sugamura Y, Ikari H, Sekine I.**  
Angiomyolipoma of the lung.  
Arch Pathol Lab Med. 1998; 122:1023-5.
- 44 Kerr LA, Blute ML, Ryu JH, Swensen SJ, Malek RS.**  
Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioliomyomatosis : forme fruste of tuberous sclerosis?  
Urology. 1993; 41:440-4.
- 45 Kirchner J, Stein A, Viel K, Dietrich CF, Thalhammer A, Schneider M, Jacobi**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis : high-resolution CT findings.  
Eur Radiol. 1999; 9:49-54.
- 46 Rappaport D, Weisbrod G, Herman S, Chamberlain D.**  
Pulmonary lymphangioliomyomatosis : high-resolution CT findings in four cases.  
Am Journ of Radiology. 1999; 152:961-64.
- 47 Lee KH, Lee JS, Lynch DA, Song KS, Lim TH.**  
The radiologic differential diagnosis of diffuse lung diseases characterized by multiple cysts or cavities.  
J Comput Assist Tomogr. 2002; 26:5-12.
- 48 Avila NA, Kelly JA, Dwyer AJ, Johnson DL, Jones EC, Moss J.**  
Lymphangioliomyomatosis: Correlation of Qualitative and Quantitative Thin-Section CT with Pulmonary Function Tests and Assessment of Dependence on Pleurodesis.  
Radiology. 2002; 223:189-97.
- 49 Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG,**  
Lymphangioliomyomatosis : the pathophysiology of diminished exercise capacity.  
Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153:1368-76.
- 50 Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA.**  
Lymphangioliomyomatosis : new insights.  
Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155:1183-6.
- 51 Worthy SA, Brown MJ, Muller NL.**  
Technical report. Cystic air spaces in the lung : change in size on expiratory high-resolution CT in 23 patients.  
Clin Radiol. 1998; 53:515-9.

- 52 Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, Moss J.**  
Pulmonary lymphangiomyomatosis : correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests.  
Radiology. 2000; 214:441-6.
- 53 Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J.**  
Lymphangiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings.  
Radiology. 2000; 216:147-53.
- 54 Naalsund A, Johansen B, Foerster A, Kolbenstvedt A.**  
When to suspect and how to diagnose pulmonary lymphangiomyomatosis.  
Respirology. 1996; 1:207-12.
- 55 Glaspole IN, Wells AU, du Bois RM.**  
Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease.  
Monaldi Arch Chest Dis. 2001; 56:225-32.
- 56 Sullivan EJ.**  
Lymphangiomyomatosis.  
Chest 1998; 114:1689-703.
- 57 Costello LC, Hartman TE, Ryu JH.**  
High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex.  
Mayo Clin Proc. 2000; 75:591-4.
- 58 Wockel W, Meister P, Karg O, Morresi-Hauf A.**  
Native pulmonary muscular proliferation.  
Pathol Res Pract. 1997; 193:599-605.
- 59 Tazi A, Wallaert B et le GERM"O"P.**  
Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte.  
GERM"O"P; Références pratiques actuelles; <http://germop.univ-lyon1.fr>; 2002.
- 60 Haslett C, Chilvers E, Hunter J, Boon N.**  
Médecine interne, édition française.  
Maloine, traduction de la 18ème édition; page 650.
- 61 Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF.**  
Treatment of lymphangiomyomatosis. A meta-analysis.  
Chest 1989; 96:1352-5.
- 62 The LAM Trust.**  
La lymphangiomyomatose.  
Site internet, <http://www.lamtrust.co.uk>. 2002.

- 63 Calveo E, Amarillas L, Mateos MA et al.**  
Lymphangiomyomatosis chylous ascites and diet.  
Dig Dis Sci. 1996; 41:591-3.
- 64 Lacronique J, Urban T, Marsac J, Kuttenn F, Gompel A.**  
Lymphangiomyomatose pulmonaire. Le bénéfice des traitements anti-œstrogènes reste incertain à long terme.  
Rev Pneumol Clin. 1995; 51:233-7.
- 65 Urban T, Kuttenn F, Gompel A, Marsac J, Lacronique J.**  
Pulmonary lymphangiomyomatosis. Follow-up and long-term outcome with antiestrogen therapy ; a report of eight cases.  
Chest. 1992; 102:472-6.
- 66 Tomasian A, Greenberg M, Rumerman H.**  
Tamoxifen for lymphangiomyomatosis.  
N Engl J Med. 1982; 306:745-6.
- 67 Johnson SR, Tattersfield AE.**  
Decline in lung function in lymphangiomyomatosis : relation to menopause and progesterone treatment.  
Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:628-33.
- 68 Mal H, Sleiman C, Pariente R.**  
Transplantations pulmonaires.  
Encycl Méd-Chir (Elsevier, Paris):Pneumologie. 1995; 6-000-P-40,7p
- 69 Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP.**  
Lymphangiomyomatosis : recurrence after lung transplantation.  
J Heart Lung Transplant. 1994; 13:714-9.
- 70 Bittmann I, Dose TB, Muller C, Dienemann H, Vogelmeier C, Lohrs U.**  
Lymphangiomyomatosis : recurrence after single lung transplantation.  
Hum Pathol. 1997; 28:1420-3.
- 71 Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB.**  
Lung transplantation for lymphangiomyomatosis : role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease.  
Radiology. 1999; 210:325-32.
- 72 Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP.**  
Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97:6085-90.

- 73 Smolarek T A, Wessner L L, McCormack F X et al.**  
Evidence that lymphangioliomyomatosis is caused by TSC2 mutations :  
chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipoma and lymph nodes from  
women with lymphangioliomyomatosis.  
Am J Hum Genet. 1998; 62:810-5.
- 74 Johnson SR, Clelland CA, Ronan J, Tattersfield AE, Knox AJ.**  
The TSC2 product tuberin is expressed in lymphangioliomyomatosis and  
angiomyolipoma.  
Histopathology. 2002; 40:458-63.
- 75 Yu J, Astrinidis A, Henske EP.**  
Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic  
lymphangioliomyomatosis.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1537-40.
- 76 Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter D, Glassberg MK et al.**  
Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation :  
a role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary  
The American Society for Biochemistry and Molecular Biology (Web). 2002;  
M202678200: 23p.
- 77 Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, Taylor T, Carey FA, Grove A, Brown PH,  
Winter JH.**  
Lymphangioliomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with  
high oestrogen states.  
Scott Med J. 2001; 46:150-2.
- 78 Dweik RA, Lasbowski D, Ozkan M, Farver C et al.**  
High levels of exhaled nitric oxide (NO) and NO synthase III expression in  
lesional smooth muscle in lymphangioliomyomatosis.  
Am J Respir Cell Mol Biol. 2001; 24:414-8.
- 79 Hironaka M, Fukayama M.**  
Regional proliferation of HMB-45-positive clear cells of the lung with  
lymphangioliomyomatosis-like distribution, replacing the lobes with multiple cysts  
and a nodule.  
Am J Surg Pathol. 1999; 23:1288-93.
- 80 Venuta F, Boehler A, Rendina EA, De Giacomo T, Speich R, Schmid R,  
Coloni GF, Weber W.**  
Complications in the native lung after single lung transplantation.  
Eur J Cardiothorac Surg. 1999 ;16:54-8.

**81 Arrivé L et Monnier-Cholley L.**

Tomodensitométrie du thorax.

Encycl Méd-Chir (Elsevier, Paris):Pneumologie. 1998; 6-000-D-20,14p.



VU

NANCY, le 2 octobre 2002  
Le Président de Thèse

NANCY, le 25 octobre 2002  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.F. CHABOT

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 novembre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET



# ***La lymphangioliomyomatose :*** ***revue de la littérature illustrée par un cas.***

## **Résumé de la thèse :**

Nous nous proposons d'étudier la lymphangioliomyomatose, au travers d'une revue de la littérature, et en l'illustrant par un cas clinique.

La lymphangioliomyomatose est une maladie rare, d'origine inconnue, atteignant la femme en période d'activité génitale. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules musculaires lisses intéressant les bronches, le système lymphatique et les vaisseaux sanguins qui entraîne une destruction kystique du poumon, un trouble obstructif pulmonaire et des blocages de la circulation lymphatique.

Nous verrons que la gravité et le pronostic de cette affection sont liés à l'atteinte pulmonaire dyspnéisante aboutissant à une insuffisance respiratoire chronique terminale. L'évolution est émaillée de complications notamment des épanchements gazeux ou chyleux de la plèvre. Des localisations extra-pulmonaires sont fréquentes.

Après une étude clinique et para-clinique de la maladie, nous nous intéresserons aux différentes possibilités thérapeutiques avec en particulier les traitements hormonaux à visée anti-œstrogénique et la transplantation pulmonaire.

Nous exposerons enfin les différentes hypothèses pathogéniques actuelles de la lymphangioliomyomatose.

Nous illustrerons ce travail par l'exposé d'un cas clinique de lymphangioliomyomatose, qui tout en étant conforme aux données de la littérature, présente quelques particularités notamment sur le plan évolutif et dans la prise en charge.

---

## **Titre anglais:**

***Lymphangioliomyomatosis :***  
***a review of the literature illustrated by a case report.***

---

## **Mots clefs:**

Lymphangioliomyomatose  
Maladie "orpheline" pulmonaire  
Insuffisance respiratoire chronique  
Thérapie hormonale  
Transplantation pulmonaire

---

THESE DE MEDECINE GENERALE  
Année 2002

---

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
9, AVENUE DE LA FORET DE HAYE  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX