

PROCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

2021

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des
Pr Vincent COTTIN & Dr Kaïs AHMAD

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence
des maladies pulmonaires rares

(OrphaLung)



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

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence www.maladies-pulmonaires-rares.fr et sur le site de la filière www.respifil.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
1 Préambule.....	5
2 Argumentaire.....	5
2.1 Épidémiologie	6
2.2 Diagnostic	9
2.2.1 Présentation clinique et fonctionnelle	9
2.2.2 VEGF-D	14
2.2.3 Imagerie	17
2.2.4 Biopsie pulmonaire	20
2.3 Évolution et complications	22
2.4 Prise en charge	30
2.4.1 Bronchodilatateurs	30
2.4.2 Inhibiteurs de mTOR	30
2.4.3 Pneumothorax	42
2.4.4 Transplantation pulmonaire	43
3 Annexes.....	48
3.1 Recherche documentaire et sélection des articles	48
3.1.1 Recherche documentaire	48
3.1.2 Sélection des articles	48
3.2 Liste des participants	49
4 Références bibliographiques.....	51

Liste des abréviations

ALAT : Alanine Amino-transférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASAT : aspartate amino-transférase
BHD : syndrome de Birt-Hogg-Dubé
CV : capacité vitale
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
FLCN : gène codant pour la folliculine
GammaGT : gamma glutamyl-transférase
HAS : Haute Autorité de Santé
Ig : immunoglobulines
IRM : imagerie par résonance magnétique
LAM : lymphangioléiomyomatose
LAM – STB : LAM associée à la STB
mTOR : *mammalian target of rapamycin*
NYHA : *New York Heart Association*
PAL : phosphatase alcaline
PNDS : protocole national de diagnostic et de soins
STB : sclérose tubéreuse de Bourneville
TDM : tomodensitométrie
TLCO : facteur de transfert du monoxyde de carbone
TM6 : test de marche de 6 minutes
TSC : *tuberous sclerosis complex*
VEGF-D: *vascular endothelial growth factor-D*
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde
VO2max : consommation maximale d'oxygène

1 Préambule

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

2 Argumentaire

2.1 Épidémiologie

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. Mayo Clin Proc 2000; 75: 591-594.	Déterminer la fréquence de la lymphangioléiomyomatose pulmonaire (LAM), une maladie pulmonaire kystique rare qui survient presque exclusivement chez les femmes en âge de procréer, chez les femmes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), une hamartomatose multiviscérale héréditaire.	Dans cette étude de cohorte rétrospective, les dossiers médicaux de 78 femmes présentant une STB certaine ont été examinés, et des informations pertinentes ont été enregistrées, y compris les données démographiques, les manifestations cliniques, les résultats des biopsies pulmonaires et des autopsies, et les résultats des études d'imagerie abdomino-pelvienne. Toutes les tomodensitométries (TDM) disponibles du thorax et de l'abdomen ont été examinées.	Sur 78 femmes atteintes d'une STB certaine observées de 1977 à 1998, 20 (26 %) présentaient des signes de LAM. La biopsie pulmonaire chirurgicale ou l'autopsie chez 7 patientes ont confirmé le diagnostic de leur maladie pulmonaire. Des résultats TDM caractéristiques de LAM ont été notés chez 13 patientes supplémentaires. Douze de ces 20 patientes atteintes de LAM associée à la STB présentaient des symptômes respiratoires, notamment un essoufflement à l'effort et un pneumothorax spontané, qui ont finalement conduit à leur diagnostic pulmonaire.	La fréquence de l'atteinte pulmonaire (LAM) chez les femmes atteintes de STB est considérablement plus élevée que ce que l'on soupçonnait auparavant et peut-être encore plus élevée que celle rapportée dans cette étude rétrospective. Ces résultats appuient la recommandation d'une TDM de dépistage du thorax pour toutes les femmes atteintes de STB.
Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, Hedin CJ, Hunsberger S, Kristof AS. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patientes with tuberous sclerosis complex. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 669-671.	La prévalence réelle de la lymphangioléiomyomatose pulmonaire (LAM) chez les patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est inconnue. La prévalence de la LAM, des caractéristiques radiologiques et de la fonction pulmonaire chez les patientes atteintes de STB a été mesurée.	La présence de LAM, telle que définie par la présence de kystes par tomodensitométrie thoracique à haute résolution (HRCT), a été déterminée chez les patientes atteintes de STB sans maladie pulmonaire antérieure (groupe 1). Pour déterminer l'importance de la détection précoce, la gravité de la maladie chez les patientes dépistées (groupe 1) a été comparée à celle des patientes atteintes de STB avec un diagnostic antérieur de LAM (groupe 2).	Quarante-huit patientes atteintes de STB et aucun antécédent de LAM ont été examinés. Sur les 38 femmes, 13 (34 %) avaient une LAM ; La LAM était absente chez les hommes. La fonction pulmonaire a été préservée chez les patientes atteintes de STB qui se sont avérées avoir une LAM par dépistage. Chez les patientes précédemment connues pour avoir une LAM, le VEMS et la DLCO étaient inversement corrélés à la gravité de la maladie évaluée par tomodensitométrie.	La prévalence de la LAM chez les femmes atteintes de STB était de 34 %, soit environ 10 fois celle signalée précédemment, ce qui correspond à une importante population infraclinique de patientes à risque de complications pulmonaires jusqu'à présent non reconnue.
Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen	Il est important de comprendre la prévalence réelle de la	Le nombre de femmes atteintes de LAM a été obtenu à partir de groupes	La prévalence de la LAM dans les sept pays variait de 3,4 à 7,8/million	En utilisant cette méthode, les auteurs ont constaté que la

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
MM, Gray B, Geiling S, Telford H, Tattersfield AE, Hubbard RB, Johnson SR. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. QJM 2011;104:971-9.	lymphangioléiomyomatose (LAM) pour estimer la charge de morbidité et cibler des interventions spécifiques. Comme pour toutes les maladies rares, l'obtention de données épidémiologiques fiables est difficile et nécessite des approches innovantes. Objectif : Déterminer la prévalence et l'incidence de la LAM à l'aide de données provenant d'organisations de patientes dans sept pays, et utiliser la mesure dans laquelle la prévalence de la LAM varie au niveau régional et national pour déterminer si les estimations de prévalence sont liées à la prestation de soins de santé.	de patientes et de bases de données nationales de sept pays (n = 1001). La prévalence a été calculée pour les régions à l'intérieur des pays en utilisant les chiffres de la population féminine provenant des données de recensement. Les estimations d'incidence ont été calculées pour les États-Unis, le Royaume-Uni et la Suisse. La variation régionale de la prévalence et les changements de l'incidence au fil du temps ont été analysés à l'aide d'une régression de Poisson et d'une régression linéaire.	de femmes avec une variation significative, à la fois entre les pays et entre les États des États-Unis. Cette variation n'était pas liée au nombre de pneumologues dans la région ni au pourcentage de la population bénéficiant d'une assurance maladie, mais suggère qu'un grand nombre de patientes restent non diagnostiqués. L'incidence de la LAM de 2004 à 2008 variait de 0,23 à 0,31/million de femmes/par an aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Suisse.	prévalence de la LAM est plus élevée que celle précédemment enregistrée et que de nombreux patientes atteintes de LAM ne sont pas diagnostiqués.
Kristof AS, Zhi Li P, Major P, Landry JS. Lymphangioleiomyomatosis and Tuberos Sclerosis Complex in Quebec: Prevalence and Health-care Utilization. Chest 2015; 148: 444-449.	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une manifestation de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui provoque la destruction du poumon et une insuffisance respiratoire chronique. Les estimations basées sur la population des données démographiques, des résultats cliniques et de l'utilisation des soins de santé font défaut pour les STB et les LAM.	Les données sur la démographie, les résultats cliniques et l'utilisation des soins de santé dans la base de données ministérielle provinciale sur les soins de santé du Québec ont été analysées pour leur association avec STB et LAM.	Un total de 1 004 sujets atteintes de STB ont été identifiés à l'aide de la Classification internationale des maladies, neuvième et dixième révisions, codes pour une prévalence d'une personne sur 7 872. Il y avait 38 sujets avec LAM, dont neuf avaient également une STB. Les âges moyens ainsi que l'âge moyen au décès étaient plus faibles dans le groupe LAM et STB que dans le groupe témoin. Les taux de mortalité étaient plus élevés chez les sujets atteints de LAM que chez ceux atteints de STB ou chez les sujets témoins. Les sujets atteints de LAM ont subi plus de visites médicales et d'hospitalisations que ceux atteints de STB et les sujets témoins ; ceux-ci étaient associés à	La prévalence de la STB au Québec, Canada, est similaire aux estimations des enquêtes publiées précédemment. La LAM est probablement sous-déclarée, peut-être en raison d'une identification ou d'une référence sous-optimale des cas. L'utilisation des soins de santé et la mortalité pour la LAM sont élevées, ce qui suggère qu'un diagnostic et un traitement opportuns pourraient être bénéfiques. Les troubles de santé mentale peuvent être une caractéristique clinique méconnue de la LAM/STB. Ces résultats fournissent un contexte basé sur la population pour les décideurs et les chercheurs afin de mieux répondre aux besoins des patientes atteintes

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			des coûts de soins de santé plus élevés. Les médicaments fréquemment prescrits pour la STB ou la LAM comprenaient des anticonvulsivants, des antidépresseurs et des sédatifs ; l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR était rare.	de STB et de LAM.

2.2 Diagnostic

2.2.1 Présentation clinique et fonctionnelle

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines P. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patientes. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 321-337.	La lymphangioliomyomatose pulmonaire (LAM) est une maladie rare de cause inconnue caractérisée par une prolifération péribronchique, périvasculaire et périlymphatique de cellules musculaires lisses anormales conduisant à des lésions kystiques. L'hypothèse d'une dépendance hormonale et l'efficacité de l'hormonothérapie n'ont pas encore été démontrées de manière concluante, et la prévalence des manifestations extrathoraciques et la survie des patientes atteintes de LAM sont quelque peu contradictoires. L'objectif de l'étude, basée sur une revue de la littérature, était de tenter de mieux décrire les caractéristiques initiales, les modalités diagnostiques, les lésions associées et, surtout, la prise en charge et l'évolution de la LAM dans une grande série homogène de patientes, et L'un des besoins les plus urgents de la recherche clinique sur la LAM est probablement de tester les traitements hormonaux actuellement disponibles dans le cadre d'études prospectives contrôlées multicentriques internationales. également de fournir une vision globale de cette maladie rare.	Une étude rétrospective multicentrique a été menée sur une grande série homogène de 69 patientes rigoureusement sélectionnés, avec une majorité de cas diagnostiqués après 1990.	Les caractéristiques cliniques étaient conformes aux études précédentes, mais les auteurs ont constaté que la dyspnée d'effort et le pneumothorax étaient les caractéristiques les plus courantes et que l'atteinte chyleuse était moins fréquente. La LAM a été diagnostiquée après la ménopause dans environ 10 % des cas. L'apparition de la LAM s'est produite pendant la grossesse dans 20 % des cas, et une nette exacerbation de la LAM a été observée dans 14 % des cas pendant la grossesse. La LAM pulmonaire a été diagnostiquée à l'histopathologie pulmonaire dans 83 % des cas, mais l'angiomyolipome rénal, observé chez 32 % de nos patientes, pouvait être un critère diagnostique utile lorsqu'il était associé à des kystes multiples typiques au scanner thoracique ou à un épanchement chyleux. La tomодensitométrie thoracique était plus informative que la radiographie pulmonaire (normale dans 9 % des cas), et pouvait être indiquée dans les pneumothorax spontanés ou les angiomyolipomes rénaux chez les femmes en âge de procréer. Environ 40 % des patientes avaient une spirométrie initiale normale, tandis qu'un trouble ventilatoire obstructif (44 %), un trouble ventilatoire restrictif (23	Cette étude a été l'une des premières à décrire la présentation et l'évolution de la LAM sur une série de quelques dizaines de patientes. Elle a souligné que l'un des besoins les plus urgents de la recherche clinique sur la LAM était de tester les traitements hormonaux disponibles dans le cadre d'études prospectives contrôlées multicentriques internationales. Les études conduites à la suite de cete publication n'ont pas montré d'efficacité des traitements hormonaux dans la LAM.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			%) était observé chez les autres patientes. La capacité de diffusion initiale du monoxyde de carbone était fréquemment diminuée (82 %). Une hormonothérapie a été administrée à 57 patientes, mais une nette amélioration > 15 % du VEMS a été observée chez seulement 4 patientes évaluables, traitées par tamoxifène et progestatifs (n = 2), progestatif (n = 1) et ovariectomie (n = 1). Une pleurodèse a été réalisée chez 40 patientes. Une transplantation pulmonaire a été réalisée chez 13 patientes, 7,8 ± 5,2 ans après le début de la LAM, chez qui le VEMS moyen était de 0,57 ± 0,15 L. Après un suivi de 2,3 ± 2,2 ans, 9 patientes étaient vivants. Le suivi moyen depuis le début de la maladie jusqu'au décès ou à la date de clôture était de 8,2 ± 6,3 ans. La survie globale était meilleure que celle habituellement rapportée dans la LAM, et le graphique de Kaplan-Meier a montré des probabilités de survie de 91 % après 5 ans, 79 % après 10 ans et 71 % après 15 ans de durée de la maladie.	
Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack FX. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with	La lymphangioléiomyomatose (LAM) et l'hyperplasie pulmonaire micronodulaire multifocale (MMPH) produisent respectivement une maladie kystique et nodulaire dans les poumons des patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville. L'objectif de cette étude était de caractériser de manière prospective la prévalence, la présentation clinique et	Nous avons effectué un génotypage et une tomographie par densitométrie (TDM) du thorax sur 23 femmes asymptomatiques atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).	Des modifications kystiques du parenchyme pulmonaire compatibles avec la LAM ont été trouvées chez neuf patientes (39 %). Ces patientes avaient tendance à être plus âgées que les patientes sans kyste (31,9 ± 7,6 ans contre 24,8 ± 11,6 ans, p = 0,09). Il n'y avait aucune corrélation entre la présence de kystes et la consommation de tabac, l'âge à la	Cette analyse prospective démontre que les modifications pulmonaires kystiques et nodulaires compatibles avec la LAM et la MMPH sont fréquentes chez les femmes atteintes de STB.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
tuberos sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 661-668.	la base génétique de la maladie pulmonaire dans la STB.		ménarche, les antécédents de grossesse ou les médicaments contenant des œstrogènes. Trois des patientes porteuses d'un kyste avaient des antécédents de pneumothorax. Les études de la fonction pulmonaire ont révélé des signes de piégeage des gaz mais des indices spirométriques normaux dans le groupe kyste positif. Les neuf patientes avec kystes avaient des angiomyolipomes (AML), qui étaient plus gros ($p < 0,05$) et nécessitaient une intervention plus fréquente ($p = 0,08$) que les patientes sans kystes (8 sur 14 avec LAM, $p <$ $0,05$). Dix patientes (43 %) avaient des nodules parenchymateux pulmonaires. Les nodules pulmonaires étaient plus fréquents chez les femmes présentant des kystes (78 % contre 21 %, $p <$ $0,05$), et 52 % de tous les patientes présentaient des modifications kystiques ou nodulaires. Des mutations de TSC2 ont été identifiées chez tous les patientes avec kystes qui ont été testés ($n = 8$), tandis que les mutations de TSC1 et TSC2 ont été trouvées chez les patientes atteintes de maladie nodulaire. La corrélation des données mutationnelles et radiographiques a révélé une paire de sœurs discordantes pour la maladie kystique, deux paires mère-fille qui étaient discordantes pour la maladie nodulaire, et aucune association claire entre le développement du kyste et un type mutationnel spécifique.	
Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC,	La lymphangioliéiomyomatose	Sur une période de 3 ans, de	Tous les 230 sujets étaient des	La tranche d'âge des femmes atteintes

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
<p>Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-DaSilva A, McCormack FX, Avila NA, DeCastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL. The NHLBI Lymphangioliomyomatosis Registry: characteristics of 230 patientes at enrollment. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 105-111</p>	<p>pulmonaire est une maladie pulmonaire kystique progressive associée à une infiltration de cellules atypiques ressemblant à des muscles lisses. Les descriptions précédentes des caractéristiques cliniques des sujets atteints de lymphangioliomyomatose ont été basées sur un nombre limité de patientes.</p> <p>Objectifs : Décrire les caractéristiques cliniques des sujets atteints de lymphangioliomyomatose pulmonaire, à la fois les formes sporadiques et les formes liées à la sclérose tubéreuse.</p>	<p>1998 à 2001, 243 sujets atteintes de lymphangioliomyomatose pulmonaire ont été inscrits dans un registre national ; 13 sujets qui avaient déjà subi une transplantation pulmonaire ont été exclus aux fins de ce rapport.</p>	<p>femmes, âgées de 18 à 76 ans (moyenne +/- ET, 44,5 +/- 0,65 ans). L'âge moyen au début des symptômes était de 38,9 ± 0,73 ans et au diagnostic de 41,0 ± 0,65 ans. La sclérose tubéreuse de Bourneville était présente chez 14,8% des sujets. Les manifestations pulmonaires, le plus souvent un pneumothorax spontané, ont été les principaux événements ayant conduit au diagnostic dans 86,5 % des cas. Près de 55 % des sujets étaient traités par un dérivé de la progestérone. Un profil obstructif sur les tests de fonction pulmonaire a été observé chez 57,3 % des sujets, alors que 33,9 % avaient des résultats spirométriques normaux. Les femmes atteintes de lymphangioliomyomatose liée à la sclérose tubéreuse de Bourneville étaient plus jeunes et avaient moins d'altération de la fonction pulmonaire que celles atteintes de la forme sporadique.</p>	<p>de lymphangioliomyomatose pulmonaire est plus large qu'on ne le pensait auparavant et le degré de fonction pulmonaire peut être assez variable, un tiers des sujets ayant une spirométrie normale au moment de l'inscription dans ce registre.</p>
<p>Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioliomyomatosis. Respir Med 2012; 106: 1286-1292</p>	<p>Des données limitées sont disponibles concernant le rôle du lavage broncho-alvéolaire (LBA) et de la biopsie pulmonaire transbronchique (TBB) comme outils de diagnostic dans l'histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans (LCH) et la lymphangioliomyomatose (LAM). Le but de cette étude était de faire le point sur l'expérience des auteurs concernant l'intérêt de ces deux techniques dans le diagnostic de ces maladies pulmonaires kystiques.</p>	<p>Les dossiers de 452 patientes avec un diagnostic présomptif de maladie pulmonaire interstitielle ont été examinés; 67 avaient un diagnostic clinico-radiologique de LCH (n = 27) ou de LAM (n = 40).</p>	<p>Sur 16 patientes atteintes de LCH qui ont subi un LBA, quatre échantillons (25 %) contenaient des cellules qui présentaient une immunoréactivité positive pour CD1a. Sur trois patientes avec un liquide de LBA négatif qui avaient une TBB, un seul avait un diagnostic tissulaire positif. Dix patientes atteintes de LCH ont été diagnostiqués par biopsie pulmonaire chirurgicale dont cinq avaient un liquide de LBA négatif. Les 12 autres patientes ont été diagnostiqués par des caractéristiques cliniques et</p>	<p>Cette étude a montré que le LBA peut aider au diagnostic de LCH tandis que les TBB peuvent être utile dans le diagnostic de la LAM, évitant ainsi la nécessité d'une biopsie chirurgicale.</p>

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			<p>radiologiques. L'examen standard du liquide de LBA n'avait aucune valeur diagnostique dans la LAM. La TBB a été réalisée chez sept patientes et a été diagnostique chez six, n'entraînant pas de complications. Tous les 13 patientes qui ont subi des biopsies pulmonaires chirurgicales ont eu un diagnostic histopathologique positif. Les 21 patientes restants ont été diagnostiqués par des caractéristiques cliniques et radiologiques.</p>	

2.2.2 VEGF-D

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
<p>Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX.</p> <p>Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases.</p> <p>Chest 2010; 138: 674-681</p>	<p>La majorité des femmes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM) présentent une maladie pulmonaire kystique et la plupart nécessitent une biopsie pulmonaire pour un diagnostic définitif. Le but de cette étude était de déterminer l'utilité diagnostique prospective d'un test sérologique pour le facteur de croissance endothélial vasculaire-D (VEGF-D), un facteur de croissance lymphangiogénique.</p>	<p>Les auteurs ont mesuré prospectivement les taux sériques de VEGF-D par dosage immunoenzymatique chez 48 femmes présentant une maladie pulmonaire kystique. Les performances des tests de diagnostic ont été déterminées à partir d'une cohorte de 195 femmes, présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), une LAM-STB, une LAM sporadique (LAM-S) et d'autres maladies pulmonaires kystiques dans le diagnostic différentiel, y compris des maladies pulmonaires prouvées par biopsie ou génétiquement prouvées. Histiocytose à cellules de Langerhans, emphysème, syndrome de Sjögren ou syndrome de Birt-Hogg-Dubé.</p>	<p>Les taux sériques de VEGF-D étaient significativement plus élevés chez les LAM-S (médiane 1 175 [intervalle interquartile (IQR) : 780-2 013] pg/mL ; n = 56) que dans les autres maladies pulmonaires kystiques (médiane 281 [IQR 203-351] pg/mL ; n = 44, P < 0,001). Dans la cohorte évaluée de manière prospective, 12 des 15 personnes ayant finalement reçu un diagnostic de LAM par biopsie avaient des taux de VEGF-D > 800 pg/mL, alors que les taux étaient < 600 pg/mL chez les 18 sujets diagnostiqués plus tard avec d'autres causes de maladie pulmonaire kystique. Les courbes ROC ont démontré que le VEGF-D identifiait efficacement la LAM, avec une aire sous la courbe de 0,961 (IC à 95 %, 0,923-0,992). Un niveau de VEGF-D > 600 pg/mL était fortement associé à un diagnostic de LAM (spécificité 97,6 %, rapport de vraisemblance 35,2) et les valeurs > 800 pg/mL étaient spécifiques au diagnostic. Les taux sériques de VEGF-D étaient significativement élevés chez les femmes</p>	<p>Un taux sérique de VEGF-D > 800 pg/mL chez une femme présentant des modifications kystiques typiques à la tomographie de haute résolution (HRCT) est spécifique au diagnostic de LAM-S et identifie la LAM chez les femmes atteintes de STB. Un résultat négatif de VEGF-D n'exclut pas le diagnostic de LAM. L'utilité du test sérique du VEGF-D chez les hommes ou chez les femmes qui n'ont pas de maladie pulmonaire kystique sur la tomographie HR est inconnue.</p>

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			atteintes de LAM-STB (médiane 3 465 [IQR 1 970-7 195] pg/mL) par rapport aux femmes atteintes uniquement de STB (médiane 370 [IQR 291-520] pg/mL), P < 0, 001).	
Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 445-452	<p>Le VEGF-D est un facteur de croissance lymphangiogénique qui joue un rôle clé dans les métastases tumorales. Les concentrations sériques de VEGF-D sont augmentées chez la plupart des patientes atteintes de lymphangioliomyomatose, un néoplasme rare associé à des mutations du gène de la sclérose tubéreuse de Bourneville, à une lymphadénopathie, à une propagation métastatique et à la formation de kystes pulmonaires.</p> <p>L'objectif de l'étude était d'évaluer l'utilité de la concentration sérique de VEGF-D en tant que marqueur de la sévérité et de la réponse thérapeutique au sirolimus chez les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose.</p>	<p>Les auteurs ont utilisé les données de l'essai MILES (Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus) pour évaluer l'utilité de la concentration sérique de VEGF-D en tant que marqueur de la sévérité et de la réponse thérapeutique au sirolimus chez les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose. Dans l'essai MILES, les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose qui avaient un volume expiratoire forcé en 1 seconde (VEMS) de 70 % ou moins de la valeur prédite ont été réparties au hasard (1:1) pour recevoir un traitement en aveugle de 12 mois avec du sirolimus ou un placebo. Les concentrations sériques de VEGF-D ont été mesurées au départ, à 6 mois et à 12 mois. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression linéaire pour évaluer les associations entre les concentrations initiales de VEGF-D et les marqueurs de la gravité de la maladie, et un modèle linéaire à effets mixtes pour évaluer les associations entre les concentrations de VEGF-D et les différences entre les groupes en termes cliniques, physiologiques et rapportés par les patientes.</p>	<p>Les auteurs ont inclus 42 patientes du groupe placebo et 45 du groupe sirolimus dans cette analyse. Les concentrations de base de VEGF-D chez les patientes individuelles variaient de 0,34 ng/mL à 16,7 ng/mL. Les concentrations initiales de VEGF-D étaient plus élevées chez les patientes qui avaient besoin d'oxygène d'appoint que chez celles qui n'en avaient pas besoin (1,7 ng/mL [IQR 0,99–3,36] vs 0,84 ng/mL [0,52 –1,39] ; p<0,0001) et chez celles qui ont eu une réponse bronchodilatatrice que chez ceux qui n'en avaient pas (2,01 ng/mL [0,99–2,86] vs 1,00 ng/mL [0,61–2,15] ; 0,0273). Les concentrations sériques médianes de VEGF-D étaient similaires à l'inclusion dans les groupes sirolimus et placebo, et ont diminué par rapport à l'inclusion à 6 et 12 mois dans le groupe sirolimus, mais sont restées à peu près stables dans le groupe</p>	<p>Le VEGF-D sérique est un biomarqueur biologiquement plausible et utile dans la lymphangioliomyomatose qui est corrélé avec la gravité de la maladie et la réponse au traitement. La mesure des concentrations sériques de VEGF-D pourrait éclairer l'analyse risques-avantages du traitement par sirolimus chez les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose et réduire le nombre de patientes nécessaires pour les essais cliniques.</p>

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			<p>placebo. Chaque augmentation d'une unité du log de base (VEGF-D) était associée à une différence entre les groupes dans la variation du VEMS de base à 12 mois de 134 ml (p = 0,0007). Dans le groupe sirolimus, une amélioration du VEMS de la randomisation à 12 mois s'est produite chez 15 des 23 (65 %) répondeuses au VEGF-D (c. chez toutes les patientes du groupe placebo) et quatre des 15 (27 %) non-répondeuses au VEGF-D (p = 0,0448).</p>	

2.2.3 Imagerie

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, Moss J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. Radiology 2000; 214: 441-446.	Déterminer les résultats des scintigraphies de ventilation-perfusion (V-P), des tomodensitométries (TDM) et des radiographies thoraciques et les corréler avec les résultats des tests de fonction pulmonaire chez les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose.	Scintigraphie V-P, radiographie thoracique, tomodensitométrie conventionnelle et en coupes fines, et mesures de la fonction pulmonaire ont été réalisés chez 39 patientes. Les images ont été classées sur une échelle de 0 (normal) à 3 (gravement anormal).	Des anomalies d'imagerie ont été trouvées sur 92 % des scintigraphies de ventilation, 92 % des scintigraphies de perfusion, 79 % des radiographies thoraciques, 100 % des TDM et 100 % des TDM en coupe mince. Sur les scintigraphies de ventilation, 28 (72 %) patientes ont montré un aspect moucheté. Sur les TDM, toutes les patientes avaient des kystes pulmonaires. L'analyse univariée a montré que l'étendue de la maladie sur les radiographies thoraciques et les TDM, la taille des kystes, les anomalies de la VP et le degré d'aspect moucheté étaient inversement corrélés avec le volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS (1)), la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone, et le rapport entre le VEMS et la capacité vitale forcée (CVF) (P <.01) mais pas avec la CVF et la capacité pulmonaire totale. Une plus grande taille de kyste était corrélée avec l'étendue de la maladie au scanner, mais pas de manière significative (P = 0,056).	Des anomalies scintigraphiques et radiologiques sont observées chez une majorité de patientes atteintes de lymphangioliomyomatose. Sur les scintigraphies de ventilation, un aspect moucheté fréquemment observé peut-être lié à l'accumulation de radionucléides dans les kystes pulmonaires, une caractéristique de la maladie au scanner. Les résultats avec chaque modalité d'imagerie étaient corrélés avec certaines fonctions pulmonaires.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. Radiology 2000; 216: 147-153.	Décrire les résultats de la tomodensitométrie (TDM) abdominale et de l'échographie (US) chez les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose thoracique (LAM) et relier la prévalence des résultats à la gravité de la maladie pulmonaire.	Quatre-vingt patientes atteintes de LAM ont subi une TDM thoracique et abdominopelvienne et une échographie abdominopelvienne. Les images ont été examinées de manière prospective par un radiologue, et les résultats abdominaux ont été enregistrés et corrélés avec la gravité de la maladie pulmonaire au scanner en coupes fines.	Soixante et un (76%) des 80 patientes avaient des résultats abdominaux positifs. Les signes abdominaux les plus fréquents comprenaient un angiomyolipome rénal (LAM) chez 43 patientes (54 %), une hypertrophie des ganglions lymphatiques abdominaux chez 31 (39 %) et un lymphangiomyome chez 13 patientes (16 %). Les résultats moins courants comprenaient une ascite dans huit cas (10 %), une dilatation du canal thoracique dans sept cas (9 %) et une LAM hépatique dans trois cas (4 %). Une corrélation significative (P = 0,02) a été observée entre l'hypertrophie des ganglions lymphatiques abdominaux et l'augmentation de la gravité de la maladie pulmonaire.	Il existe des signes abdominaux caractéristiques chez les patientes atteintes de LAM qui, en conjonction avec la recherche classique de kystes pulmonaires en coupes fines, sont utiles pour établir ce diagnostic.
Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. Radiology 2002; 225: 451-456.	Examiner les résultats de l'imagerie rénale et leur évolution au fil du temps dans une grande série de jeunes patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).	Cent trente-neuf examens d'imagerie rénale (113 échographies, 15 tomodensitométries et 11 images par résonance magnétique) ont été identifiées chez 59 patientes atteintes de STB (âge moyen : 11,4 ans ; tranche d'âge : 3 jours à 36 ans). Il y avait 31 hommes et 28 femmes. Les angiomyolipomes et les kystes ont été identifiés et caractérisés selon les caractéristiques suivantes : nombre, unilatéraux versus bilatéraux, diamètre le plus grand	Des angiomyolipomes ont été identifiés chez 47 (80 %) patientes et étaient trop nombreux pour être dénombrés chez 36 (76 %), focaux chez 38 (81 %) et bilatéraux chez 42 (89 %). Le plus grand diamètre moyen était de 21 mm. Des kystes ont été identifiés chez 28 (47 %) patientes, dont 18 (64 %) avaient moins de cinq kystes. Les kystes étaient bilatéraux chez 17 (61 %) patientes. Le plus grand diamètre moyen était de 20 mm. Chez les patientes avec des	Les angiomyolipomes et les kystes surviennent fréquemment chez les patientes pédiatriques atteintes de STB et ont tendance à augmenter en taille et en nombre avec l'âge. Les angiomyolipomes sont plus fréquents que les kystes et ont tendance à être nombreux.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		et évolution dans le temps. Chez les patientes dont les résultats de l'examen initial étaient normaux, l'âge d'apparition des lésions a été noté. Le test du chi(2) a été utilisé pour déterminer si des kystes et des angiomyolipomes se sont produits dans différentes sous-populations.	résultats d'examen initialement normaux, l'âge moyen à la présentation était de 9,0 ans pour ceux avec des kystes et de 9,2 ans pour ceux avec des angiomyolipomes. Dans 80 examens de suivi, la taille et/ou le nombre ont augmenté dans 32 (40 %) angiomyolipomes et 21 (26 %) kystes. Les kystes et les angiomyolipomes ne se sont pas produits dans des sous-populations significativement différentes (P = 0,13).	
Sekimoto Y, Suzuki K, Okura M, Hayashi T, Ebana H, Kumasaka T, Mitani K, Nishino K, Okamoto S, Kobayashi E, Takahashi K, Seyama K. Uncommon radiologic computed tomography appearances of the chest in patientes with lymphangioliomyomatosis. Scientific reports 2021; 11: 7170.	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire destructrice rare caractérisée par de multiples kystes pulmonaires à parois minces. L'algorithme de diagnostic actuellement proposé met l'accent sur l'aspect kystique caractéristique sur la tomodynamométrie à haute résolution (HRCT), de sorte que les apparences HRCT rares présentent des défis pour établir le bon diagnostic de LAM. L'objectif de cette étude était d'améliorer les connaissances sur les aspects HRCT thoraciques rares, de déterminer les fréquences chez les patientes ayant une LAM associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (LAM-STB) et une LAM sporadique (LAM-S).	311 femmes adressées à notre hôpital, dont 272 patientes LAM-S (âge moyen 39,2 ans) et 39 patientes LAM-STB (âge moyen 38,3 ans), ont été évaluées rétrospectivement.	Les auteurs ont trouvé 2 types de résultats radiologiques susceptibles de rendre atypique l'aspect des kystes en HRCT: les caractéristiques des kystes eux-mêmes et les résultats rares en plus des kystes. Ils ont constaté qu'environ 80 % des patientes atteintes de LAM, qu'ils soient associés à des STB ou sporadiques, présentaient un aspect typique en HRCT avec une destruction kystique légère à sévère. Les 20 % restants présentaient des profils inhabituels dans l'apparence du kyste ainsi que des résultats supplémentaires en dehors des kystes : le premier aspect correspondait à de gros kystes, des kystes à parois épaissies et de forme irrégulière, tandis que le second correspondait à une atténuation en verre dépoli et des nodules diffus non calcifiés.	Cette étude a montré qu'il est important d'être conscient des divers résultats radiologiques qui rendent atypique l'aspect au scanner des kystes de la LAM.

2.2.4 Biopsie pulmonaire

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. Am J Surg Pathol 1993; 17: 1092-1102.	L'objectif de cette étude était d'analyser la réactivité des cellules de LAM pour le marqueur HMB45 afin de l'utiliser comme outil diagnostique.	Nous avons étudié la présence de cellules musculaires lisses présentant une immunoréactivité pour le marqueur lié au mélanome HMB45 dans la lymphangiomyomatose pulmonaire (LAM).	Sur 75 échantillons pulmonaires, y compris une variété de lésions (obtenues avec des biopsies pulmonaires transbronchiques et ouvertes), seul ceux provenant de patientes avec LAM (six échantillons provenant de trois patientes) a montré la présence de cellules HMB45 positives. De plus, 20 échantillons de poumon normal n'étaient pas réactifs avec cet anticorps monoclonal.	Un taux sérique de VEGF-D > 800 pg/mL chez une femme présentant des modifications kystiques typiques à la tomodynamométrie de haute résolution (HRCT) est spécifique au diagnostic de LAM-S et identifie la LAM chez les femmes atteintes de STB. Un résultat négatif de VEGF-D n'exclut pas le diagnostic de LAM. L'utilité du test sérique du VEGF-D chez les hommes ou chez les femmes qui n'ont pas de maladie pulmonaire kystique sur la tomodynamométrie HR est inconnue.
Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, Ferrans VJ, Moss J, Travis WD. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. Am J Surg Pathol 2001; 25: 479-484	L'objectif de cette étude était d'analyser les facteurs pronostiques dans les biopsies pulmonaires de patientes atteintes de lymphangiomyomatose (LAM) pulmonaire.	Des corrélations ont été établies entre les données cliniques et de suivi et les résultats histopathologiques chez 105 femmes (âge moyen +/- écart-type, 38,3 +/- 9,0 ans) atteintes de lymphangiomyomatose pulmonaire (LAM).	La survie actuarielle (jusqu'à la transplantation pulmonaire ou le décès) des patientes à partir du moment de la biopsie pulmonaire était de 85,1 % et 71,0 % après 5 et 10 ans respectivement. La sévérité histologique de la LAM, notée sous forme de score histologique de la LAM (LHS), a été déterminée sur la base d'une estimation semi-quantitative du pourcentage d'atteinte tissulaire par les deux principales caractéristiques : les lésions kystiques et l'infiltration par des cellules musculaires lisses anormales (cellules LAM) dans chaque cas : LHS-1, < 25 % ; LHS-2, 25 % à 50 %; et LHS-3, > 50 %. L'analyse utilisant la méthode de Kaplan-Meier a révélé des différences significatives de survie pour les patientes avec LHS-1, -2 et -3 (p = 0,01). Les survies à 5 et 10 ans étaient de 100 % et 100 % pour LHS-1, 81,2 % et 74,4 % pour LHS-2, et 62,8 % et 52,4	Le VEGF-D sérique est un biomarqueur biologiquement plausible et utile dans la lymphangiomyomatose qui est corrélé avec la gravité de la maladie et la réponse au traitement. La mesure des concentrations sériques de VEGF-D pourrait éclairer l'analyse risques-avantages du traitement par sirolimus chez les patientes atteintes de lymphangiomyomatose et réduire le nombre de patientes nécessaires pour les essais cliniques.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			% pour LHS-3. Des degrés accrus d'accumulation d'hémosidérine dans les macrophages étaient également associés à des scores LHS plus élevés ($p = 0,029$) et à un plus mauvais pronostic ($p = 0,0012$).	

2.3 Évolution et complications

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 628-633	La progression de la lymphangioliomyomatose, une maladie pulmonaire rare chez la femme, serait influencée par des facteurs hormonaux.	Les auteurs ont étudié le taux de baisse du VEMS et du facteur de transfert du monoxyde de carbone (TL(CO)) dans une cohorte nationale de patientes atteintes de lymphangioliomyomatose au Royaume-Uni et sa relation avec deux facteurs qui pourraient influencer la maladie, le statut ménopausique et le traitement progestatif. Ils ont utilisé des données rétrospectives provenant de dossiers d'hôpital, et sur les 50 patientes identifiées, 43 avaient des données utilisables sur la fonction pulmonaire couvrant au moins 3 mois.	La baisse annuelle moyenne (SD) du VEMS (1) était de 118 (142) ml pour l'ensemble des patientes, et ces chiffres ont peu changé lorsque seules les données couvrant au moins 2 et 3 ans ont été analysées. Cependant, il y avait une variation considérable du taux de déclin entre les sujets, et bien qu'il ait tendance à être moindre chez les femmes ménopausées et celles recevant de la progestérone, le nombre de patientes était plus petit et les résultats n'étaient pas significatifs. Il y avait une réduction significative du déclin de la TL(CO) chez les patientes préménopausées recevant de la progestérone et du VEMS et de la TL(CO) après le début de la progestérone chez six patientes qui disposaient de données avant et après le début du traitement.	Cette étude documente le déclin rapide de la fonction pulmonaire dans la lymphangioliomyomatose, confirme la grande variation entre les patientes et a apporté quelques éléments suggérant que la progression de la maladie pourrait être réduite par la progestérone. Ces données ont fourni une base pour la conception d'études prospectives sur le traitement de la lymphangioliomyomatose. Depuis la publication de l'étude MILES, la progestérone n'est plus utilisée pour traiter la LAM.
Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patientes with lymphangioliomyomatosis. Thorax 2004; 59: 800-803	La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie rare et évolutive des jeunes femmes sans traitement efficace. Les estimations précédentes de la survie à 10 ans, basées principalement sur des séries de cas ou des patientes de centres tertiaires, allaient de 40 % à 79 % ; aucune donnée n'est disponible sur la progression de l'incapacité respiratoire. Afin de fournir des données pour les patientes et pour planifier des études d'intervention, les auteurs ont examiné l'évolution temporelle de la LAM à l'aide d'une	Le temps jusqu'au décès, le temps jusqu'à la dyspnée de grade 2 à 5 MRC et le besoin d'oxygène ont été analysés chez les patientes de la base de données britannique LAM à l'aide de l'analyse de Kaplan-Meier et de la régression de Cox.	Cinquante-sept des 72 patientes ont répondu avec une durée médiane de suivi de 12,6 ans (extrêmes 2,3-37) depuis le début des symptômes. La survie à dix ans était de 91 % à compter de l'apparition des symptômes, mais variait considérablement avec 11 patientes vivantes après 20 ans. Le délai médian jusqu'à la dyspnée de grade 3 du MRC (marche essoufflée sur le plat) était de 9,3 ans (IC à 95 % 5,1 à 13,4) à compter de l'apparition des symptômes.	La survie de la LAM semble être meilleure que celle rapportée dans les premières études. Ces données devraient être utiles aux patientes et à la planification des essais cliniques.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
	cohorte nationale.			
Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. Respir Med 2004; 98: 536-541	La lymphangioliomyomatose pulmonaire (LAM) est une maladie rare touchant exclusivement les femmes et entraînant une détérioration progressive de la fonction pulmonaire. L'évolution de la maladie est très variable d'une patiente à l'autre, mais aucun prédicteur clinique d'une progression rapide de la maladie n'est actuellement disponible.	Pour identifier les variables cliniques, qui pourraient détecter les patientes à risque de déclin rapide de la fonction pulmonaire, les auteurs ont recherché des corrélations entre le taux de déclin du volume expiratoire forcé en 1 s (VEMS) et les caractéristiques cliniques au moment du diagnostic dans une série rétrospective de 31 cas de LAM suivies depuis un an ou plus.	La baisse moyenne du VEMS était de 106 +/- 143 ml/an ou de 3,4 +/- 4,6 % du VEMS prédit/an. Parmi les caractéristiques cliniques au moment du diagnostic, seules les valeurs initiales du facteur de transfert du monoxyde de carbone (TLCO, P = 0,006) et du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (KCO, P = 0,0001) étaient significativement corrélées avec le taux de baisse du VEMS. Les volumes pulmonaires et le rapport VEMS/capacité vitale forcée au moment du diagnostic n'étaient pas prédictifs d'un déclin rapide. Aucun effet du tabagisme antérieur, de l'utilisation de contraceptifs ou de la grossesse sur la baisse du VEMS n'a pu être détecté.	Les auteurs ont conclu que de faibles TLCO et KCO au moment du diagnostic sont les meilleurs prédicteurs cliniques d'un déclin rapide du VEMS chez les patientes atteintes de LAM.
Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A, Stylianou MP, Lin JP, Chen X, Moss J. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293: L800-808.	La lymphangioliomyomatose, une maladie multisystémique affectant les femmes, est caractérisée par la prolifération de cellules anormales ressemblant à des muscles lisses dans les poumons, entraînant une destruction kystique du parenchyme et des pneumothorax récurrents. L'objectif de l'étude était de déterminer la relation entre les pneumothorax et la progression de la maladie.	Les caractéristiques cliniques des patientes atteintes de lymphangioliomyomatose ont été analysées pour déterminer la relation entre les pneumothorax et la progression de la maladie. Les patientes ont été génotypées pour les polymorphismes dans les gènes des protéines de la matrice extracellulaire : collagène, élastine et métalloprotéinase-1 de la matrice, pour évaluer leur association avec les pneumothorax. Les données cliniques et les polymorphismes des gènes du collagène de types I et III, de l'élastine et de la métalloprotéinase-1 matricielle ont été comparés à la prévalence du	Sur 227 patientes, 57 % ont déclaré avoir eu au moins un pneumothorax. La taille du kyste sur les scanners de haute résolution était associée au pneumothorax ; les patientes ayant des antécédents de pneumothorax étaient plus susceptibles d'avoir des kystes plus gros que les patientes qui n'avaient pas de pneumothorax. Chez les patientes atteintes d'une maladie bénigne, celles ayant des antécédents de pneumothorax présentaient un taux de déclin du volume expiratoire maximal en 1 s plus rapide (VEMS ; P = 0,001, ajusté en fonction de l'âge) que les autres. Les fréquences de génotype différaient entre les patientes avec et sans pneumothorax pour les	Des kystes plus gros peuvent prédisposer les patientes atteintes de lymphangioliomyomatose au pneumothorax, ce qui, aux premiers stades de la maladie, est en corrélation avec un taux de baisse plus rapide du VEMS. Les polymorphismes des gènes du collagène de type I et III et de la métalloprotéinase-1 de la matrice peuvent entraîner des différences dans la matrice extracellulaire pulmonaire qui entraînent une plus grande sensibilité au pneumothorax.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		pneumothorax.	polymorphismes des gènes du collagène de types I et III et de la métalloprotéinase-1 matricielle.	
<p>Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR.</p> <p>Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis.</p> <p>Respir Med 2009; 103: 766-772.</p>	<p>La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare touchant les femmes. À la suite de rapports de cas indiquant que la grossesse exacerbe la LAM, il est fréquemment conseillé aux patientes d'éviter une grossesse.</p> <p>Notre objectif était de déterminer les résultats de la grossesse et de la santé dans la LAM afin de fournir de meilleures preuves avec lesquelles conseiller les patientes envisageant une grossesse.</p>	<p>Nous avons interrogé 328 femmes atteintes de LAM concernant l'issue de la grossesse, la fonction pulmonaire, le fonctionnement subjectif et psychologique, la qualité de vie, la dyspnée et la fatigue.</p>	<p>Parmi les femmes sans enfant, la principale raison de ne pas tenter de grossesse était basée sur les inquiétudes concernant les effets potentiels de la grossesse sur la LAM. Parmi près des deux tiers des patientes étant enceintes, la majorité avant le diagnostic de LAM, l'issue de la grossesse était généralement favorable. Les femmes ayant reçu un diagnostic de LAM (n = 15) pendant la grossesse présentaient des taux élevés de pneumothorax (67 %), de fausse couche (7 %) et d'accouchement prématuré (47 %).</p> <p>Le groupe ayant reçu un diagnostic de LAM avant ou pendant la grossesse (n = 12) avait un VEMS, une CVF et un DLCO moyens inférieurs après la grossesse par rapport à ceux diagnostiqués après une grossesse ou jamais enceintes. Il n'y avait aucune différence dans le fonctionnement subjectif ou psychologique, la qualité de vie, les scores de dyspnée ou de fatigue entre les groupes. Chez les patientes LAM nouvellement diagnostiqués, il y avait une incidence élevée de naissance prématurée et de pneumothorax. Ces résultats indésirables peuvent être un marqueur de LAM agressive.</p>	<p>Cette étude méthodologiquement critiquable (enquête rétrospective) apporte néanmoins des informations essentielles sur le déroulé de la grossesse chez les patientes atteintes de LAM. Elle a rapporté les données essentielles pour conseiller les patientes en ce qui concerne la grossesse et la LAM.</p>

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
<p>Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, and Moss J.</p> <p>Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis.</p> <p>Chest 2009; 136: 665-670.</p>	<p>La prévalence du pneumothorax associé aux voyages chez les patientes atteintes de maladies pulmonaires est inconnue. Chez les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM), chez qui le pneumothorax est fréquent, les patientes sont souvent préoccupées par la survenue d'un événement mettant en jeu le pronostic vital lors d'un voyage en avion. Le but de cette étude était de déterminer la prévalence du pneumothorax associé au transport aérien chez les patientes atteintes de LAM, de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et de sarcoïdose.</p>	<p>Les dossiers et les études d'imagerie de 449 patientes se rendant aux National Institutes of Health ont été examinés</p>	<p>Au total, 449 patientes ont voyagé 1 232 fois ; 299 par avion (816 voyages) et 150 par voie terrestre (416 voyages). Seize des 281 patientes atteintes de LAM sont arrivées à destination avec un pneumothorax. Chez 5 patientes, le diagnostic a été posé par radiographie thoracique, et chez 11 patientes par tomographie assistée par ordinateur uniquement. Sur les 16 patientes, 14 ont voyagé par avion et 2 par voie terrestre. Sept des 16 patientes, dont 1 a voyagé en train, ont eu un nouveau pneumothorax ; 9 patientes avaient des pneumothorax chroniques. Un nouveau pneumothorax était plus probable chez les patientes présentant de gros kystes et une maladie plus grave. La fréquence d'un nouveau pneumothorax pour les patientes atteintes de LAM qui ont voyagé en avion était de 2,9 % (1,1 pour 100 vols) et par transport terrestre, de 1,3 % (0,5 pour 100 voyages). Aucun patient atteint de FPI (n = 76) ou de sarcoïdose (n = 92) n'a présenté un pneumothorax.</p>	<p>Dans les maladies pulmonaires interstitielles avec une prévalence élevée de pneumothorax spontané, il existe un risque relativement faible de pneumothorax après un voyage en avion. Dans la LAM, la présence d'un pneumothorax associé aux voyages en avion peut être liée à la forte incidence du pneumothorax, et non pas au voyage lui-même.</p>
<p>Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmüller P, Jais X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taille C, Lacronique J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patientes.</p> <p>Eur Respir J 2012; 40: 630-640.</p>	<p>L'objectif de cette étude était d'analyser les caractéristiques hémodynamiques et l'évolution de l'hypertension pulmonaire au cours de la LAM.</p>		<p>Cette étude multicentrique rétrospective a évalué des patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM) et d'hypertension pulmonaire (HP) précapillaire par cathétérisme cardiaque droit. Elle a été menée chez 20 femmes avec un âge moyen \pm ET de 49 ± 12 ans et un intervalle de temps moyen \pm ET entre les diagnostics LAM et HP de $9,2 \pm 9,8$ ans. Tous, à l'exception d'une</p>	

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			<p>patiente, recevaient de l'oxygène supplémentaire. La distance de marche de 6 minutes était moyenne \pm ET 340 ± 84 m. Les caractéristiques hémodynamiques étaient : la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne 32 ± 6 mmHg, l'index cardiaque $3,5 \pm 1,1$ L/ min/m² et la résistance vasculaire pulmonaire (PVR) 376 ± 184 dyn. s/cm-5. La PAP moyenne était > 35 mmHg dans seulement 20 % des cas. Le volume expiratoire forcé en 1 s était de 42 ± 25 %, le facteur de transfert de monoxyde de carbone était de 29 ± 13 % et la tension artérielle en oxygène (PaO₂) était de $7,4 \pm 1,3$ kPa dans l'air ambiant. La PAP moyenne et la PVR n'étaient pas corrélées avec la (PaO₂).</p> <p>Chez six patientes ayant reçu un traitement d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) par voie orale, la PAP a diminué de 33 ± 9 mmHg à 24 ± 10 mmHg et la PVR a diminué de 481 ± 188 dyn · s · cm (-5) à 280 ± 79 dyn · s · cm (-5).</p> <p>La probabilité globale de survie était de 94 % à 2 ans.</p>	
<p>Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A, Stylianou MP, Lin JP, Chen X, Moss J. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293: L800-808.</p>	<p>La lymphangioléiomyomatose, une maladie multisystémique affectant les femmes, est caractérisée par la prolifération de cellules anormales ressemblant à des muscles lisses dans les poumons, entraînant une destruction kystique du parenchyme et des pneumothorax récurrents. L'objectif de l'étude était de déterminer la relation entre les</p>	<p>Les caractéristiques cliniques des patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose ont été analysées pour déterminer la relation entre les pneumothorax et la progression de la maladie. Les patientes ont été génotypées pour les polymorphismes dans les gènes des protéines de la matrice extracellulaire : collagène, élastine et</p>	<p>Sur 227 patientes, 57 % ont déclaré avoir eu au moins un pneumothorax. La taille du kyste sur les scanners de haute résolution était associée au pneumothorax ; les patientes ayant des antécédents de pneumothorax étaient plus susceptibles d'avoir des kystes plus gros que les patientes qui n'avaient pas de pneumothorax. Chez les patientes atteintes d'une</p>	<p>Des kystes plus gros peuvent prédisposer les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose au pneumothorax, ce qui, aux premiers stades de la maladie, est en corrélation avec un taux de baisse plus rapide du VEMS. Les polymorphismes des gènes du collagène de type I et III et de la métalloprotéinase-1 de la matrice</p>

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
	pneumothorax et la progression de la maladie.	métalloprotéinase-1 de la matrice, pour évaluer leur association avec les pneumothorax. Les données cliniques et les polymorphismes des gènes du collagène de types I et III, de l'élastine et de la métalloprotéinase-1 matricielle ont été comparés à la prévalence du pneumothorax.	maladie bénigne, celles ayant des antécédents de pneumothorax présentaient un taux de déclin du volume expiratoire maximal en 1 s plus rapide (VEMS ; P = 0,001, ajusté en fonction de l'âge) que les autres. Les fréquences de génotype différaient entre les patientes avec et sans pneumothorax pour les polymorphismes des gènes du collagène de types I et III et de la métalloprotéinase-1 matricielle.	peuvent entraîner des différences dans la matrice extracellulaire pulmonaire qui entraînent une plus grande sensibilité au pneumothorax.
Yeoh ZW, Navaratnam V, Bhatt R, McCafferty I, Hubbard RB, Johnson SR. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioliomyomatosis: implications for screening and surveillance. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 151.	La LAM est une maladie rare des femmes caractérisée par des kystes pulmonaires et des anomalies lymphatiques. La maladie survient de manière sporadique ou associée au complexe de la sclérose tubéreuse de Bourneville (LAM-STB). L'angiomyolipome, une tumeur bénigne, sujette aux hémorragies, survient principalement dans les reins chez bon nombre de ces patientes. Des recommandations de traitement existent pour l'angiomyolipome chez les patientes atteintes de STB, mais l'histoire naturelle de l'angiomyolipome dans la LAM sporadique n'a pas été étudiée. Documenter l'histoire naturelle de l'angiomyolipome dans une cohorte nationale de patientes atteintes de LAM sporadique afin de guider les protocoles de dépistage et de surveillance de ces tumeurs.	Les données démographiques, les caractéristiques cliniques, la fonction pulmonaire et la taille de la tumeur ont été obtenues à partir des dossiers cliniques des patientes fréquentant le National Center for LAM à Nottingham, Royaume-Uni.	122 patientes atteintes de LAM certaine ou probable selon les critères de l'European Respiratory Society ont été identifiées. Cent sept avaient une LAM sporadique, dont 53 (50 %) avaient au moins un angiomyolipome. Chez les patientes atteintes de LAM sporadique, la présentation d'un angiomyolipome a précédé ou suivi l'apparition des symptômes pulmonaires jusqu'à 11 et 38 ans respectivement. La taille moyenne de la tumeur était de 28 mm (intervalle de 5 à 140 mm) à la présentation et la croissance était de 1,8 mm/an (IC à 95 % 0,42-3,82) par la suite. Onze patientes atteintes de LAM sporadique avaient subi une néphrectomie en raison d'un saignement d'angiomyolipome. Le besoin d'intervention ne différait pas entre les patientes avec LAM-STB et celles avec LAM sporadique.	Les patientes atteintes de LAM ont une prévalence élevée d'angiomyolipomes symptomatiques qui peuvent survenir à tout moment. Les angiomyolipomes dans la LAM sporadique présentent un risque de saignement similaire à celui des personnes atteintes de STB. Toutes les patientes doivent être dépistées par IRM pour les angiomyolipomes lors du diagnostic de maladie pulmonaire, et les tumeurs nécessitent une surveillance continue.
Gonano C, Pasquier J, Daccord C, Johnson SR, Harari S, Leclerc V, Falconer L, Miano E, Cordier	La lymphangioliomyomatose pulmonaire (LAM) est une maladie rare de la femme caractérisée par de multiples kystes pulmonaires	Pour déterminer si le transport aérien augmente le risque de pneumothorax dans la LAM, les auteurs ont réalisé une enquête rétrospective auprès	145 femmes ont signalé 207 pneumothorax. Chez 128 patientes pour lesquelles des données étaient disponibles, l'incidence annuelle du	L'incidence du pneumothorax dans la LAM est environ 1000 fois plus élevée que dans la population féminine générale, et est encore augmentée de

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
JF, Cottin V, Lazor R. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 222.	entraînant une insuffisance respiratoire et un pneumothorax fréquent. Les voyages en avion pourraient augmenter le risque de pneumothorax dans la LAM par rupture de kystes sous-pleuraux induite par les changements de pression atmosphérique dans la cabine de l'avion.	des membres d'associations européennes de patientes atteintes de LAM. Un pneumothorax lié au vol a été défini comme survenant \leq 30 jours après le transport aérien.	pneumothorax était de 8 % depuis les premiers symptômes de la LAM et de 5 % depuis le diagnostic de la LAM, contre 0,006 % dans la population féminine générale. Après pleurodèse chirurgicale ou chimique, la probabilité de rester sans récurrence de pneumothorax était respectivement de 82, 68 et 59 % après 1, 5 et 10 ans, contre seulement 55, 46 et 39 % sans pleurodèse ($p = 0,026$). 70 patientes avec des données disponibles ont effectué 178 voyages aériens. Six pneumothorax liés au vol sont survenus chez 5 patientes. L'incidence du pneumothorax depuis les premiers symptômes de la LAM était significativement plus élevée \leq 30 jours après le voyage en avion par rapport aux périodes sans vol (22 versus 6 %, risque relatif 3,58, intervalle de confiance 1,40-7,45).	trois fois après un voyage en avion. La pleurodèse chimique ou chirurgicale réduit en partie le risque de récurrence du pneumothorax dans la LAM. Cette étude méthodologiquement critiquable (enquête rétrospective) apporte néanmoins des informations essentielles sur le risque des voyages aériens chez les patientes atteintes de LAM. Elle a apporté les données essentielles pour conseiller les patientes atteintes de LAM en ce qui concerne les voyages aériens.
Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, McCarthy K, Finlay GA, Brown KK, Ruoss SJ, Avila NA, Moss J, McCormack FX. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. Chest 2019; 155: 288-296.	L'histoire naturelle de la lymphangiomyomatose (LAM) est principalement dérivée d'analyses rétrospectives de cohorte, et elle reste incomplètement comprise. Un registre de la LAM des National Institutes of Health a été créé pour définir l'histoire naturelle et identifier les biomarqueurs pronostiques qui peuvent aider à guider la gestion et la prise de décision chez les patientes atteintes de LAM.	Un modèle linéaire à effets mixtes a été utilisé pour calculer le taux de déclin du VEMS et pour identifier les variables affectant le déclin du VEMS chez 217 patientes inscrites au registre de 1998 à 2001. Les variables pronostiques associées à la progression vers le décès/la transplantation pulmonaire ont été identifiées à l'aide d'un Modèle de Cox à risques proportionnels.	La baisse annuelle moyenne du VEMS était de 89 ± 53 ml/an et est restée remarquablement constante quelle que soit la fonction pulmonaire de base. La baisse du VEMS était plus rapide chez les sujets présentant une plus grande profusion de kystes à la tomographie (P = 0,02) et chez les femmes préménopausées (118 ml/an) par rapport aux femmes ménopausées (74 ml/an) (P = 0,003). Il y a eu 26 décès et 43 transplantations pulmonaires au cours de la période d'évaluation. Les taux de survie sans greffe estimés à 5, 10, 15 et 20 ans étaient de 94 %, 85 %, 75 % et 64 %, respectivement. statut postménopausique (rapport de risque, 0,30 ; P = 0,0002) et un	La survie médiane sans greffe chez les patientes atteintes de LAM est $>$ 20 ans. Le statut ménopausique, ainsi que les marqueurs structurels et physiologiques de la gravité de la maladie, affectent de manière significative le taux de déclin du VEMS et la progression vers la mort ou la transplantation pulmonaire dans la LAM.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			VEMS de base plus élevé (rapport de risque, 0,97 ; P = 0,008) ou la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone (rapport de risque, 0,97 ; P = 0,001) ont été indépendamment associés avec un risque plus faible de progression vers la mort ou une transplantation pulmonaire.	
Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. Thorax 2020; 75: 904-907.	La grossesse chez les femmes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM) a été associée à une augmentation des complications et à une aggravation de la fonction pulmonaire, bien que des données objectives pour conseiller les patientes ne soient pas disponibles.	Les auteurs de cette étude ont évalué la fonction pulmonaire et les scanners thoraciques avant et après la grossesse chez 16 femmes atteintes de LAM.	Pendant la grossesse, le pneumothorax était fréquent et le volume expiratoire maximal moyen en 1 s (VEMS) est passé de 77 % ± 19 % avant la grossesse à 64 % ± 25 % de la théorique et la DLCO de 66 ± 26 à 57 ± 26 (tous deux p < 0,01). Après la grossesse, les taux de déclin du VEMS étaient élevés et 10 patientes ont eu besoin de sirolimus.	Les femmes atteintes de LAM, en particulier avec une maladie modérée ou avancée, doivent être informées des événements indésirables et de la perte de la fonction pulmonaire pendant la grossesse.
Harari S, Torre O, Elia D, Caminati A, Pelosi G, Specchia C, Zompatori M, Cassandro R. Improving Survival in Lymphangioleio-myomatosis: A 16-Year Observational Study in a Large Cohort of Patientes. Respiration 2021: 1-11.52.	Au cours des 2 dernières décennies, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension des aspects cliniques et de la pathogenèse de la lymphangioléiomyomatose (LAM), menant à la publication de lignes directrices et à l'approbation d'un traitement efficace. Objectifs : Le but de notre étude était de décrire comment la gestion et l'histoire naturelle de cette maladie rare ont changé après la publication des recommandations de l'ERS et de l'American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society et l'introduction du sirolimus.	Les auteurs ont examiné 162 patientes atteintes de LAM suivies dans un centre entre 2001 et 2017, rapportant les caractéristiques cliniques et l'approche diagnostique. La réponse au sirolimus chez les patientes sous traitement au long cours et le risque de mortalité, estimé en termes d'incidence cumulée prenant en compte la transplantation d'organe comme cause concurrente de l'événement, ont été évalués. La différence d'incidence cumulée entre les patientes admises en observation avant 2011 et après 2011, année de publication de l'essai MILES pour l'efficacité du sirolimus, a également été estimée.	Soixante et un patientes ont eu un diagnostic histologique (22 à partir de 2010). 101 patientes ont reçu un diagnostic radiologique selon les critères des recommandations. Les tests de la fonction pulmonaire sont restés stables sur une période de traitement de 3 ans chez les patientes ayant reçu du sirolimus pendant plus de 12 mois. L'incidence cumulée de la mortalité après 10 ans dans l'ensemble de la population était de 25,5%. L'incidence cumulée de la mortalité après 5 ans était significativement plus faible chez les patientes entrées dans l'étude depuis 2011 (après la publication de l'essai MILES) que chez les patientes entrées dans l'étude avant.	Cette étude rétrospective suggère l'efficacité à long terme du traitement par sirolimus dans une large cohorte de patientes présentant une altération fonctionnelle et d'autres manifestations de la maladie. Ces résultats suggèrent également que l'avènement du sirolimus et la publication des recommandations internationales ont changé l'histoire naturelle de la maladie, réduisant la mortalité et réduisant le besoin de techniques invasives de diagnostic.

2.4 Prise en charge

2.4.1 Bronchodilatateurs

Référence v	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Johnson J, Johnson SR. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use. Thorax 2019; 74: 999-1002	La lymphangioléiomyomatose peut être associée à une obstruction réversible des voies respiratoires et bien qu'il n'existe aucune recommandation concernant les tests de réversibilité ou le traitement inhalé, de nombreuses patientes reçoivent des bronchodilatateurs et des corticoïdes inhalés.	Pour mieux identifier les femmes qui pourraient en bénéficier, les auteurs ont examiné la réversibilité des bronchodilatateurs et le traitement inhalé dans une cohorte nationale de 213 sujets.	20 % des personnes testées présentaient une réversibilité du trouble obstructif selon les critères standard. 55 % des patientes avaient utilisé 13 combinaisons différentes de bronchodilatateurs et de corticoïdes inhalés. L'augmentation des classes d'inhalateurs était associée à la réversibilité et à une baisse plus rapide du VEMS.	Des tests de réversibilité doivent être effectués chez toutes les patientes et le bénéfice du traitement inhalé doit être étudié spécifiquement.

2.4.2 Inhibiteurs de mTOR

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358: 140-151.	Les angiomyolipomes chez les patientes atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville ou de lymphangioléiomyomatose sporadique sont associés à des mutations dans les gènes TSC entraînant une activation constitutive de la voie mTOR. Le médicament sirolimus supprime la signalisation mTOR.	Les auteurs ont mené un essai ouvert non randomisé de 24 mois pour déterminer si le sirolimus réduit le volume de l'angiomyolipome chez les patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville ou de lymphangioléiomyomatose sporadique. Le sirolimus n'a été administré que pendant les 12 premiers mois. Une série d'imagerie par résonance magnétique des angiomyolipomes et des lésions cérébrales, une tomодensitométrie des kystes pulmonaires et des tests de la fonction pulmonaire ont été réalisées.	Sur les 25 patientes inclus, 20 ont terminé l'évaluation sur 12 mois et 18 ont terminé l'évaluation sur 24 mois. Le volume moyen (+/-SD) de l'angiomyolipome à 12 mois était de 53,2+/-26,6 % de la valeur initiale (P<0,001) et à 24 mois était de 85,9+/-28,5 % de la valeur initiale (P=0,005). À 24 mois, cinq patientes présentaient une réduction persistante du volume de l'angiomyolipome de 30 % ou plus. Pendant la période de traitement par sirolimus, chez les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose, le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) a augmenté de 118+/-330 ml (P=0,06), la capacité vitale forcée (CVF) a augmenté de	Les angiomyolipomes ont quelque peu régressé pendant le traitement par sirolimus mais avaient tendance à augmenter de volume après l'arrêt du traitement. Certaines patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose ont présenté une amélioration des mesures spirométriques et un piégeage des gaz qui ont persisté après le traitement. La suppression de la signalisation mTOR pourrait constituer un traitement d'amélioration chez les patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville ou de lymphangioléiomyomatose sporadique.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			390+/- 570 ml (P < 0,001) et le volume résiduel a diminué de 439 +/- 493 ml (P = 0,02), par rapport aux valeurs de base. Un an après l'arrêt du sirolimus, le VEMS était de 62+/- 411 ml au-dessus de la valeur de base, la CVF était de 346+/-712 ml au-dessus de la valeur de base et le volume résiduel était de 333+/-570 ml en dessous de la valeur de base ; les lésions cérébrales étaient inchangées. Cinq patientes ont présenté six événements indésirables graves lors du traitement par sirolimus, notamment diarrhée, pyélonéphrite, stomatite et infections respiratoires.	
McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-Dasilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1595-1606	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire kystique progressive chez la femme; elle est associée à une activation inappropriée de la signalisation de la voie mTOR, qui régule la croissance cellulaire et la lymphangiogenèse. Le sirolimus (également appelé rapamycine) inhibe mTOR et s'est révélé prometteur dans les essais de phase 1-2 impliquant des patientes atteintes de LAM.	Les auteurs ont mené un essai en deux étapes sur le sirolimus impliquant 89 patientes atteintes de LAM qui présentaient une insuffisance pulmonaire modérée - une comparaison randomisée en double aveugle du sirolimus avec un placebo, suivie d'une période d'observation de 12 mois. Le critère d'évaluation principal était la différence entre les groupes dans le taux de déclin (pente) du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS).	Pendant la période de traitement, la pente du VEMS était de -12±2 ml par mois dans le groupe placebo (43 patientes) et de 1±2 ml par mois dans le groupe sirolimus (46 patientes) (P<0,001). La différence absolue entre les groupes dans la variation moyenne du VEMS (1) au cours de la période de traitement était de 153 ml, soit environ 11 % du VEMS moyen au moment du recrutement. Par rapport au groupe placebo, le groupe sirolimus a présenté une amélioration par rapport au départ à 12 mois dans les mesures de la capacité vitale forcée, de la capacité résiduelle fonctionnelle, du facteur de croissance endothélial vasculaire sérique D (VEGF-D) et de la qualité de vie et des performances	Chez les patientes atteintes de LAM, le sirolimus a stabilisé la fonction pulmonaire, réduit les taux sériques de VEGF-D et a été associé à une réduction des symptômes et à une amélioration de la qualité de vie. Le traitement par sirolimus peut être utile chez certaines patientes atteintes de LAM.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			fonctionnelles. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans cet intervalle dans le changement de la distance de marche de 6 minutes ou de la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone. Après l'arrêt du sirolimus, le déclin de la fonction pulmonaire a repris dans le groupe sirolimus et était parallèle à celui du groupe placebo. Les événements indésirables étaient plus fréquents avec le sirolimus, mais la fréquence des événements indésirables graves ne différait pas significativement entre les groupes.	
Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patientes with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. Ann Intern Med 2011; 154: 797-805.	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une affection qui touche les femmes et se caractérise par une destruction pulmonaire kystique, des épanchements chyleux, des lymphangioléiomyomes et des angiomyolipomes. Elle est causée par la prolifération de cellules anormales ressemblant à des cellules musculaires lisses. Le sirolimus est un inhibiteur de la rapamycine qui diminue la taille des lésions néoplasiques dans les modèles animaux de la sclérose tubéreuse de Bourneville et réduit la taille des angiomyolipomes et stabilise la fonction pulmonaire chez l'homme. Objectif : Évaluer si le traitement par sirolimus est associé à une	Conception : Étude observationnelle. Cadre : Centre clinique des National Institutes of Health. Patientes : 19 patientes avec une LAM à évolution rapide ou des épanchements chyleux. Intervention : Traitement par sirolimus. Mesures : fonction pulmonaire et taille des épanchements chyleux et des lymphangioléiomyomes avant et pendant le traitement par sirolimus.	Sur une moyenne de 2,5 ans avant le début du traitement par sirolimus, le VEMS moyen (\pm SE) a diminué de 2,8 % \pm 0,8 % prédit et la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone (DLco) a diminué de 4,8 % \pm 0,9 % prédit par an. En revanche, sur une moyenne de 2,6 ans de traitement par sirolimus, le VEMS moyen (\pm SE) a augmenté de 1,8 % \pm 0,5 % prévu et la Dlco a augmenté de 0,8 % \pm 0,5 % prévu par an (P < 0,001). Après le début du traitement par sirolimus, 12 patientes présentant des épanchements chyleux et 11 patientes présentant des lymphangioléiomyomes ont connu une résolution presque complète de ces affections. Chez 2 des 12 patientes, le traitement par sirolimus	Limites : Il s'agissait d'une étude observationnelle. La résolution des épanchements peut avoir affecté les améliorations de la fonction pulmonaire. Conclusion : Le traitement par sirolimus est associé à une amélioration ou à une stabilisation de la fonction pulmonaire et à une réduction de la taille des épanchements chyleux et des lymphangioléiomyomes chez les patientes atteintes de LAM.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
	amélioration de la fonction pulmonaire et à une diminution de la taille des épanchements chyleux.		a permis l'arrêt du drainage pleural.	
Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, Cheng Y, Khindri S, Kovarik JM, Ma S, McCormack FX, Henske EP. Everolimus for the treatment of lymphangioliomyomatosis: a phase II study. Eur Respir J 2015; 46: 783-794.	La lymphangioléiomyomatose est une maladie pulmonaire kystique évolutive rare caractérisée par une activation dérégulée de la signalisation de la voie mTOR.	Il s'agissait d'une étude de phase IIa, multicentrique et ouverte de l'inhibiteur de mTOR évérolimus (2,5 mg/jour augmenté à 10 mg/jour) chez 24 femmes atteintes de lymphangioléiomyomatose. Les critères d'évaluation principaux étaient la tolérance, la pharmacocinétique et les taux sériques de facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF-D) ; les critères d'évaluation secondaires étaient des mesures de la fonction pulmonaire.	Après 26 semaines de traitement par l'évérolimus, la capacité vitale forcée a montré une stabilité, tandis que le volume expiratoire maximal en 1 s s'est amélioré par rapport à la valeur initiale, avec des changements moyens (intervalle de confiance à 95 %) de 10 ml (-111-132) et 114 ml (11-217), respectivement; la distance de marche de 6 min était améliorée de 47 m. Les niveaux médians de VEGF-D et de collagène IV ont diminué par rapport au départ, passant de 1730 pg/mL à 934,5 pg/mL, et de 103 ng/m à 80,5 ng/mL, respectivement. Les événements indésirables étaient pour la plupart de grade 1-2 ; des ulcérations buccales, des maux de tête, des nausées, des stomatites et de la fatigue étaient fréquents. Les événements indésirables graves suspectés d'être liés au traitement comprenaient un œdème périphérique, une pneumonie, une insuffisance cardiaque et une infection à <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Les taux sanguins d'évérolimus ont augmenté proportionnellement à la dose.	Dans cette étude, l'évérolimus a amélioré certaines mesures de la fonction pulmonaire et de la capacité d'exercice et a réduit le VEGF-D sérique et le collagène IV. Les effets secondaires étaient généralement compatibles avec les toxicités connues des inhibiteurs de mTOR, bien que certains aient été graves.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Miao S, Segal S, Peyrard S, Budde K. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016; 31: 111-119.	Les inhibiteurs de mTOR sont recommandés comme traitement de première intention de l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ou à la lymphangioléiomyomatose sporadique (LAM sporadique), mais le suivi est limité. Les données d'efficacité et de tolérance à plus long terme d'un essai de phase 3, en double aveugle, contrôlé par placebo sont présentées.	Suite aux résultats favorables de l'analyse primaire (date limite des données au 30 juin 2011) de l'essai EXIST-2, les patientes recevant encore le traitement de l'étude ont été autorisés à participer à une extension en ouvert. L'évérolimus a été initié à la dose de 10 mg une fois par jour et titré en fonction de la tolérance. Le critère de jugement principal était le taux de réponse de l'angiomyolipome (réduction \geq 50 % par rapport à la valeur initiale des volumes de lésions cibles). La sécurité était un critère d'évaluation secondaire.	À la date limite (1er mai 2013), 112 patientes avaient reçu de l'évérolimus et le taux de réponse chez 107 patientes atteintes d'angiomyolipome (durée médiane d'exposition au médicament de 28,9 mois) était de 54 %. La proportion de patientes ayant obtenu des réductions d'angiomyolipomes de \geq 30 % et \geq 50 % a augmenté au fil du temps, atteignant 81,6 % (62/76) et 64,5 % (49/76), respectivement, à la semaine 96. Aucun patient traité par évérolimus n'a présenté d'hémorragie rénale. Le profil de tolérance à long terme était cohérent avec les rapports précédents ; les événements indésirables (EI) étaient pour la plupart de grade 1/2, et il n'y a eu aucun nouveau problème d'innocuité. La fréquence des EI émergents et des EI graves a diminué avec le temps.	Le traitement à plus long terme par l'évérolimus a semblé sûr et efficace chez les patientes atteintes d'angiomyolipome rénal associé à une STB ou à une LAM sporadique ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale. Une réduction continue du volume de l'angiomyolipome a été démontrée et il n'y a eu aucun saignement lié à l'angiomyolipome ; Les événements indésirables étaient prévisibles et généralement gérables.
Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, Sauter M, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Budde K. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. <i>PLoS One</i> 2017; 12: e0180939	Examiner les effets à long terme de l'évérolimus chez des patientes atteintes d'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville ou à une lymphangioléiomyomatose sporadique.	Suite aux résultats favorables de l'essai en double aveugle EXIST-2 (NCT00790400), les patientes ont été autorisés à recevoir de l'évérolimus en ouvert (phase d'extension). Les patientes initialement assignés au hasard à l'évérolimus ont continué à recevoir la même dose; ceux qui recevaient un placebo sont passés à l'évérolimus 10 mg/jour. Les modifications de dose étaient basées sur la tolérance. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse des angiomyolipomes,	Sur les 112 patientes qui ont reçu \geq 1 dose d'évérolimus, 58 % (IC à 95 %, 48,3 % à 67,3 %) ont obtenu une réponse d'angiomyolipome. Presque tous les patientes (97 %) ont connu une réduction du volume des lésions rénales à un moment donné au cours de la période d'étude. La durée médiane d'exposition à l'évérolimus était de 46,9 mois. Seize (14,3 %) patientes ont présenté une progression de l'angiomyolipome à un moment donné de l'étude. Aucun saignement lié à l'angiomyolipome ou néphrectomie n'a été signalé. Un	Le traitement par l'évérolimus est resté sûr et efficace pendant environ 4 ans. L'évaluation globale des risques/bénéfices soutient l'utilisation de l'évérolimus comme option thérapeutique viable pour le traitement d'un angiomyolipome associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville ou à la lymphangioléiomyomatose sporadique.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		défini comme une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale du volume total des angiomyolipomes rénaux cibles en l'absence de nouveaux angiomyolipomes cibles, une augmentation du volume rénal > 20 % par rapport au nadir et un grade de saignement lié à l'angiomyolipome. 2. Le critère d'évaluation secondaire clé était la sécurité.	patient sous évérolimus a subi une embolisation pour aggravation de la douleur du flanc droit. La réponse aux lésions d'astrocytome à cellules géantes sous-épendymaires a été obtenue chez 48 % des patientes et la réponse aux lésions cutanées chez 68 % des patientes. Les événements indésirables les plus fréquemment suspectés d'être liés au traitement étaient la stomatite (42 %), l'hypercholestérolémie (30,4 %), l'acné (25,9 %), la stomatite aphteuse et la rhinopharyngite (chacun 21,4 %). Dix (8,9%) patientes se sont retirés en raison d'un événement indésirable. La fonction rénale est restée stable et la fréquence des événements indésirables émergents a généralement diminué avec le temps.	
Bee J, Fuller S, Miller S, Johnson SR. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. Thorax 2018; 73: 369-375	Les inhibiteurs de la rapamycine réduisent le déclin de la fonction pulmonaire dans la lymphangioléiomyomatose (LAM), bien que leur bénéfice varie d'un individu à l'autre. Dans cet article, les auteurs ont examiné la réponse de la fonction pulmonaire à la rapamycine et ses effets secondaires dans une cohorte nationale.	Les sujets recevaient de la rapamycine pour une maladie pulmonaire progressive. L'évaluation clinique, le phénotypage détaillé, la fonction pulmonaire lors du suivi, la rapamycine et la surveillance de la tolérance ont été réalisés selon un protocole clinique. Une modification de la fonction pulmonaire, mesurée par la pente du VEMS (Δ VEMS), a été mesurée chez les personnes traitées pendant 1 an ou plus.	La rapamycine a été associée à une amélioration du Δ VEMS chez 21 individus pour lesquels des données de prétraitement étaient disponibles ($p < 0,0001$). Chez 47 traités pendant une durée moyenne de 35,8 mois, le Δ VEMS moyen était de +11 (SD 75) ml/an, bien qu'il variait de +254 à -148 ml/an. Le quartile avec le Δ VEMS positif le plus élevé avait un VEMS avant traitement plus élevé ($p = 0,02$) et des durées de maladie plus courtes ($p = 0,02$) que le quartile le plus bas. Le taux sérique de rapamycine était positivement associé aux effets secondaires	La rapamycine réduit le déclin de la fonction pulmonaire dans la LAM, bien que dans certains cas, le VEMS continue de baisser à un rythme accéléré. Une faible réponse à la rapamycine était associée à une fonction pulmonaire avant le traitement plus faible et à une durée de maladie plus longue, mais pas à la concentration sérique de rapamycine. Une intervention précoce avec de la rapamycine à faible dose peut préserver la fonction pulmonaire et réduire les effets secondaires.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			(p=0,02) mais pas au VEMS sur 1 an. Au cours du premier mois de traitement, des aphtes, des nausées et des diarrhées ont été associés à des taux plus élevés de rapamycine. L'acné, l'œdème et les irrégularités menstruelles avaient tendance à augmenter au cours de la première année de traitement. À la fin de l'observation, la prévalence des effets secondaires était de 5 % ou moins.	
Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, Zonnenberg BA, Fischereder M, Voi M, Louveau AL, Herbst F, Bebin EM, Curatolo P, Zonta A, Belousova E. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patientes with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis. PLoS One 2018; 13: e0201005.	Introduction : L'étude EXIST-2 (NCT00790400) a démontré la supériorité de l'évérolimus par rapport au placebo dans le traitement des angiomyolipomes rénaux associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ou à la lymphangioliomyomatose sporadique (LAM). Cette analyse post hoc de l'étude EXIST-2 visait à évaluer le comportement des angiomyolipomes chez les patientes qui se sont soumis à un examen radiographique continu après l'arrêt de l'évérolimus dans la phase de suivi non interventionnelle.	Méthodes : Pour les patientes qui ont arrêté l'évérolimus à la fin de la phase d'extension pour des raisons autres que la progression de l'angiomyolipome, une seule tomodensitométrie/IRM du rein a été réalisée après 1 an d'arrêt du traitement. Les changements par rapport à la ligne de base et à partir du moment de l'arrêt de l'évérolimus dans la somme des volumes des lésions cibles de l'angiomyolipome ont été évalués au cours de la phase de suivi non interventionnelle (date limite des données, 6 novembre 2015).	Résultats : Sur les 112 patientes ayant reçu ≥ 1 dose d'évérolimus et arrêté le traitement à la fin de la phase d'extension, 34 (30,4 %) étaient éligibles pour participer à la phase de suivi non interventionnelle. Seize des 34 patientes étaient évaluables pour le comportement tumoral de l'angiomyolipome car ils avaient au moins une évaluation d'efficacité valide (c'est-à-dire une tomodensitométrie/IRM rénale) après l'arrêt de l'évérolimus. Au cours de la phase de suivi non interventionnelle, par rapport à l'inclusion, deux patientes (12,5 %) ont présenté une progression de l'angiomyolipome (hémorragie liée à l'angiomyolipome [n = 1], augmentation du volume rénal [n = 1]). Cinq patientes sur 16 (31,3 %) ont présenté une progression de l'angiomyolipome par rapport à l'évaluation de la tumeur de l'angiomyolipome à l'arrêt de	Conclusions : Les lésions d'angiomyolipome présentaient une augmentation de volume après l'arrêt de l'évérolimus chez les patientes atteintes d'angiomyolipome rénal ou de LAM sporadique associée à une TSC, mais il n'y avait aucun signe de repousse rapide.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			l'évérolimus. La variation médiane (intervalle) en pourcentage du volume tumoral de l'angiomyolipome (cm ³) par rapport à l'inclusion était de -70,56 (-88,30 ; -49,64) au moment de l'arrêt de l'évérolimus (n = 11) et de -50,55 (-79,40 ; -23,16) à la semaine 48 (n = 7) après l'arrêt de l'évérolimus. Un décès de patient a été signalé en raison d'une hémorragie d'angiomyolipome.	
Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, Sun H, Shi B, Zhang Y. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 43.	La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante caractérisée par le développement de nombreuses tumeurs bénignes. L'angiomyolipome rénal (AML) survient chez jusqu'à 80 % des patientes atteintes de STB, ce qui est l'une des principales causes de décès liés à la STB chez les patientes adultes. Le but de l'étude était d'évaluer les profils d'efficacité et d'innocuité de l'évérolimus chez les patientes chinoises atteintes d'un AML associée à la STB (AML-SYB).	Dans cet essai ouvert non randomisé de 2 ans, 18 patientes de AML-STB, avec au moins un AML de 3 cm ou plus dans son diamètre le plus long, ont été recrutés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'évérolimus chez des patients chinois. L'évérolimus n'a été administré que pendant les 12 premiers mois. Le critère d'évaluation principal était une réduction de 50 % ou plus par rapport au volume de AML par rapport à la valeur initiale en l'absence de nouveau AML ≥ 1 cm et aucun saignement lié à l'AML de grade ≥ 2. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient : la sécurité, la fonction pulmonaire et les lésions cutanées. Une tomodensitométrie de l'AML, une imagerie par résonance magnétique des lésions cérébrales et des tests de la fonction pulmonaire ont été effectués. Les événements indésirables ont été étudiés à l'aide	La proportion de patientes ayant obtenu une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale de la somme des volumes des lésions cibles est passée de 52,94 % à 3 mois à 58,82 % et 66,67 % aux mois 6 et 12, respectivement. Pendant la période de traitement par évérolimus, chez les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose, le volume expiratoire forcé moyen en 1 s (VEMS) a augmenté de 276 ± 78 ml (P < 0,001), la capacité vitale forcée (CVF) a augmenté de 433 ± 170 ml (P < 0,001), et le volume résiduel a diminué de 408 ± 243 ml (P = 0,009), par rapport aux valeurs de base. Le volume de l'AML et la fonction pulmonaire se sont approchés, mais ne sont pas complètement revenus aux valeurs de base. Le taux de réponse des lésions cutanées était de 37,5 % après 12 mois de traitement, tombant à 21,4 % 12 mois après	Les angiomyolipomes ont quelque peu régressé pendant le traitement par l'évérolimus mais avaient tendance à augmenter de volume après l'arrêt du traitement. L'évérolimus a été bien toléré et a montré une activité prometteuse chez les patientes chinoises atteintes de AML-STB, cependant, les auteurs alertaient sur l'hémorragie potentiellement mortelle d'un AML volumineux au début de la période, et l'évolution ganglionnaire métastatique d'un AML épithélioïde.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		du CTCAE v4.0. Toutes les analyses ont utilisé un niveau de signification de 0,05 et ont été générées dans le logiciel SPSS19.0.	l'arrêt de l'évérolimus. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la mucite buccale, les menstruations irrégulières, les douleurs abdominales, l'hypertriglycémie et les maux de tête. Les événements indésirables de grade 3 les plus courants étaient des menstruations irrégulières et une mucite buccale. De plus, un patient est décédé d'une hémorragie spontanée d'un AML pendant le traitement par évérolimus, même avec une réduction du volume de l'AML de 60,68 % à 3 mois. Un deuxième décès était dû à une progression épithélioïde d'un AML, avec métastases à de multiples ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, décédé d'une infection grave un mois après la chirurgie.	
Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 204	La lymphangioléiomyomatose est une maladie rare causée par l'activation non régulée de la voie de signalisation mTOR. Le sirolimus a montré une efficacité dans un essai de phase 3 chez des patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose, mais la dose optimale reste incertaine.	Les auteurs ont étudié l'efficacité et la tolérance du sirolimus à faible dose par rapport au sirolimus à dose conventionnelle. Les données cliniques de 39 patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (âge moyen, 34,8 ans ; durée médiane de traitement, 29,6 mois) qui ont reçu du sirolimus ont été revues rétrospectivement. Le sirolimus à faible dose a été défini comme toute dose qui maintenait des concentrations sanguines moyennes inférieures à celles maintenues avec des doses conventionnelles (5-15 ng/mL).	Cinquante et un pour cent des patientes ont reçu un traitement à faible dose. Le taux de déclin de la fonction pulmonaire a diminué après traitement dans l'ensemble du groupe (volume expiratoire forcé en 1 s [VEMS], - 0,12 ± 0,47 [avant] vs 0,24 ± 0,48 % prédit/mois [après], p = 0,027 ; capacité de diffusion du monoxyde de carbone [DLco], - 0,33 ± 0,61 vs 0,03 ± 0,26 % prédit/mois, p = 0,006) par rapport à avant traitement. Dans le groupe à faible dose, le taux de baisse du VEMS (- 0,08 ± 0,38 [avant] vs 0,19 ± 0,51 % prédit/mois [après], p = 0,264) et	Le sirolimus à faible dose peut stabiliser le déclin de la fonction pulmonaire chez les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose, mais son efficacité semble inférieure à celle du sirolimus à dose conventionnelle.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			DLco (-0,13 ± 0,62 vs 0,02 ± 0,28 % prédit/mois, p = 0,679) a montré une tendance numérique à l'amélioration après le traitement ; cependant, le groupe à dose conventionnelle a montré une amélioration significative du VEMS (- 0,26 ± 0,54 [avant] vs 0,22 ± 0,38 [après] % prédit/mois, p = 0,024) et de la DLco (- 0,55 ± 0,58 vs 0,04 ± 0,25% prédit/mois, p = 0,002) après traitement. Des événements indésirables (EI) sont survenus chez 89,7 % des patientes et les événements indésirables les plus fréquents étaient l'hypercholestérolémie (43,6 %), suivie de la stomatite (35,9 %). Les survenues d'évènements indésirables étaient similaires entre les groupes à faible dose et à dose conventionnelle (85,0 % contre 94,7 %, p = 0,605).	
Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Setchell K, Trapnell BC, Inoue Y, McCormack FX. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2019; 53	L'essai multicentrique international sur la lymphangioléiomyomatose (LAM) Efficacy of Sirolimus (MILES) a révélé que le sirolimus stabilisait la fonction pulmonaire chez les patientes atteintes de LAM modérément sévère. Le but de cette étude était d'examiner plus avant la cohorte MILES pour les effets des caractéristiques raciales, démographiques, cliniques et physiologiques des patientes sur la progression de la maladie et la réponse au traitement dans la LAM.	Les sujets ayant participé à l'essai MILES ont été stratifiés sur la base du statut ménopausique (pré-ménopausique/post-ménopausique), de la race (asiatique/caucasienne), de la réactivité aux bronchodilatateurs (présent/absent), du volume expiratoire initial forcé en 1 s (VEMS ; 51-70 % versus ≤50 % prédit) et l'association de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (oui/non). Un modèle linéaire à effets mixtes a été utilisé pour comparer les différences de pente, et des tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer les médianes et les	Dans le groupe placebo MILES, les patientes pré-ménopausées ont diminué 5 fois plus rapidement que les patientes post-ménopausées (moyenne±se pente du VEMS -17±3 versus -3±3 mL-mois-1 ; p=0,003). Après traitement par sirolimus, les patientes pré-ménopausées (-17±3 versus -1±2 mL-mois-1 ; p<0,0001) et post-ménopausées (-3±3 versus 6±3 mL-mois-1 ; p = 0,04) ont présenté une réponse bénéfique dans la pente moyenne ± se du VEMS par rapport au groupe placebo. La race, le sous-type de LAM, la réponse aux	Chez les patientes LAM, le traitement par sirolimus est bénéfique indépendamment du statut ménopausique, de la race, de la réponse aux bronchodilatateurs, du VEMS de base ou de l'association à la STB. Le VEGF-D sérique et le statut ménopausique peuvent aider à éclairer les décisions thérapeutiques.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		proportions entre les groupes de traitement dans chaque strate.	bronchodilatateurs ou le VEMS initial n'ont pas eu d'impact sur le taux de progression de la maladie dans le groupe placebo ou sur la réponse au traitement dans le groupe sirolimus. Le statut ménopausique et la race ont eu des effets différents sur le profil d'événements indésirables du sirolimus. Le facteur de croissance endothélial vasculaire sérique (VEGF)-D >600 pg·mL ⁻¹ sérique de base a identifié des sous-groupes de patientes qui étaient plus susceptibles de décliner sous placebo et de répondre au traitement par sirolimus.	
Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, Liu S, Xu X, Xu KF. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patientes with lymphangioleiomyomatosis. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 206	Justification : Il a été démontré dans un essai clinique randomisé et contrôlé que le sirolimus stabilise la fonction pulmonaire chez les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM) traités pendant une période de 12 mois; cependant, le déclin de la fonction pulmonaire avant le traitement et après l'arrêt du médicament a indiqué qu'une exposition continue est nécessaire pour supprimer la progression de la maladie.	Élucider la durabilité et la tolérabilité du traitement au sirolimus à long terme chez les patientes asiatiques atteintes de LAM. Méthodes : les auteurs ont mené une étude de tolérabilité et d'efficacité à un seul bras, ouverte, du sirolimus chez 63 femmes atteintes de LAM dans 9 sites au Japon. Les sujets ont reçu du sirolimus pendant 2 ans à des doses ajustées pour maintenir une concentration sanguine minimale de 5 à 15 ng/ml.	Cinquante-deux sujets (82,5%) ont terminé l'essai avec une observance moyenne du médicament de plus de 80% dans l'ensemble au cours de l'étude. Le nombre d'événements indésirables était le plus élevé au cours des 6 premiers mois de traitement, mais ils ont continué à se produire avec une fréquence décroissante tout au long de la période d'étude de 2 ans. Sur les 1 549 événements indésirables, 27 ont été classés comme graves, dont une pneumopathie à sirolimus réversible chez 3 patientes. Une nouvelle hypercholestérolémie est survenue chez 30 patientes (48 %) ; microcytose chez 10 patientes; perte de poids corporel chez 33 patientes; et augmentation de la pression artérielle qui a nécessité un traitement chez 5 patientes. Le	Bien que le traitement par le sirolimus à long terme des patientes asiatiques atteintes de LAM ait été associé à un grand nombre d'événements indésirables, y compris trois épisodes de pneumonie, la plupart des patientes ont terminé le traitement de 2 ans avec une bonne observance du traitement et une qualité de vie et une fonction pulmonaire stable.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			VEMS, la CVF et les paramètres de qualité de vie étaient stables dans l'ensemble de la cohorte de l'étude pendant la période d'étude, mais des améliorations de la fonction pulmonaire de base à 2 ans se sont produites dans le sous-groupe de patientes ayant des antécédents de chylothorax.	
Revilla-López E, Berastegui C, Méndez A, Sáez-Giménez B, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Pujana MA, Ramon MA, Gómez-Ollés S, Roman A. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangioleiomyomatosis: a single referral centre experience. Scientific reports 2021; 11: 10171.	Il existe peu de données publiées sur le traitement à long terme par sirolimus dans la lymphangioléiomyomatose (LAM). L'objectif de cette étude était de décrire l'effet à long terme du sirolimus dans une série de patientes LAM suivies dans un centre de référence, en se concentrant sur la fonction pulmonaire.	Les auteurs ont revu rétrospectivement une série de 48 patientes atteintes de LAM diagnostiquée, suivie et traitée par sirolimus dans un seul centre. La réponse au sirolimus a été évaluée à 1 et 5 ans. Une réponse négative au sirolimus a été définie comme une baisse du VEMS supérieure à - 75 ml/an. Un modèle à effets mixtes a été utilisé pour estimer les changements longitudinaux du VEMS (pente moyenne), à la fois en valeur absolue (ml/an) et en valeurs prédites (% prédit/an).	Sur un total de 48 patientes, 9 patientes ont subi une transplantation pulmonaire et 4 sont décédées au cours de l'étude. La pente moyenne (IC à 95 %) du VEMS sur 5 ans était de - 0,14 (- 26,13 à 25,85) ml/an dans l'ensemble du groupe LAM, 42,55 (14,87 à 70,22) ml/an dans le groupe répondeur, - 54,00 (- 71,60 à - 36,39) ml/an dans le groupe répondeur partiel et - 84,19 (- 113,5 à - 54,0) ml/an dans le groupe non répondeur. Après 5 ans de traitement par sirolimus, 59 % ont eu une réponse positive, 30 % ont eu une réponse partielle et 11 % ont eu une réponse négative.	Cette étude a révélé que le traitement par sirolimus avait un effet positif à long terme sur la plupart des patientes atteintes de LAM.

2.4.3 Pneumothorax

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, Maurer J, McCormack FX, Sahn SA. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest 2006; 129: 1274-1281	Le pneumothorax est une complication fréquente de la lymphangioléiomyomatose (LAM) et l'approche optimale de son traitement et de sa prévention est inconnue. Des pleurodèses chimiques ou chirurgicales sont souvent nécessaires pour prévenir les récurrences. Cependant, leur efficacité dans la LAM n'est pas claire et leur contribution aux complications périopératoires lors de la transplantation pulmonaire est incertaine.	<p>Contexte : La base de données de la Fondation LAM.</p> <p>Conception : Un questionnaire a été envoyé à toutes les patientes enregistrées qui avaient au moins un pneumothorax pour déterminer les taux et les modèles de récurrence et l'efficacité des interventions. Un deuxième questionnaire a été envoyé aux patientes LAM enregistrées qui ont reçu une transplantation pulmonaire.</p> <p>Patientes ou participants : Sur 395 patientes enregistrées, 260 patientes (66 %) ont signalé au moins un pneumothorax au cours de leur vie, dont 193 (74 %) ont rempli le questionnaire. Sur les 85 patientes transplantées pulmonaires qui ont reçu un questionnaire séparé, 80 patientes (94 %) ont répondu.</p>	<p>Sur les 193 répondants au questionnaire sur le pneumothorax, des données sur 676 épisodes de pneumothorax ont été recueillies. Quarante-deux pour cent (158 des 193 patientes) ont eu leur premier pneumothorax avant un diagnostic de LAM. Cent quarante patientes (73 %) ont eu au moins un pneumothorax supplémentaire, soit une récurrence homolatérale (99 des 140 patientes, 71 %) ou un pneumothorax controlatéral (104 des 140 patientes, 74 %). Les taux de récurrence étaient de 66% après traitement conservateur, 27% après pleurodèse chimique et 32% après chirurgie. Chez les patientes ayant subi une transplantation pulmonaire, une pleurodèse chimique ou chirurgicale préalable a été réalisée chez 45 des 80 patientes (56 %). Quatorze des 80 patientes (18 %) ont signalé des saignements postopératoires pleuraux, dont 13 (93 %) avaient déjà eu une pleurodèse.</p>	<p>La pleurodèse chimique ou la chirurgie sont tout aussi efficaces et meilleures que le traitement conservateur pour prévenir la récurrence du pneumothorax dans la LAM. En raison du taux élevé de récurrence, l'une ou l'autre procédure doit être envisagée pour le pneumothorax initial chez ces patientes. Cependant, les deux contribuent à une augmentation des saignements périopératoires après une transplantation pulmonaire, sans effet sur la durée du séjour à l'hôpital.</p>

2.4.4 Transplantation pulmonaire

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quetant S, Leroy-Ladurie F, Guillemain R, Philit F, Dauriat G, Grenet D, Stern M. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. Transplantation 2008; 86: 515-520	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie rare, conduisant dans certains cas à une insuffisance respiratoire terminale. La transplantation pulmonaire (TP) représente une option thérapeutique dans la LAM pulmonaire avancée.	Les auteurs ont mené une étude rétrospective multicentrique de 44 patientes ayant subi une TP pour LAM dans 9 centres en France entre 1988 et 2006.	Toutes les patientes étaient des femmes avec un âge moyen de 41 +/- 10 ans au moment de la TP. Il y a eu 34 transplantations monopulmonaires et 11 transplantations bilatérales (une retransplantation). Des événements cliniques antérieurs liés à la LAM étaient présents chez 75 % des patientes et des interventions chirurgicales thoraciques antérieures ont été notées dans 86,6 % des cas. Au dernier bilan préopératoire, 30 patientes avaient un trouble obstructif (volume expiratoire maximal en 1 seconde : 26 % +/- 14 % de la valeur prédite) et 15 patientes avaient un trouble mixte restrictif et obstructif, avec un KCO moyen = 27 % +/- -8,8 % de la prévision, PaO ₂ =52,8+/-10,4 et PaCO ₂ =42,6+/-9,8 mm Hg. Une circulation extracorporelle peropératoire a été nécessaire dans 13 cas. La durée de la ventilation mécanique était de 7,5 +/- 12,8 jours. La durée médiane de suivi était de 37 mois. Les taux de survie à 1, 2, 5 et 10 ans étaient de 79,6 %, 74,4 %, 64,7 % et 52,4 %, respectivement. Des adhérences pleurales étendues ont été trouvées chez 21 patientes conduisant à une hémorragie peropératoire sévère. Les complications postopératoires liées à la LAM étaient un pneumothorax dans le poumon natif chez cinq	Malgré une morbidité élevée principalement causée par des interventions chirurgicales antérieures et des complications liées à la maladie, la TP est une option thérapeutique satisfaisante pour l'insuffisance respiratoire terminale dans la LAM.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			patientes, un chylothorax chez six patientes, une déhiscence bronchique ou une sténose chez sept patientes. Il y a eu deux cas de récurrence de LAM.	
Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. PLoS One 2016; 11: e0146749.	La transplantation pulmonaire a été établie comme l'option thérapeutique ultime pour les patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM) avancée. Cependant, le pronostic après inscription sur liste et les circonstances de la transplantation pulmonaire sous sirolimus n'ont jamais été rapportés.	Dans cette enquête nationale, les auteurs ont analysé les données de 98 patientes ayant une LAM et inscrites sur liste pour une transplantation pulmonaire dans le réseau japonais de transplantation d'organes.	La transplantation avait été réalisée chez 57 patientes en date de mars 2014. Le taux de survie était de 86,7% à 1 an, 82,5% à 3 ans, 73,7% à 5 ans et 73,7% à 10 ans. Sur les 98 patientes, 21 avaient un statut inactif et ont reçu du sirolimus plus fréquemment que celles qui étaient activées (67% vs 5%, p<0,001). Neuf des douze patientes restées inactives en mars 2014 ont commencé le sirolimus avant ou pendant qu'elles étaient sur une liste d'attente, et sont restées sous sirolimus par la suite. Bien que l'analyse statistique n'ait montré aucune différence statistiquement significative, le taux de survie après l'inscription avait tendance à être meilleur pour les receveuses de transplantation pulmonaire que pour celles qui attendaient une transplantation (p = 0,053).	La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique satisfaisante pour la LAM avancée, mais les conditions de la période pré-transplantation des patientes ayant une LAM sont susceptibles de changer avec l'utilisation du sirolimus.
Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. J Heart Lung Transplant 2019; 38: 949-955	L'objectif principal de notre étude était d'obtenir des résultats spécifiques à la maladie après une transplantation pulmonaire (TP) chez des patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose (LAM).	Les auteurs ont interrogé la base de données du réseau d'approvisionnement et de transplantation d'organes pour identifier les patientes LAM ayant subi une TP aux États-Unis. La survie globale a été analysée avec des courbes de Kaplan-Meier. Les estimations de survie entre les sous-	Cent trente-huit femmes atteintes de LAM ont subi une <TP dans 31 centres entre janvier 2003 et juin 2017. L'âge médian à l'inscription et à la greffe était de 44 (IQR : 36-51) et 45 (IQR : 38-52) ans, respectivement. Le temps médian passé sur la liste d'attente de TP était de 257 (IQR : 85-616) jours. La	La survie médiane après TP dans la LAM est de 12 ans et est nettement meilleure que dans d'autres maladies pulmonaires.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		groupes d'intérêt ont été comparées à l'aide de la méthode du log-rank. Des modèles de risque proportionnel de Cox ont été utilisés pour déterminer les variables pré-transplantation qui ont un impact sur la survie post-TP.	majorité des patientes (109/134, 81 %) ont reçu une TP séquentielle bilatérale. Le temps ischémique médian était de 4,9 (IQR : 4,1-6,1) heures. La survie actuarielle de Kaplan-Meier après TP pour les patientes LAM à 1, 5 et 10 ans était de 94 %, 73 % et 56 %, respectivement. La survie post-TP était significativement meilleure dans la LAM que dans les autres maladies pulmonaires (survie à 10 ans 56 % contre 32 %, p < 0,01), et cet avantage a persisté après une analyse appariée selon l'âge et le sexe (survie à 10 ans 54 % vs 37 %, p < 0,01). Les paramètres pré-transplantation, tels que la présence d'hypertension pulmonaire, la distance de marche de six minutes, l'âge au moment de la transplantation, le temps d'ischémie pendant la transplantation ou le type de transplantation (TP séquentielle simple vs bilatérale), n'ont pas affecté la survie post-transplantation.	
Salman J, Ius F, Sommer W, Siemeni T, Fleissner F, Alhadidi H, Kugler C, Avsar M, Haverich A, Warnecke G, Tudorache I, Kuhn C. Long-Term Results of Bilateral Lung Transplantation in Patientes With End-Stage Pulmonary Lymphangioliomyomatosis. Progress in transplantation 2019; 29: 115-121	La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie rare chez la femme, entraînant une détérioration progressive de la fonction pulmonaire et une insuffisance respiratoire. Cette étude avait objectif d'étudier les résultats des patientes atteintes de LAM en phase terminale qui ont subi une transplantation pulmonaire dans un centre.	Les dossiers des patientes atteintes de LAM transplantés dans un établissement entre février 1997 et mai 2015 ont été revus rétrospectivement. La morbidité et la mortalité ont été analysées et la survie actuarielle a été calculée à l'aide des méthodes de Kaplan-Meier. La survie cumulée des patientes transplantées atteintes de LAM dans ce centre a été comparée à la survie après transplantation due à différentes maladies dans le même	Au cours de la période d'étude, 25 patientes ont subi une transplantation pulmonaire pour LAM. Toutes les patientes étaient des femmes avec un âge moyen de 50 (9) ans. Treize patientes (52 %) avaient déjà subi une thoracotomie. Toutes les patientes (100 %) ont reçu une transplantation pulmonaire bilatérale. Un cas (4 %) de mortalité à l'hôpital s'est produit et 9 (36 %) décès tardifs. Deux (8 %) cas de	La transplantation pulmonaire offre une approche thérapeutique précieuse pour les patientes atteintes de LAM pulmonaire terminale.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
		centre et aux résultats de l' <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i> . La qualité de vie a été évaluée par une auto-évaluation du patient à la fin de la première année postopératoire.	décès tardifs étaient dus à un dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire. Les taux de survie à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 92 %, 84 % et 76 %. Les mesures de qualité de vie étaient supérieures à la normale dans les huit sous-échelles de l'enquête abrégée sur la santé en 36 éléments un an après la transplantation.	
Zhang J, Liu D, Yue B, Ban L, Zhou M, Wang H, Lv J, Wu B, Zhai Z, Xu KF, Chen W, Chen J. A Retrospective Study of Lung Transplantation in Patientes With Lymphangioliomyomatosis: Challenges and Outcomes. <i>Front Med (Lausanne)</i> 2021; 8: 584826	<p>La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie rare qui entraîne généralement un déclin progressif de la fonction pulmonaire. L'expérience est encore limitée dans la LAM, en particulier au sein de la population asiatique, et pour ce qui concerne le traitement médicamenteux combiné avant et après la transplantation pulmonaire (TP).</p> <p>Cette étude visait à résumer les données cliniques des patientes atteintes de LAM pulmonaire qui ont subi une LT dans des centres en Chine.</p>	Une revue rétrospective a été menée de toutes les patientes atteintes de LAM subissant une TP dans les deux plus grands centres de Chine entre 2010 et 2018. Les données pré- et post-transplantation ont été évaluées et analysées.	Au total, 25 patientes atteintes de LAM ont subi une TP bilatérale. L'âge moyen était de $35,0 \pm 8,6$ ans au diagnostic et de $36,8 \pm 9,3$ ans au moment de la greffe. Avant la TP, seuls six patientes pouvaient effectuer un test de fonction pulmonaire ; le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) avant TP était de $15,9 \pm 6,9$ %. Vingt et une patientes (84 %) ont eu un pneumothorax récidivant, dont quatre (16,0 %) ont nécessité une pleurodèse. Huit patientes (32 %) ont été traitées par sirolimus avant la greffe pendant 3,9 ans (1 à 9 ans). Le volume moyen de saignement intra-chirurgical était de $1\,280 \pm 730$ ml nécessitant une transfusion de $1\,316 \pm 874$ ml en raison d'une adhérence modérée à sévère et d'une pleurodèse pré-greffe. Les causes de décès de quatre patientes (16 %) comprenaient un dysfonctionnement primaire du greffon, une déhiscence bronchique avec utilisation à long terme de	Ces données sur la TP pour les patientes atteintes de LAM de la population asiatique sont concordantes avec la littérature. L'utilisation péri-transplantation du sirolimus et les complications liées à la LAM doivent être mieux définies et constamment surveillées.

Référence	Contexte et objectifs	Méthodes	Principaux résultats	Conclusion et signification
			sirolimus et des infections incontrôlables. La durée médiane de suivi après TP était de 41,1 ± 25,0 mois.	

3 Annexes

3.1 Recherche documentaire et sélection des articles

3.1.1 Recherche documentaire

Sources consultées	PubMed : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Période de recherche	1999 - juin 2021
Langues retenues	Français / Anglais
Mots clés utilisés	Lymphangioliomyomatosis ; tuberous sclerosis ; angiomyolipoma ; biopsy ; genetics ; treatment ; mTOR inhibitor ; sirolimus; everolimus
Nombre d'études recensées	Bibliographie totale sélectionnée pour le PNDS = 108
Nombre d'études retenues	Argumentaire : 51

3.1.2 Sélection des articles

Tous les articles ont été analysés du fait de la rareté de la pathologie. Les principales études publiées dans des revues à comité de lecture ont été retenues, en particulier celles conduisant à une modification des pratiques. Les plus importantes ont été sélectionnées dans l'argumentaire scientifique. Les articles de revue générale ne figurent pas dans cet argumentaire scientifique, mais une sélection figure dans la bibliographie du PNDS.

3.2 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Kaïs AHMAD et le Professeur Vincent COTTIN, Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr K. AHMAD, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr E. BLANCHARD, Pneumologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- Pr V. COTTIN, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr M. KERJOUAN, Pneumologie, CHU de Rennes, Rennes
- Dr R. LAZOR, , Pneumologie, CHUV, Lausanne (Suisse)
- Pr M. REYNAUD-GAUBERT, Pneumologie, CHU Nord (AP-HM), Marseille
- Pr C. TAILLE, Pneumologie, Hôpital Bichat, AP-HP Paris
- Pr Y. UZUNHAN, Pneumologie, Hôpital Avicenne AP-HP, Paris
- Dr L. WEMEAU, Pneumologie, CHU de Lille, Lille

Groupe de lecture

- Dr C. ANDREJAK, Pneumologie, CHU Amiens, Amiens
- Dr D. BAUD, Pneumologie, Issy les Moulineaux
- Pr P. BONNIAUD, Pneumologue, CHU Dijon
- Pr P.Y. BRILLET, Radiologie, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Pr A. CALENDER, Génétique, CHU de Lyon, Lyon
- Pr L. CHALABREYSSE, Anatomie et Cytologie Pathologique, CHU de Lyon, Lyon
- Dr I. COURT-FORTUNE, Pneumologie, Hôpital Nord, St-Etienne
- M N.P. DESBAILLETS, Membre de l'association ASTB
- Pr G. FERRETTI, Radiologie, CHU Grenoble, Grenoble
- Mme A. GUILLEMOT, Infirmière coordinatrice maladies rares, CHU Lyon, Lyon
- Mme L. HARDELIN, Diététicienne, CHU Lyon, Lyon
- Pr M. KAMBOUCHNER, Anatomie et Cytologie Pathologique, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Dr V. LECLERC, Membre du bureau de l'association FLAM
- Pr M. LEDERLIN, Radiologie, CHU de Rennes, Rennes
- Dr M.C. MALINGE, Génétique, CHU Angers, Angers
- M. A. MANCEL, Président de l'association FLAM
- Pr S. MARCHAND-ADAM, Pneumologie, CHU de Tours, Tours
- Dr JM. MAURY, Chirurgie thoracique, Lyon
- Dr J-M. NACCACHE, Pneumologie, Hôpital Saint Joseph, Paris
- Dr M. NASSER, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Pr H. NUNES, Pneumologie, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Dr G. PAGNOUX, Radiologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr G. PRÉVOT, Pneumologie, CHU de Toulouse, Toulouse
- Dr C. ROUSSET-JABLONSKI, Gynécologie, Centre Léon Bérard, Lyon
- Pr O. ROUVIERE, Radiologie, CHU Lyon, Lyon
- Dr S. SI-MOHAMED, Radiologie, CHU Lyon, Lyon
- Pr R. TOURAINE, Génétique, CHU de St-Etienne, St-Etienne

- Dr J. TRACLET, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr S. TURQUIER, Explorations fonctionnelles respiratoires, CHU de Lyon, Lyon
- M. S. VAGNARELLI, Psychologue, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris

Remerciements

Nous remercions Mme Meryem SARI HASSOUN et Mme Céline LUSTREMANT (RespiFIL) pour leur aide à la réalisation de ce PNDS.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

L'analyse bibliographique a été réalisée par le Pr Vincent Cottin et le Dr Kaïs Ahmad, qui ont rédigé une première version du PNDS, à partir de la version du PNDS publiée en 2012. L'analyse bibliographique et le PNDS ont été mis à jour, revus et corrigés par le groupe de rédaction par échange de courriers électroniques. Le PNDS (seconde version) a ensuite été adressé par courrier électronique au groupe multidisciplinaire réuni en groupes de travail, qui ont corrigé le document par courrier électronique et visio-conférence. La troisième version du PNDS a été corrigée puis validée par le groupe de rédaction par échange de courriers électroniques.

4 Références bibliographiques

1. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, Maurer J, McCormack FX, Sahn SA. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274-1281.
2. Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. *PLoS One* 2016; 11: e0146749.
3. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, Moss J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000; 214: 441-446.
4. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-153.
5. Bee J, Fuller S, Miller S, Johnson SR. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax* 2018; 73: 369-375.
6. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, Sauter M, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Budde K. Everolimus long-term use in patientes with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One* 2017; 12: e0180939.
7. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Miao S, Segal S, Peyrard S, Budde K. Everolimus for renal angiomyolipoma in patientes with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-119.
8. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.
9. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, Zonnenberg BA, Fischereeder M, Voi M, Louveau AL, Herbst F, Bebin EM, Curatolo P, Zonta A, Belousova E. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patientes with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One* 2018; 13: e0201005.
10. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-1102.
11. Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, Sun H, Shi B, Zhang Y. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 43.
12. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex : renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451-456.
13. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103: 766-772.
14. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-594.
15. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmueller P, Jais X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taille C, Lacronique J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patientes. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-640.

16. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack FX. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-668.
17. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, Cheng Y, Khindri S, Kovarik JM, Ma S, McCormack FX, Henske EP. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-794.
18. Gonano C, Pasquier J, Daccord C, Johnson SR, Harari S, Leclerc V, Falconer L, Miano E, Cordier JF, Cottin V, Lazor R. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 222.
19. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, McCarthy K, Finlay GA, Brown KK, Ruoss SJ, Avila NA, Moss J, McCormack FX. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest* 2019; 155: 288-296.
20. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Setchell K, Trapnell BC, Inoue Y, McCormack FX. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019; 53.
21. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286-1292.
22. Harari S, Torre O, Elia D, Caminati A, Pelosi G, Specchia C, Zompatori M, Cassandro R. Improving Survival in Lymphangioleio-myomatosis: A 16-Year Observational Study in a Large Cohort of Patientes. *Respiration* 2021: 1-11.
23. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, Gray B, Geiling S, Telford H, Tattersfield AE, Hubbard RB, Johnson SR. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011;104:971-9.
24. Hasani AM, Matthew B, Goljamali M, Chen YC, Stylianou M, Pirooznia M, Taveira-DaSilva A, Chen MY, Wen H, Moss J. Effect of non-uniform cyst distribution in lymphangioleiomyomatosis on pulmonary function: a cross-sectional study. *Eur Respir J* 2021; 57.
25. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, Nakatani Y, Hebisawa A, Konno R, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patientes. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1776-1785.
26. Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, Liu S, Xu X, Xu KF. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patientes with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 206.
27. Johnson J, Johnson SR. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use. *Thorax* 2019; 74: 999-1002.
28. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-633.
29. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patientes with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-803.
30. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patientes with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 949-955.
31. Kristof AS, Zhi Li P, Major P, Landry JS. Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex in Quebec: Prevalence and Health-care Utilization. *Chest* 2015; 148: 444-449.

32. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536-541.
33. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, Ferrans VJ, Moss J, Travis WD. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-484.
34. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-Dasilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-1606.
35. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, Hedin CJ, Hunsberger S, Kristof AS. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-671.
36. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62: 176-180.
37. Revilla-López E, Berastegui C, Méndez A, Sáez-Giménez B, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Pujana MA, Ramon MA, Gómez-Ollés S, Roman A. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangiomyomatosis: a single referral centre experience. *Scientific reports* 2021; 11: 10171.
38. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quétant S, Leroy-Ladurie F, Guillemain R, Philit F, Dauriat G, Grenet D, Stern M. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008; 86: 515-520.
39. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-DaSilva A, McCormack FX, Avila NA, DeCastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL. The NHLBI Lymphangiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-111.
40. Salman J, Ius F, Sommer W, Siemeni T, Fleissner F, Alhadidi H, Kugler C, Avsar M, Haverich A, Warnecke G, Tudorache I, Kuhn C. Long-Term Results of Bilateral Lung Transplantation in Patients With End-Stage Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)* 2019; 29: 115-121.
41. Sekimoto Y, Suzuki K, Okura M, Hayashi T, Ebana H, Kumasaka T, Mitani K, Nishino K, Okamoto S, Kobayashi E, Takahashi K, Seyama K. Uncommon radiologic computed tomography appearances of the chest in patients with lymphangiomyomatosis. *Scientific reports* 2021; 11: 7170.
42. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A, Stylianou MP, Lin JP, Chen X, Moss J. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-808.
43. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, Moss J. Pneumothorax after air travel in lymphangiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 665-670.
44. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797-805.
45. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax* 2020; 75: 904-907.

46. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines P. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patientes. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321-337.
47. Yeoh ZW, Navaratnam V, Bhatt R, McCafferty I, Hubbard RB, Johnson SR. Natural history of angiomyolipoma in lymphangiomyomatosis: implications for screening and surveillance. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 151.
48. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 204.
49. Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 445-452.
50. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138: 674-681.
51. Zhang J, Liu D, Yue B, Ban L, Zhou M, Wang H, Lv J, Wu B, Zhai Z, Xu KF, Chen W, Chen J. A Retrospective Study of Lung Transplantation in Patientes With Lymphangiomyomatosis: Challenges and Outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 584826.