

# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2021

## LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

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

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	<b>5</b>
1.1 Quand suspecter le diagnostic de LAM ?	5
1.2 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes?	5
1.3 Comment est porté le diagnostic de LAM ?	6
1.4 Quels sont les principes de prise en charge ?	6
1.5 Comment s'organise le suivi de la patiente ?	7
<b>2 Introduction</b> .....	<b>8</b>
2.1 Objectif	8
2.2 Méthode	8
<b>3 Évaluation initiale de la LAM</b> .....	<b>8</b>
3.1 Objectifs principaux	8
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Bilan clinique	9
3.3.1 Interrogatoire des patientes	9
3.3.2 Examen physique	10
3.3.3 Examens paracliniques	10
3.3.3.1 Examens permettant de confirmer le diagnostic de LAM	10
3.3.3.2 Examens permettant l'évaluation de la sévérité de l'atteinte pulmonaire	23
3.3.3.3 Bilan de STB chez les patientes avec LAM	25
3.3.3.4 Examens utiles au diagnostic différentiel de la LAM avec d'autres maladies kystiques pulmonaires diffuses (annexe 4)	26
<b>4 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>27</b>
4.1 Objectifs	27
4.2 Professionnels impliqués	27
4.3 Information et éducation thérapeutique des patientes	27
4.4 Rôle des associations de patientes	30
4.5 Traitement pharmacologique	30
4.5.1 Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organes	30
4.6 Prise en charge du pneumothorax	32
4.7 Traitement du chylothorax	33
4.8 Traitement des angiomyolipomes	33
4.8.1 Embolisation des angiomyolipomes	34
4.8.2 Traitement médical des angiomyolipomes	34
4.8.3 Chirurgie rénale conservatrice	34
4.9 Oxygénothérapie	35
4.10 Transplantation pulmonaire	35
4.10.1 Critères de transplantation pulmonaire	35
4.10.2 Quel est le type de transplantation indiqué dans la LAM ?	36
4.10.3 La présence d'angiomyolipomes modifie-t-elle la possibilité de transplantation pulmonaire ?	36
4.10.4 Traitement immunosuppresseur après transplantation pour LAM	36
4.11 Réhabilitation respiratoire	37
4.12 Soutien psychologique	37
4.13 Évaluation et prise en charge de l'ostéoporose	37
<b>5 Suivi</b> .....	<b>38</b>
5.1 Objectifs	38
5.2 Professionnels impliqués	38

5.3	Rythme et contenu des consultations	38
5.3.1	Examen clinique	39
5.3.2	Examens paracliniques	39
<b>6</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>40</b>
6.1	Annexe 1 : Liste des participants	40
6.2	Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients	42
6.3	Annexe 3 : Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	45
6.4	Annexe 4 : Maladies kystiques pulmonaires diffuses en tomодensitométrie autres que la LAM	46
6.5	Annexe 5 : Modalités d'instauration et de surveillance du sirolimus ou de l'évérolimus et prise en charge des effets secondaires	47
<b>7</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>50</b>

## Liste des abréviations

ALAT : Alanine Amino-transférase  
ALD : affection de longue durée  
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  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
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  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
VO2max : consommation maximale d'oxygène

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare, caractérisée par une prolifération de cellules de type musculaire lisse qui entraîne la formation de kystes pulmonaires multiples. Elle survient de manière sporadique, ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

La LAM sporadique survient exclusivement chez la femme, le plus souvent en période d'activité génitale, plus rarement après la ménopause. Sa prévalence est estimée à 3,4 à 7,8 /million de femmes, et son incidence à 0,23 à 0,31/million de femmes/an. Au cours de la STB, la LAM survient chez 30 à 40% des femmes adultes ; chez les hommes et les enfants atteints de STB, elle peut être présente à l'imagerie mais est exceptionnellement symptomatique.

## 1.1 Quand suspecter le diagnostic de LAM ?

- Devant des pneumothorax récidivants chez une femme ;
- Devant une dyspnée d'effort avec présence d'images kystiques pulmonaires en tomodensitométrie (TDM) thoracique ;
- Au cours de la STB en présence :
  - d'une dyspnée d'effort
  - d'images kystiques à la TDM thoracique
- Devant un angiomyolipome rénal (ou des angiomyolipomes bilatéraux) ou des lymphangiomes sous-diaphragmatiques ;
- Devant des kystes pulmonaires multiples au scanner thoracique, ou un aspect d'« emphysème » atypique à l'imagerie ou survenant en l'absence de tabagisme important, avec ou sans dyspnée d'effort ;
- Plus rarement devant une pleurésie chyleuse ou une ascite chyleuse.

## 1.2 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes ?

Une patiente présentant des pneumothorax récidivants doit bénéficier dès le second épisode d'une TDM thoracique en coupes fines (< 1,5 mm) sans injection de contraste à la recherche de kystes pulmonaires. La mise en évidence d'une maladie kystique pulmonaire conduira à adresser la patiente au pneumologue pour une exploration fonctionnelle respiratoire et un bilan diagnostique complémentaire.

Chez une patiente ayant un antécédent de pneumothorax ou des kystes pulmonaires, l'existence d'anomalies rénales pouvant correspondre à des angiomyolipomes rénaux, ou d'une lésion sous-diaphragmatique compatible avec un lymphangioléiomyome, doit conduire à une évaluation spécialisée avec interprétation de l'imagerie rénale et pelvienne par un radiologue spécialisé, afin de confirmer le diagnostic d'angiomyolipome et/ou de lymphangiome. Cette prise en charge sera effectuée idéalement dans un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares ([annexe 2](#)), avec les référents radiologues du centre ayant une expertise en imagerie thoracique et rénale/pelvienne respectivement. Si besoin, le diagnostic peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans le cadre de la filière de santé des maladies respiratoires rares

(RespiFIL) (<https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/#en-pratique>). L'avis du centre spécialisé (centre de référence ou de compétence) permettra d'établir le diagnostic, souvent en évitant le recours aux prélèvements invasifs (pulmonaires, angiomyolipomes, lymphangiomes).

### 1.3 Comment est porté le diagnostic de LAM ?

Le scanner thoracique est essentiel pour évoquer le diagnostic de LAM. Il montre de multiples kystes pulmonaires à parois fines disséminés dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire. Cet aspect suggère le diagnostic de LAM s'il s'agit d'une femme, habituellement en période d'activité génitale. Toutefois le scanner seul n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de LAM, qui nécessite l'association d'au moins un autre critère parmi les suivants :

- Angiomyolipome rénal ;
- Lymphangioliéiomyome rétropéritonéal ou pelvien ;
- Taux élevé ( $\geq 800$  pg/mL) de VEGF-D sanguin ;
- Pleurésie ou ascite chyleuse ;
- Contexte de STB ;
- Confirmation histologique de LAM par un anatomopathologiste spécialisé sur une biopsie (pulmonaire, ganglionnaire, voire de lymphangioliéiomyome), qui n'est nécessaire que chez une minorité de patientes.

### 1.4 Quels sont les principes de prise en charge ?

Le traitement symptomatique comporte :

- La prise en charge de l'obstruction des voies aériennes par des bronchodilatateurs s'il y a un bénéfice clinique ou une réversibilité partielle ;
- La réhabilitation respiratoire et la réadaptation à l'effort en cas de dyspnée invalidante et de déconditionnement ;
- Les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV2 ;
- La prise en charge nutritionnelle ;
- Le dépistage de l'ostéoporose ;
- La prise en charge psychologique ;
- L'oxygénothérapie et la transplantation pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Le traitement spécifique repose sur les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus). Ce traitement n'est indiqué que chez une partie des patientes, pour l'atteinte pulmonaire de la LAM (retentissement fonctionnel significatif ou évolutif), ou pour des indications extra-pulmonaires en particulier au cours de la STB.

Les complications possibles de la LAM sont :

- Pleurales : pneumothorax (justifiant une pleurodèse par un chirurgien thoracique dès le premier épisode), ou chylothorax
- Rénales : hémorragie rétropéritonéale à partir d'un angiomyolipome. Une évaluation spécialisée du risque hémorragique des angiomyolipomes est indispensable, car la

prise en charge préventive (par embolisation artérielle, ou inhibiteurs de mTOR) en réduit le risque.

- Evolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, qui peut être ralentie ou prévenue par les inhibiteurs de mTOR. La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique validée en cas d'insuffisance respiratoire chronique parvenue au stade terminal, si l'âge et les comorbidités la permettent.

## **1.5 Comment s'organise le suivi de la patiente ?**

L'équipe multidisciplinaire du centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares établit le diagnostic, évalue le risque de complications, informe la patiente, pose les indications thérapeutiques, débute le traitement spécifique le cas échéant et organise le suivi. L'équipe informe la patiente de l'association FLAM – France lymphangioléiomyomatose.

Un pneumologue de proximité, en collaboration avec le centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares, assure le suivi clinique et fonctionnel respiratoire, la surveillance du traitement spécifique le cas échéant, et la mise en place et la surveillance du traitement symptomatique.

Le médecin généraliste assure le suivi de la patiente avec le pneumologue de proximité en coordination avec le centre de référence ou de compétence, constitue le dossier de prise en charge avec le patient le cas échéant et assure un soutien psychologique.

## 2 Introduction

### 2.1 Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) est d'informer les professionnels de santé de la prise en charge optimale et du parcours de soins d'une patiente chez laquelle est diagnostiquée une lymphangioléiomyomatose. Ce PNDS concerne la lymphangioléiomyomatose sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Il est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Un protocole de soins pour les maladies rares ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, les particularités thérapeutiques, les protocoles de soins hospitaliers, etc.

Ce PNDS ne revendique pas l'exhaustivité des conduites possibles de prise en charge, et ne se substitue pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de sa patiente. Il établit cependant les modalités essentielles de la prise en charge d'une patiente atteinte de lymphangioléiomyomatose.

### 2.2 Méthode

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Il est issu d'une mise à jour du PNDS établi en 2011, lui-même issu des textes anglais des *Guidelines* produits par une Taskforce de l'*European Respiratory Society* et publiés en 2010. Les recommandations internationales publiées en 2016 et 2017 ont été intégrées à ce document. Un autre PNDS est spécifiquement consacré à la STB.

## 3 Évaluation initiale de la LAM

### 3.1 Objectifs principaux

L'évaluation initiale a pour but de :

- Confirmer le diagnostic de lymphangioléiomyomatose (LAM) ;
- Évaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire et rechercher des atteintes extrathoraciques ;
- Dépister et préciser les caractéristiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) éventuellement associée à la LAM ;
- Évaluer le risque de complications (pleurales, respiratoires, rénales) et poser les indications thérapeutiques qui en découlent ;
- Rechercher et prendre en charge les comorbidités ;



- Organiser les modalités du suivi conjoint par le centre de référence ou de compétence, le pneumologue traitant, le médecin généraliste, et dans le cas de la STB, le suivi multidisciplinaire.

## 3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'une patiente atteinte de LAM est assurée par :

- Un médecin pneumologue spécialiste de la LAM (Centre de référence et/ou Centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares, voir [annexe 2](#)) ;
- Un pneumologue traitant ;
- Un généticien clinicien en cas de doute sur une STB ;
- D'autres spécialistes peuvent être fréquemment impliqués : urologue, dermatologue, interniste, neurologue, radiologue, radiologue interventionnel, chirurgien thoracique, néphrologue, gynécologue, ophtalmologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, nutritionniste, diététicien(ne), assistante sociale, psychologue, kinésithérapeute, ainsi que tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- Le médecin traitant.

## 3.3 Bilan clinique

### 3.3.1 Interrogatoire des patientes

Il s'attache à rechercher des antécédents :

- de manifestations associées fréquentes dans l'histoire de la LAM (notamment pneumothorax, angiomyolipomes rénaux, ascite ou pleurésie chyleuse) ;
- personnels ou familiaux de manifestations compatibles avec une STB de type neuro-psychique (épilepsie, troubles cognitifs, troubles comportementaux à type d'hyperactivité, difficultés de concentration, troubles obsessionnels compulsifs, autres) ; anomalies sur une imagerie cérébrale antérieure ; lésions cutanées en particulier du visage (ayant éventuellement fait l'objet de traitements par laser) ; rhabdomyome cardiaque dans l'enfance ; tumeur rénale bénigne ou maligne ; hémorragie intra-abdominale ; lésions oculaires (phacomes rétiens) (voir [annexe 3](#)) ;
- de maladie kystique pulmonaire diffuse autre que la LAM ou de pneumothorax familial, dans le cadre d'un diagnostic différentiel de la LAM, notamment d'origine génétique, pouvant correspondre à un syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) ou autre diagnostic différentiel dont le syndrome de Gougerot-Sjögren (voir [annexe 4](#)) ;
- gynécologiques : grossesse, traitements hormonaux, statut hormonal (ménopause, contraception hormonale et sa nature) et les antécédents oncologiques (tumeur utérine) ;
- de méningiome ;
- de tabagisme, d'exposition respiratoire environnementale (domestique et professionnelle).

### 3.3.2 Examen physique

Il recherche des éléments utiles au diagnostic :

- Manifestations thoraciques : dyspnée d'effort d'intensité variable ; pneumothorax ; pleurésie chyleuse ou chylothorax ; chyloptysie (expectoration de liquide chyleux d'allure laiteuse) et hémoptysie ; toux, douleurs thoraciques ;
- Manifestations extra-thoraciques : douleurs abdomino-pelviennes ; ascite chyleuse, chylurie, chylorrhée vaginale (pertes de liquide chyleux) ; hémorragies rétro-péritonéales ou intra-abdominales ;
- Signes évocateurs de STB :
  - signes cutanés (qui pourront être recherchés lors d'une consultation dermatologique ou de génétique dédiée) : angiofibromes de la face (« adénomes sébacés »), fibromes unguéaux et péri-unguéaux (tumeurs de Koenen), taches hypomélaniques ou macules dépigmentées, taches café au lait, taches « peau de chagrin » lombaire ;
  - troubles de la vision pouvant témoigner d'anomalies rétiniennes associées à la STB ;
  - signes neurologiques orientant vers une STB : retard mental, troubles du comportement, épilepsie ;
- Signes évocateurs d'autres causes de maladies kystiques pulmonaires à la recherche de diagnostics différentiels.

### 3.3.3 Examens paracliniques

Ils permettent de confirmer le diagnostic de LAM, de rechercher des atteintes viscérales, et de mettre en évidence une STB associée à la LAM.

#### 3.3.3.1 Examens permettant de confirmer le diagnostic de LAM

##### ➤ *Radiographie thoracique*

Elle peut être normale dans les formes débutantes. Dans les formes évoluées de la maladie, elle montre une distension thoracique, des hyperclartés kystiques associées à des images réticulaires diffuses. Elle n'est pas nécessaire si un scanner thoracique a déjà été réalisé, hormis pour disposer d'une référence utile en cas de complication aiguë.

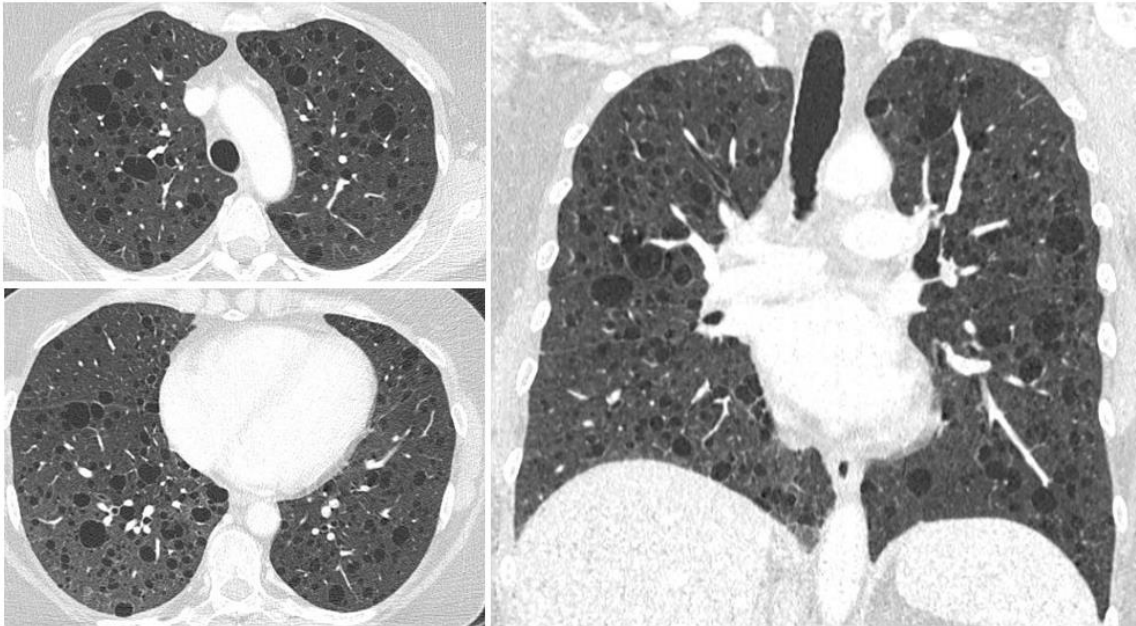
##### ➤ *Tomodensitométrie (TDM) thoracique*

L'examen TDM thoracique volumique « haute résolution » (coupes inframillimétriques) est la technique d'imagerie recommandée pour le diagnostic et le bilan initial de la LAM. Les coupes sont acquises en apnée inspiratoire sans injection de produit de contraste, reconstruites avec un filtre favorisant la résolution spatiale, et visualisées en fenêtre parenchymateuse.

Les kystes pulmonaires sont définis comme un ensemble d'espaces remplis d'air, avec une paroi fine, bien délimitée, d'épaisseur inférieure à 3 mm (par opposition aux cavités pulmonaires dont l'épaisseur de la paroi mesure 4 mm ou plus), parfois à peine visible. Ils sont la lésion caractéristique de la LAM, et sont présents chez toutes les patientes.

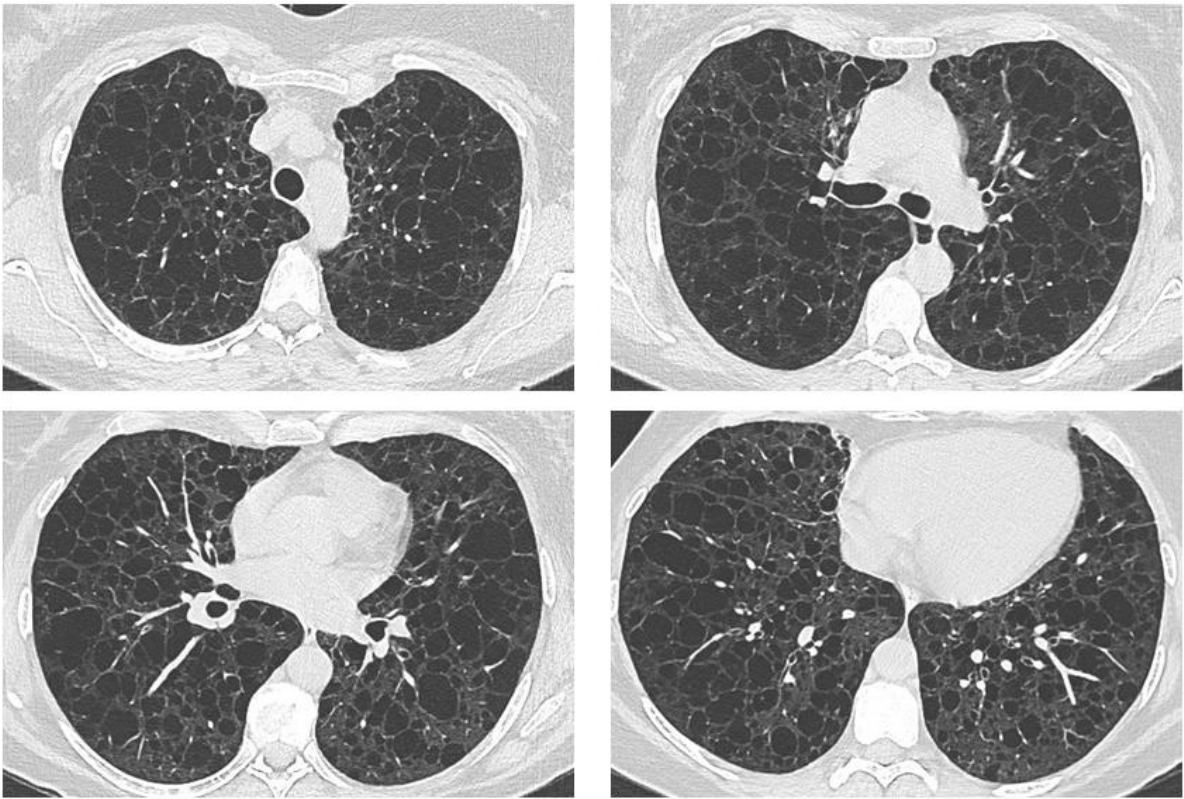
- Leur diamètre varie de 2 mm à 30 mm. Les kystes sont habituellement ronds, distribués de façon aléatoire sans prédominance topographique, au sein d'un parenchyme d'aspect normal (**Figure 1**). La paroi des kystes est fine, d'une épaisseur variant d'à peine perceptible jusqu'à 2 mm dans la plupart des séries.

**Figure 1. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez une patiente présentant une LAM sporadique**, montrant des kystes typiques de LAM : kystes ronds, à parois fines, distribués de façon homogène au sein d'un poumon par ailleurs normal.



- Le tableau TDM caractéristique de la LAM comporte de multiples kystes (> 10) à paroi fine, ronds, bien définis, avec un volume pulmonaire préservé ou augmenté. Il existe des formes très profuses (**Figures 2, 3, 4**).

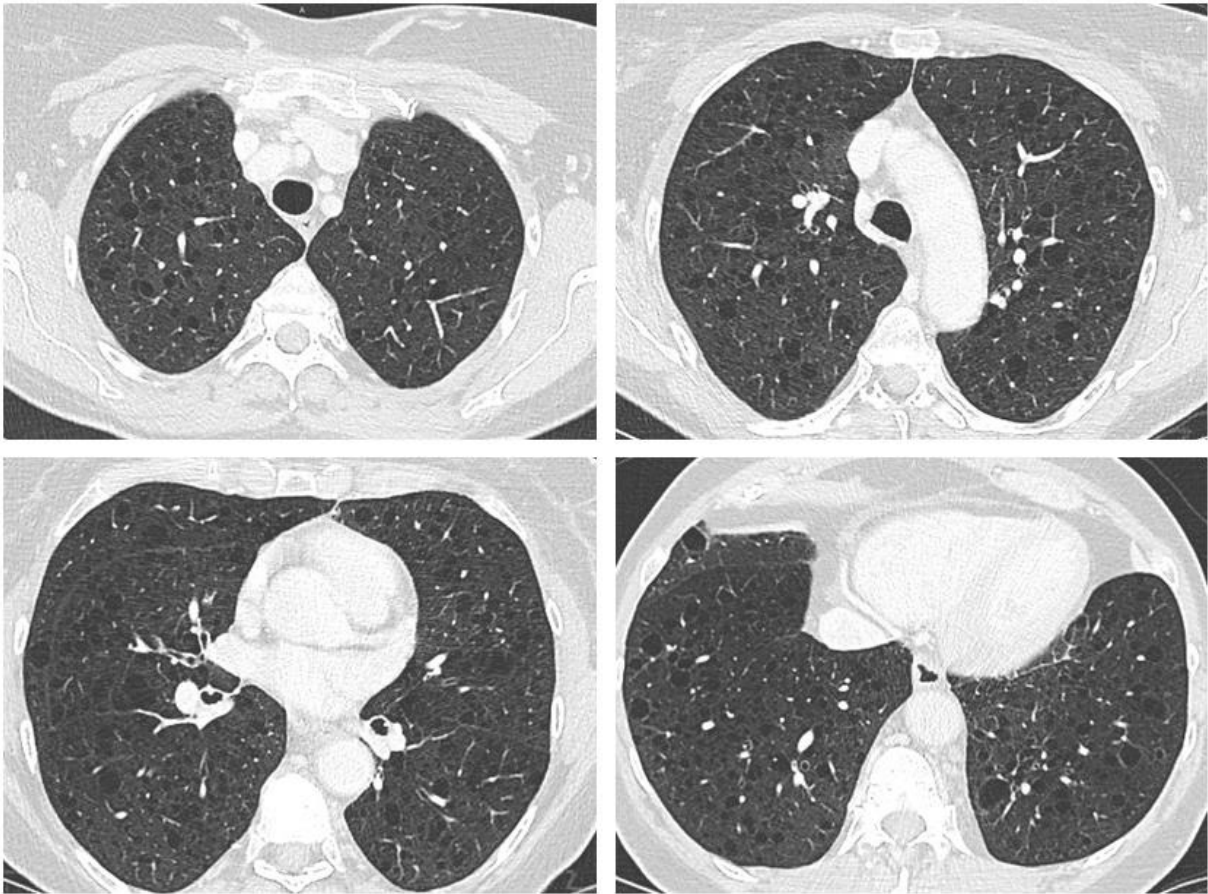
**Figure 2. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez une patiente présentant une forme sévère de LAM sporadique, montrant de multiples kystes à parois fines laissant peu de parenchyme sain.**



**Figure 3. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez une patiente présentant une forme évoluée de LAM sporadique, montrant de multiples kystes de distribution diffuse, à parois très fines.**

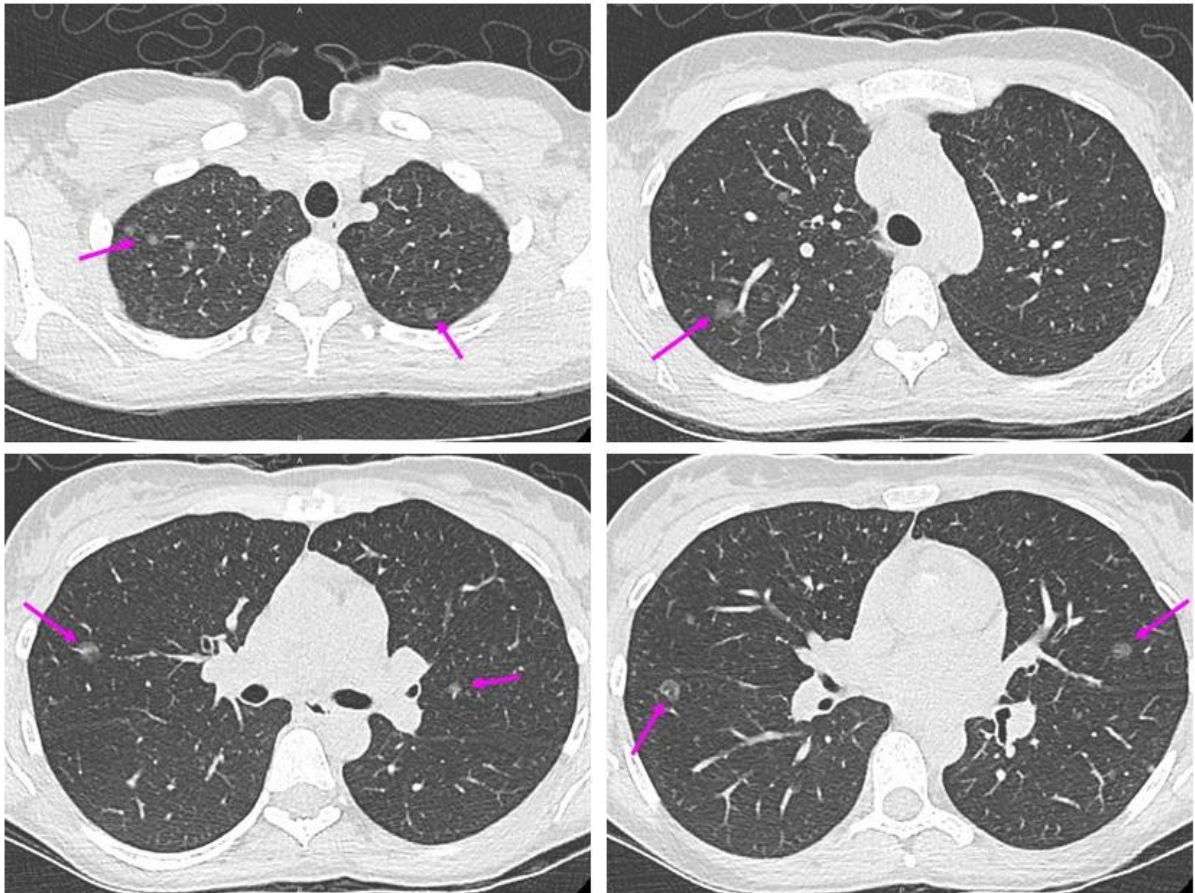


**Figure 4. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez une patiente présentant une LAM sporadique, montrant de multiples kystes de distribution diffuse, à parois très fines, parfois difficiles à différencier de lésions d'emphysème centrolobulaire.**



- Le parenchyme pulmonaire est normal en dehors des kystes, à l'exception de possibles lésions d'hyperplasie pneumocytaire multifocale micronodulaire (**Figure 5**) que l'on peut observer uniquement chez les patientes avec STB, représentées par des nodules en verre dépoli (nodule unique, ou nodules multiples), de 1 à 5 mm, non calcifiés. Cet aspect doit être différencié d'autres causes de nodules en verre dépoli indépendants de la LAM (carcinome lépidique notamment).

**Figure 5. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez une patiente présentant une LAM associée à la STB (mutation de *TSC1*), montrant de multiples lésions d'hyperplasie pneumocytaire multifocale micronodulaire (flèches). A noter l'absence de kyste pulmonaire.**



- Des zones de verre dépoli, voire de condensation, peuvent également être observés en cas de congestion lymphatique.
- Le tableau TDM thoracique est dit « compatible » avec la LAM pulmonaire quand seulement quelques kystes (> 2 et ≤ 10) comme décrits ci-dessus sont présents.
- Des formes atypiques ont été décrites de par la taille, la forme ou la paroi des kystes, de même que de très rares opacités en verre dépoli. Ces formes concernent une minorité de cas et nécessitent des critères formels par ailleurs pour retenir le diagnostic de LAM.

#### ➤ *Tomodensitométrie (TDM) abdominale-pelvienne*

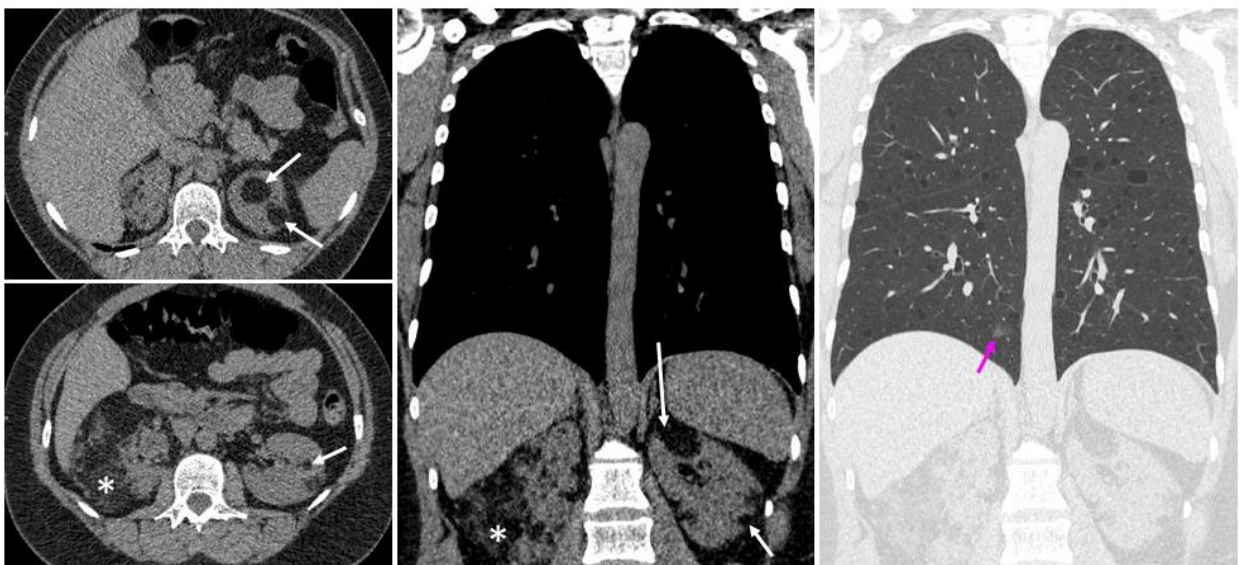
Un angiomyolipome rénal au moins est présent au cours de l'évolution de la maladie chez 40 à 50% des patients ayant une LAM sporadique, et chez 80% à 100% des patients atteints de STB. Au cours de la STB, la prévalence des angiomyolipomes augmente avec l'âge ; ils sont plus volumineux et plus souvent bilatéraux qu'au cours de la LAM sporadique. Pour cette raison, et du fait du risque de complications hémorragiques, toutes les patientes avec LAM ou suspectes de LAM doivent bénéficier d'une TDM abdomino-pelvienne ou d'une IRM abdomino-pelvienne au moment du bilan diagnostique initial.

La TDM abdominale sans et avec injection de produit de contraste iodé est utilisée pour détecter des angiomyolipomes (**Figure 6**), des lymphangioléiomyomes abdominaux ou pelviens (**Figure 7**), ou des lymphadénopathies profondes. Elle est utile pour prévoir la prise en charge éventuelle des angiomyolipomes, et pour suivre leur évolution. La TDM est plus sensible et spécifique que l'échographie, et peut détecter des tumeurs rénales de moins d'1 cm de diamètre. Une échographie rénale peut suffire en première intention ; elle est complétée par un scanner si elle détecte un angiomyolipome supracentrimétrique, ou si la détection d'un angiomyolipome même de petite taille (sans implication thérapeutique) serait importante pour la confirmation du diagnostic de LAM chez cette patiente.

Quand un produit de contraste iodé est contre-indiqué, la TDM peut être remplacée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec technique de suppression de graisse pour diagnostiquer les tumeurs contenant de la graisse (angiomyolipome).

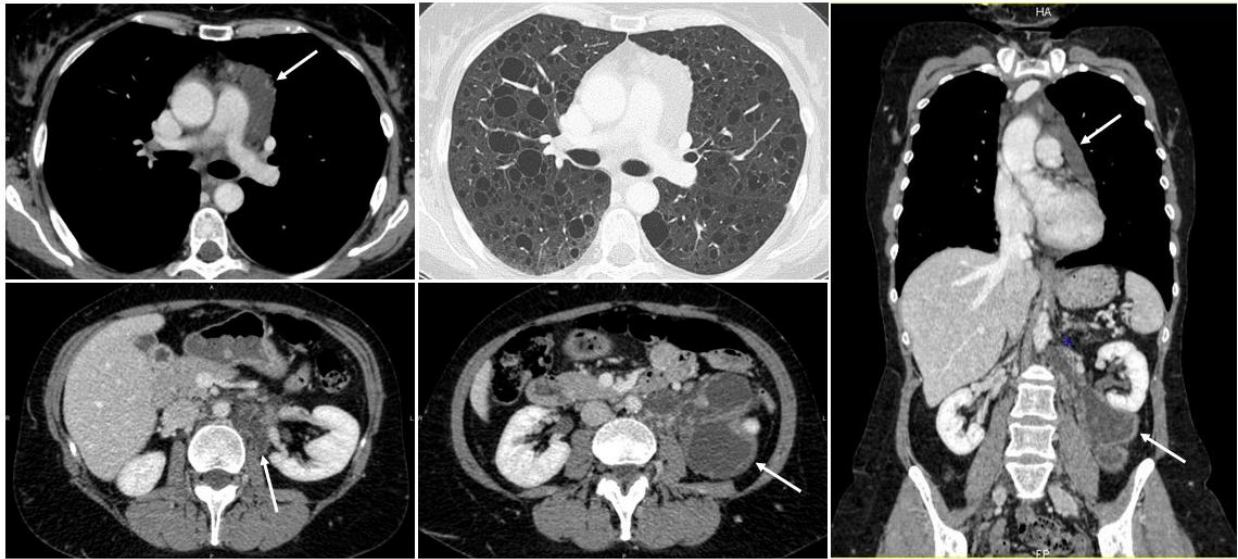
Il est cependant à noter que chez les patients avec STB et/ou LAM sporadique, une proportion substantielle d'angiomyolipomes ne contient pas de graisse visible en imagerie. L'absence de graisse objectivable en TDM ou en IRM dans une masse rénale n'élimine donc pas le diagnostic d'angiomyolipome dans un contexte de suspicion de STB ou de LAM. Les images doivent donc être revues par un radiologue spécialisé et la conduite à tenir (surveillance ou biopsie) être discutée de façon multidisciplinaire.

**Figure 6. Scanner thoraco-abdomino-pelvien chez une patiente présentant une LAM associée à la STB.** Il existe de multiples angiomyolipomes rénaux reconnaissables à leur contenu graisseux (flèches blanches) dont un volumineux du côté droit (\*); à noter de multiples kystes pulmonaires à parois fines ainsi qu'une petite hyperplasie pneumocytaire micronodulaire (flèche rose).





**Figure 7. Scanner thoraco-abdomino-pelvien chez une patiente présentant une LAM sporadique, montrant des lymphangioléiomyomes thoraciques et abdominaux.**



#### ➤ *Dosage du VEGF-D plasmatique*

Le VEGF-D plasmatique est une cytokine et un facteur de croissance lymphatique impliqué dans la lymphangiogénèse. Son dosage est reconnu comme un outil diagnostique depuis les recommandations internationales issues de l'*American Thoracic Society* et de la *Japanese Respiratory Society* en 2016. En effet, le taux de VEGF-D plasmatique est plus élevé chez les patientes ayant une LAM que chez des sujets contrôles (comportant des sujets sains, des patients ayant une autre maladie kystique pulmonaire et des patients atteints de STB mais sans LAM). Un taux  $\geq 800$  pg/ml a une bonne valeur diagnostique (sensibilité de 73% et spécificité de 100%) et confirme le diagnostic de LAM devant une présentation radioclinique évocatrice. Cependant un taux normal n'exclut pas le diagnostic de LAM puisqu'entre 20 et 30% des patientes atteintes de LAM ont un dosage de VEGF-D normal. Ce dosage n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés <sup>1</sup>.

#### ➤ *Biopsie pulmonaire*

En général, la confirmation histopathologique du diagnostic de LAM n'est pas nécessaire, car le diagnostic est souvent confirmé par d'autres méthodes (cf critères diagnostiques).

Lorsqu'elle est envisagée, l'indication d'une biopsie pour confirmation histologique doit être discutée lors d'une discussion multidisciplinaire. Elle peut être nécessaire lorsque le diagnostic de LAM n'est pas certain et dès lors qu'il existe une indication thérapeutique (par exemple en cas de sévérité ou d'évolutivité fonctionnelle). Si aucun traitement n'est envisagé en raison du caractère peu sévère de la maladie, il peut être licite de surseoir à une biopsie et de se contenter d'un diagnostic présomptif de LAM et d'un suivi régulier. Une telle décision relève toutefois d'un centre expert pour ne pas méconnaître un autre diagnostic qui

<sup>1</sup> <http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/centre-reference/aide-prise-en-charge/documents-classes-maladie>

nécessiterait une intervention thérapeutique. Une biopsie pulmonaire est souvent réalisée dans le même temps chirurgical si un geste de pleurodèse est indiqué pour la prise en charge d'un pneumothorax.

Plusieurs méthodes de prélèvement sont possibles :

- La biopsie pulmonaire par vidéothoroscopie est la méthode de référence lorsque la biopsie est indiquée.
- Occasionnellement, la confirmation histologique peut être obtenue par biopsie de ganglion ou d'un lymphangiome. Néanmoins, la biopsie d'un lymphangiome est habituellement déconseillée si le diagnostic de lymphangiome peut être fait sur l'imagerie, afin d'en éviter les complications lymphatiques.
- Les biopsies transbronchiques à la pince lors d'une bronchoscopie souple sont possibles. Le rendement diagnostique serait de l'ordre de 50%. Les complications (hémoptysie, et surtout pneumothorax) ne seraient pas plus fréquentes que dans les autres indications des biopsies transbronchiques à la pince. Néanmoins, du fait de la petite taille des prélèvements, du rendement diagnostique modéré et de la crainte de complications, cette technique est peu utilisée en France pour le diagnostic de LAM.
- Les biopsies pulmonaires par cryobiopsie lors d'une bronchoscopie rigide sont possibles mais ne sont pas validées pour le diagnostic de LAM.

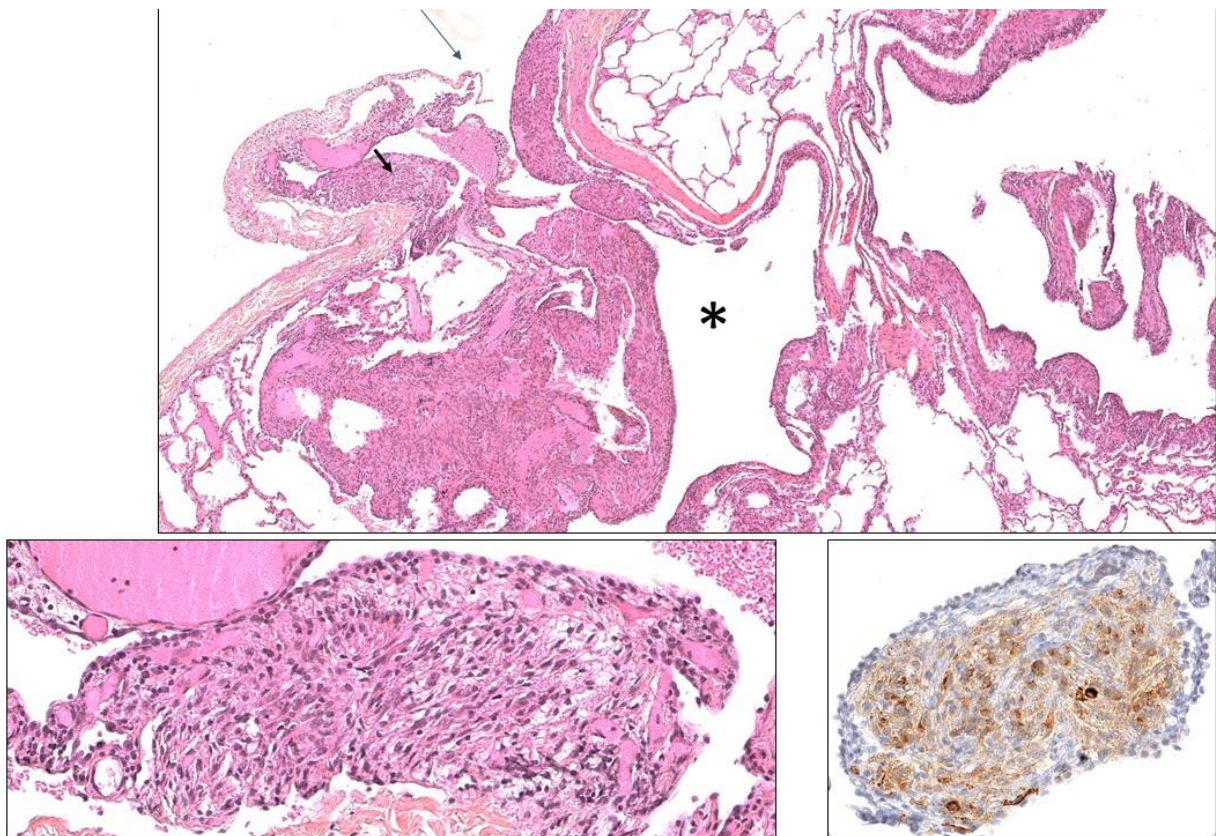
Les prélèvements histopathologiques de patientes suspectes de LAM (ou de toute maladie parenchymateuse pulmonaire diffuse) doivent être examinés par un anatomopathologiste expérimenté en pathologie pulmonaire interstitielle et ayant une expérience de la LAM :

- La LAM se caractérise sur le plan histologique (**Figures 8, 9, 10**) par des kystes et une prolifération multifocale de cellules musculaires lisses immatures dites cellules de LAM ; cette prolifération, qui appartient à la famille des proliférations cellulaires épithélioïdes périvasculaires (ou « PEComes »), s'observe typiquement sur les voies lymphatiques (sous la plèvre et autour des axes bronchovasculaires) et est à rechercher en bordure des kystes. Cette prolifération et les kystes qui l'accompagnent sont présents en proportion variable et peuvent être discrets au stade précoce de la maladie. Les cellules de la LAM sont tantôt allongées d'aspect musculaire, tantôt arrondies d'aspect épithélioïde. Elles prolifèrent dans la paroi des lymphatiques alvéolaires, bronchiolaires et pleuraux.
- Un autre type de lésion, plus anecdotique, correspond à une hyperplasie multifocale et micronodulaire de pneumocytes de type II (**Figure 11**) ; elle est pathognomonique de la STB, avec ou sans LAM ; il s'agit d'une lésion bénigne ne nécessitant pas de traitement, mais dont le potentiel évolutif à long terme est mal connu. Elle n'est pas observée dans la LAM sporadique.
- La sensibilité et la spécificité des anomalies histopathologiques observées au cours de la LAM n'ont pas été étudiées, mais les lésions histopathologiques sont caractéristiques. Lorsqu'il existe une prolifération typique de cellules musculaires immatures de la LAM associées à la formation de kystes, la coloration histopathologique standard, combinée avec le tableau clinique et TDM, suffit pour poser le diagnostic dans la plupart des cas.
- L'examen immunohistochimique de la biopsie et son interprétation doivent être réalisés par un anatomopathologiste expérimenté. L'expression immunohistochimique des marqueurs de différenciation musculaire comme l'actine du muscle lisse, la desmine, et des marqueurs de différenciation mélanocytaire comme HMB45, mais aussi MelanA et

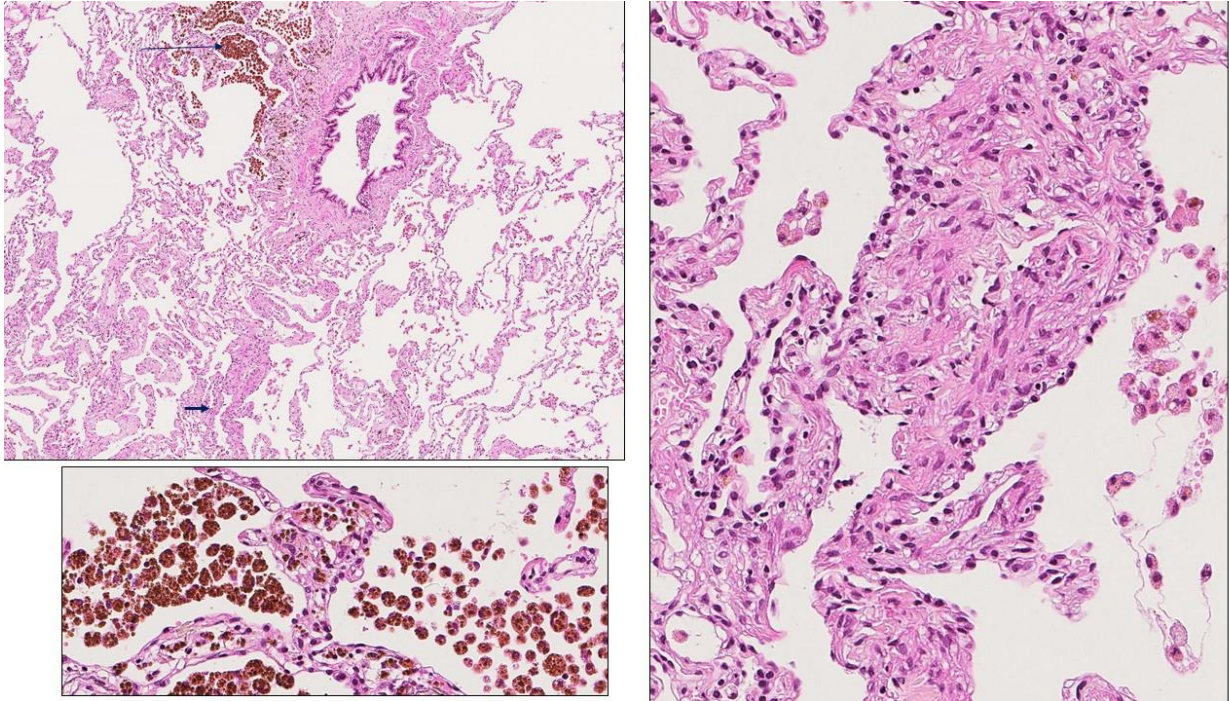
PNL2 est un apport important au diagnostic. HMB-45 est un marqueur bien plus spécifique que l'actine ou la desmine, car il marque les cellules de la LAM (**Figures 8, 10**) mais pas les cellules musculaires lisses normales. Dans de rares cas, le marquage avec l'anticorps anti-HMB45 est négatif, mais si les lésions sont caractéristiques sur le plan histologique et en corrélation avec les données cliniques et TDM, le diagnostic de LAM peut quand même être retenu. Les cas les plus difficiles sur le plan histopathologique correspondent aux formes très évoluées, pseudo-emphysémateuses.

- Dans environ la moitié des cas, les récepteurs pour les œstrogènes et/ou la progestérone peuvent être détectés par immunohistochimie.
- La présence d'une hémorragie alvéolaire, inconstante, est considérée comme un critère histologique mineur.

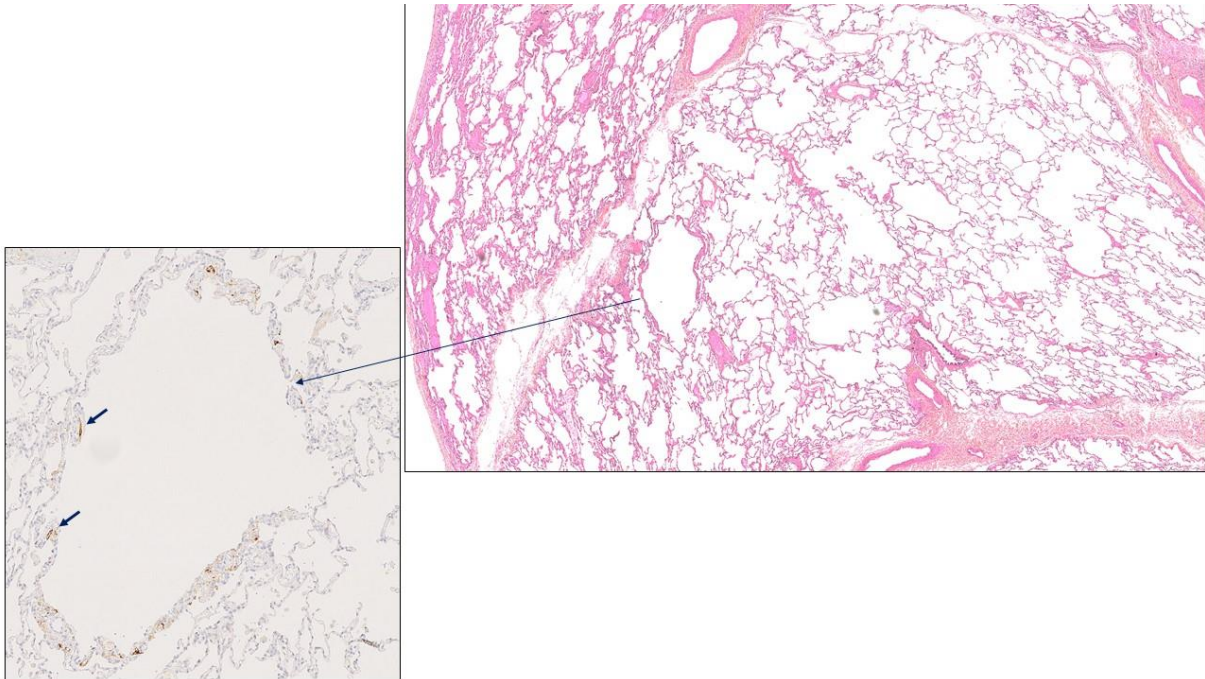
**Figure 8. Biopsie pulmonaire réalisée à l'occasion de pneumothorax récidivants chez une femme de 22 ans porteuse d'un angiomyolipome rénal.** La résection atypique pulmonaire réalisée lors de la pleurodèse permet de localiser la brèche pleurale responsable du pneumothorax (flèche longue), en regard d'une cavité kystique. Celle-ci est entourée d'une prolifération en nappes de cellules fusiformes sans atypies nucléaires marquées par HMB-45 correspondant à des cellules de LAM (cartouches du bas).



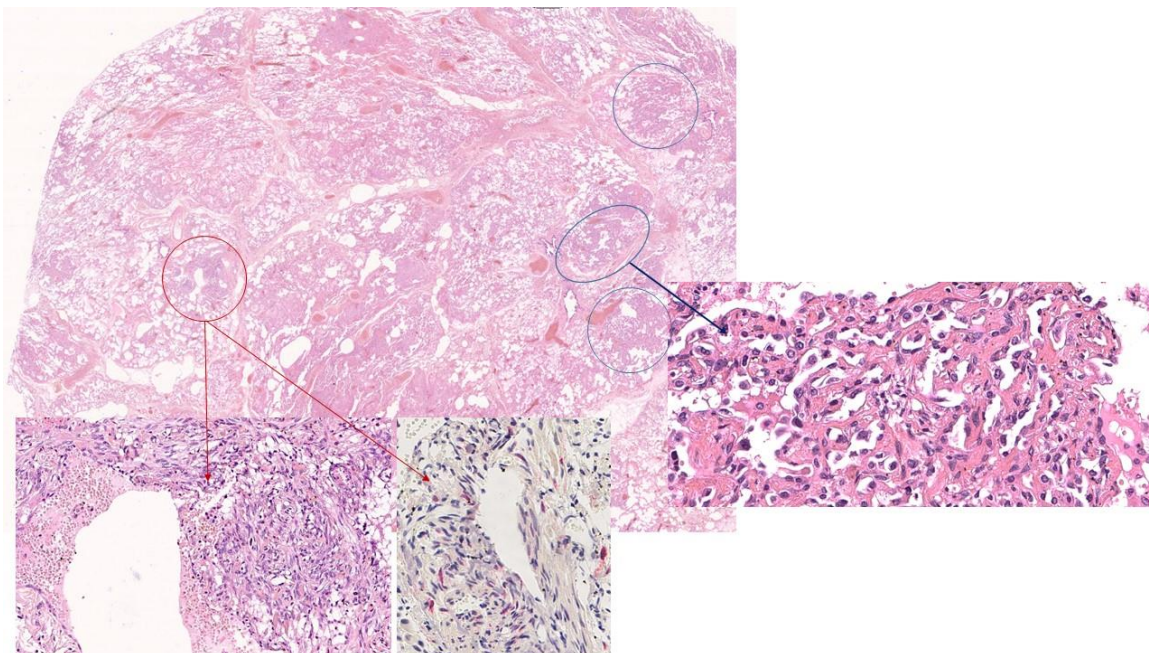
**Figure 9. Biopsie pulmonaire illustrant que les kystes de LAM sont parfois d'identification difficile.** Dans ce prélèvement pulmonaire, l'attention est attirée par un foyer localisé d'hémosidérose alvéolaire (flèche longue), satellite d'un petit kyste en partie collabé, dont l'examen à plus fort grossissement (figure de droite) montre la présence de cellules fusiformes caractéristiques de LAM.



**Figure 10. Biopsie pulmonaire à visée diagnostique pour maladie pulmonaire kystique diffuse chez une femme de 51 ans montrant un petit kyste à paroi fine sur une trame emphyémateuse. L'immunomarquage HMB-45 montre de rares cellules positives résiduelles (flèches courtes).**



**Figure 11. Biopsie pulmonaire chirurgicale d'une femme de 31 ans atteinte d'une sclérose tubéreuse de Bourneville montrant, outre une petite lésion kystique de LAM (cercle rouge et cartouches du bas) marquée par HMB-45 (révélateur fast red), plusieurs foyers disséminés de densification cellulaire du parenchyme (cercles bleus). A fort grandissement, il s'agit de foyers d'hyperplasie pneumocytaire micronodulaire (cartouche de droite) caractérisés par une hyperplasie alvéolaire bordée de pneumocytes dystrophiques, sans atypie nucléaire.**



## ➤ Critères diagnostiques de LAM

Les critères diagnostiques de la LAM, figurent dans le **tableau 1**.

**Tableau 1. Critères diagnostiques de la LAM**

**1. Aspect caractéristique ou compatible avec la LAM au scanner thoracique, et**

**2. Un au moins des critères suivants :**

- Angiomyolipome rénal
- Lymphangioléiomyome rétropéritonéal ou pelvien
- Taux élevé ( $\geq 800$  pg/mL) de VEGF-D sanguin
- Pleurésie ou ascite chyleuse, fondées sur les caractéristiques visuelles et/ou biochimiques de l'épanchement
- Contexte de STB
- Confirmation histologique de LAM par un anatomopathologiste spécialisé sur une biopsie (pulmonaire, ganglionnaire, voire de lymphangioléiomyome), qui n'est nécessaire que chez une minorité de patientes

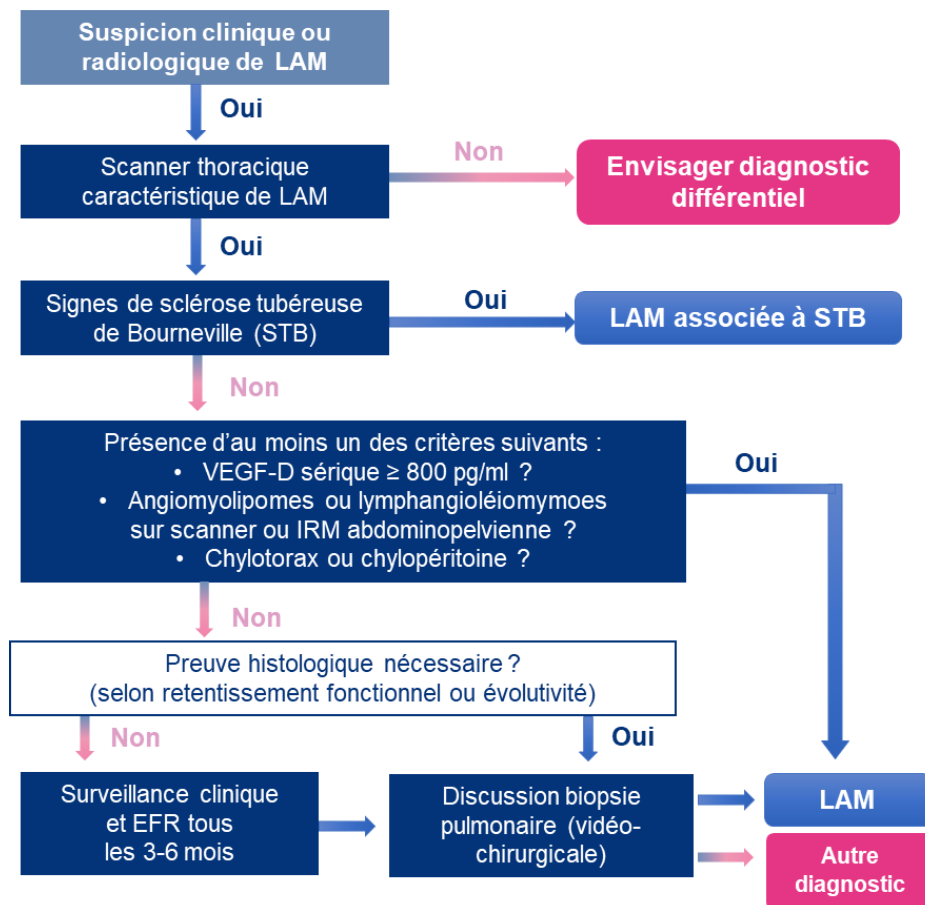
La LAM est considérée comme associée à la STB (LAM-STB) quand la STB est présente. Dans les autres cas, la LAM est considérée comme sporadique.

Le diagnostic de LAM défini ci-dessus est valable uniquement pour les femmes. La LAM est tout à fait exceptionnelle chez l'homme sans STB. Chez l'homme ayant une STB, la LAM est possible mais plus rare que chez la femme, n'a habituellement pas de retentissement clinique ni fonctionnel et sa confirmation histologique nécessaire pour un diagnostic formel n'est que rarement requise.

Le diagnostic de LAM nécessite l'exclusion d'autres causes de maladie kystique pulmonaire (voir [annexe 4](#)). Un bilan diagnostique complet pour ces autres causes de maladie kystique pulmonaire est nécessaire lors de l'évaluation initiale chez les patientes chez lesquelles une LAM est suspectée.

Un algorithme diagnostique est représenté dans la **figure 12**.

Figure 12. Algorithme diagnostique de la LAM.



### 3.3.3.2 Examens permettant l'évaluation de la sévérité de l'atteinte pulmonaire

#### ➤ Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Les patientes avec une LAM présentent fréquemment un trouble ventilatoire obstructif à l'exploration fonctionnelle respiratoire (baisse du rapport volume expiratoire maximal par seconde / capacité vitale [VEMS/CV]). Il peut exister une réversibilité partielle du trouble ventilatoire obstructif, avec amélioration du VEMS par les bronchodilatateurs.

Il est également retrouvé une distension et/ou un piégeage aérique avec une augmentation du rapport volume résiduel / capacité pulmonaire totale (VR/CPT > 120% de la théorique) et une augmentation du VR (> 120% de la théorique) ; lorsque la distension est prononcée, il peut exister une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle, et de la CPT (> 120%). Il est préférable de mesurer les volumes pulmonaires statiques par pléthysmographie, car les volumes sont sous-estimés par la technique de dilution de l'hélium dans les pathologies kystiques pulmonaires.

Le facteur de transfert du CO (TLCO) est souvent plus précocement altéré que le VEMS.

Au cours de l'évolution, le VEMS et le TLCO diminuent, avec une vitesse de déclin variable d'une patiente à une autre. Le suivi régulier de la fonction pulmonaire (VEMS, TLCO) est donc essentiel pour suivre l'évolution de la maladie. Le déclin du VEMS au cours de la LAM

sporadique est de 75-135 ml/an en moyenne (contre 20-30 ml/an environ chez l'adulte sain). Ce déclin a longtemps été considéré comme plus lent dans la LAM-STB, mais des données récentes suggèrent qu'en moyenne, le déclin du VEMS est similaire dans la LAM sporadique et la LAM-STB, et donc que les intervalles de suivi doivent être les mêmes dans les 2 cas. Le déclin du VEMS est ralenti après la ménopause. Lorsqu'il existe une amélioration significative du VEMS par les bronchodilatateurs, il est souhaitable de tenir compte lors du suivi de l'évolution du VEMS post-béta-2 mimétiques.

#### ➤ *Mesure des gaz du sang artériel*

La mesure des gaz du sang peut être réalisée lors de l'évaluation initiale des patientes avec LAM pour disposer d'une valeur de référence :

- L'hypoxémie est fréquente dans la LAM ;
- Les gaz du sang n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport à la mesure de la saturation dans l'évaluation des patientes ayant une maladie légère à modérée ;
- Néanmoins, ils constituent une base de comparaison utile ; dans la maladie évoluée, ils sont utiles pour définir l'indication d'oxygénothérapie et pour rechercher une hypercapnie, en particulier lors de l'évaluation pré-transplantation ;
- Après la réalisation lors du bilan initial, il est inutile de les répéter si la saturation transcutanée reste normale (> 95% en air ambiant).

#### ➤ *Test de marche de 6 min (TM6) et épreuve d'effort cardio-pulmonaire (VO<sub>2</sub> max)*

Le TM6 est utile pour évaluer la capacité d'exercice, pour apprécier le retentissement de la maladie à l'effort sur l'hématose (désaturation à l'effort) qui est corrélé à la gravité de la maladie, et pour proposer le cas échéant une oxygénothérapie de déambulation.

La performance à l'exercice et la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub> max) sont généralement diminuées chez les patientes avec LAM.

L'exploration fonctionnelle cardiopulmonaire à l'effort peut être réalisée pour obtenir des informations supplémentaires par rapport à l'exploration fonctionnelle standard chez les patientes symptomatiques, notamment pour explorer les mécanismes de la dyspnée, ou si la dyspnée paraît plus importante que ne le laisseraient supposer les résultats de l'exploration fonctionnelle. Elle est utile pour rechercher un déconditionnement qui pourra déboucher sur une réhabilitation respiratoire.

#### ➤ *Échographie cardiaque*

Elle est utile pour le dépistage de l'hypertension pulmonaire dont la prévalence n'est pas élevée dans les cohortes de patientes avec LAM :

- L'évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique par échographie cardiaque peut être réalisée chez les patientes avec maladie sévère et chez celles qui nécessitent une oxygénothérapie de longue durée ; rarement, la mise en évidence d'une hypertension pulmonaire par échocardiographie peut aboutir à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque dans un Centre de compétence de l'hypertension artérielle pulmonaire pour confirmation et discussion thérapeutique.



- Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la LAM, qui fait partie du groupe 3 dans la classification des hypertensions pulmonaires.
- L'échographie cardiaque doit être réalisée chez les patientes pour lesquelles une transplantation pulmonaire est envisagée ;

### 3.3.3.3 Bilan de STB chez les patientes avec LAM

Des patientes se présentant avec une LAM en apparence sporadique peuvent avoir une STB. Dans la mesure où la STB a un phénotype hautement variable, et où 2/3 des cas résultent de mutations *de novo*, le diagnostic de STB peut être méconnu :

- Les patientes avec LAM doivent avoir un interrogatoire complet, personnel et familial, concernant les manifestations de STB ;
- L'examen clinique concerne la peau, la rétine, et le système nerveux par des spécialistes (dermatologue, ophtalmologue) ayant l'expérience des manifestations de la STB. L'examen ophtalmologique recherche des anomalies rétinienues (phacomes rétinienues, hamartome astrocytaire localisé autour de la papille)
- L'examen du scanner thoracique et/ou abdominopelvien en fenêtre osseuse peut mettre en évidence des lésions osseuses sclérotiques orientant vers la STB.

En pratique, il est recommandé :

- Un examen dermatologique
- Un examen ophtalmologique avec fond d'œil
- La relecture des scanners à la recherche de lésions osseuses sclérotiques
- En cas de suspicion de STB sur les éléments précédents, de symptômes neurologiques, ou d'angiomyolipome bilatéral : une IRM cérébrale avec séquence FLAIR doit être réalisée. Il s'agit de la méthode la plus sensible pour mettre en évidence des tubers, calcifications, astrocytomes, etc. En cas d'anomalie, l'IRM cérébrale permettra de disposer d'un élément de comparaison durant le suivi.
- En cas de doute, l'avis d'un généticien clinicien ayant une expérience de la STB doit être pris. Les critères diagnostiques de la STB et les recommandations pour le bilan de ces patientes sont indiqués dans [l'annexe 3](#).
- Chez les patientes atteintes de LAM sporadique, la recherche de mutations des gènes *TSC1* et *TSC2* n'est pas utile en routine, et n'est pas réalisée, sauf sur avis d'un généticien. Dans la LAM sporadique, il existe une mutation dite somatique d'un de ces gènes (le plus souvent *TSC2*) uniquement dans les cellules de LAM : elle n'est pas présente dans les cellules normales des personnes atteintes et ne peut donc pas se détecter sur les cellules sanguines circulantes.
- En cas de suspicion de STB, la recherche de mutation des gènes *TSC1* et *TSC2* est indiquée. Une mutation de *TSC1* ou *TSC2* est identifiée (sur prélèvement sanguin par exemple) dans 85% à 90% des cas de STB. Il est conseillé d'adresser dans un centre de référence ou de compétence les patientes présentant une LAM dans un contexte de STB ou une suspicion de STB, afin qu'elles bénéficient d'une consultation de conseil génétique où un arbre généalogique sera établi, et une analyse génétique moléculaire

sera proposée. Selon les données actuelles, quelle que soit la situation (LAM sporadique ou liée à une STB), la nature de la mutation ne permet pas de moduler le pronostic individuel ni de guider la thérapeutique, mais aura un intérêt pour la descendance et la famille.

#### **3.3.3.4 Examens utiles au diagnostic différentiel de la LAM avec d'autres maladies kystiques pulmonaires diffuses ([annexe 4](#))**

Ces examens sont à réaliser en fonction de l'orientation clinique chez les patientes pour lesquelles le diagnostic de LAM est discuté. En particulier, les examens suivants peuvent être utiles :

- Avis dermatologique spécialisé en cas de lésions cutanées compatibles avec le syndrome de Birt-Hogg-Dubé et/ou la STB.
- Biologie moléculaire du gène de la folliculine (*FLCN*) indiquée si suspicion de syndrome de Birt-Hogg-Dubé (en cas d'antécédent personnel et/ou familial de pneumothorax, de lésion rénale ou cutanée associée) ou de pneumothorax spontané familial;
- Dans les formes sans preuve histologique certaine, recherche de maladies de dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes : électrophorèse et immunofixation sérique et urinaire (recherche de gammopathie monoclonale) ; dosage sérique et urinaire des chaînes légères libres kappa et lambda d'immunoglobulines, avec rapport kappa/lambda ; recherche de cryoglobulinémie ; dosage pondéral sérique des IgG, IgA, IgM, biologie auto-immune incluant les anticorps anti-SSA, recherche de syndrome sec oculaire, voire biopsie des glandes salivaires accessoires (pour rechercher un syndrome de Gougerot-Sjögren).

#### ➤ **Autres examens**

- Hémogramme
- Évaluation de la fonction rénale par le dosage de la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire estimé, et de l'albuminurie sur échantillon
- Bilan biologique hépatique
- Densitométrie osseuse : une diminution de la densité osseuse est observée chez 70% des patientes atteintes de LAM. Elle est corrélée à l'âge, la ménopause et la sévérité de la maladie

IRM cérébrale : elle n'est pas systématique en dehors du contexte de STB, mais elle peut être réalisée chez les patientes ayant des symptômes compatibles avec un méningiome. En effet, le risque de méningiome est accru chez les femmes avec LAM ayant reçu des progestatifs (acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone), qui ne sont toutefois plus utilisés dans cette indication.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la LAM rend la prise en charge thérapeutique difficile.

Le traitement est fonction du type et de la sévérité des atteintes concernées. Il a pour objectif de :

- Limiter la progression de la maladie pulmonaire vers l'insuffisance respiratoire chronique et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- Améliorer la qualité de vie des patientes par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction pulmonaire (incapacité) ;
- Limiter les effets secondaires des traitements éventuels ;
- Maintenir l'insertion socioprofessionnelle ;
- Prévenir les complications aiguës notamment pleurales (récidive de pneumothorax) et rénales (hémorragies).
- Mettre en place une prise en charge multidisciplinaire en cas de STB.

### 4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par un pneumologue du centre de référence ou de compétence en lien avec le pneumologue de proximité et le médecin généraliste.

Les professionnels impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section d'évaluation initiale.

### 4.3 Information et éducation thérapeutique des patientes

Le document d'information élaboré en collaboration par le centre de référence et Orphanet doit être proposé aux patientes<sup>2</sup>. Un document d'information est également disponible auprès de l'association de patientes FLAM – France lymphangioléiomyomatose (voir ci-dessous). Un document à destination des médecins en cas d'urgence est également disponible<sup>3</sup>. Ces documents ne se substituent pas à l'information orale mais la complètent.

#### ► L'information générale doit porter en particulier sur :

- L'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire le risque de complications (pneumothorax, chylothorax, hémorragie d'un angiomyolipome, insuffisance respiratoire chronique, et complications spécifiques à la STB le cas échéant) et les mesures pour en réduire le risque
- Le pronostic de la maladie et les éléments pouvant l'influencer (effet potentiellement aggravant de la grossesse et des traitements hormonaux ; diminution de l'activité après la ménopause)

---

<sup>2</sup> <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lymphangioleiomyomatose-FRfrPub3386.pdf>

<sup>3</sup> [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_Lymphangioleiomyomatose-frPro3386.pdf.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Lymphangioleiomyomatose-frPro3386.pdf.pdf)

- Les traitements prescrits, leurs objectifs et leurs effets indésirables possibles
- La planification des examens de suivi
- La grossesse et la contraception
- La possibilité d'un conseil génétique en cas de STB

► **L'éducation thérapeutique des patientes :**

Comme au cours d'autres maladies chroniques, l'éducation thérapeutique vise à identifier et à favoriser l'acquisition de compétences permettant aux patientes atteintes de LAM et à leurs aidants, de mieux vivre avec cette maladie. Il s'agit d'une démarche associant des entretiens individuels et des ateliers collectifs animés par une équipe pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, spécifiquement formée, idéalement en concertation avec les patientes et leurs représentants associatifs qui peuvent contribuer à l'élaboration des programmes et à leur mise en oeuvre. L'acquisition de ces compétences est évaluée et s'inscrit dans un processus continu prenant en compte la modification des besoins, des traitements ou du cadre de la vie de la personne.

Ces compétences renvoient à des registres multiples et sont en lien généralement avec:

- la connaissance de la maladie, des traitements, des autosoins, des signes d'aggravation de la maladie et d'exacerbation de la dyspnée ;
- les gestes adaptés concernant les traitements inhalés, l'oxygénothérapie ;
- la résolution de problèmes et les prises de décisions comme la mise en oeuvre de plans d'action en cas d'aggravation clinique, l'utilisation du système de soins et le recours aux urgences ;
- la sphère psychosociale: savoir gérer ses émotions, exprimer ses besoins, ses préférences et ses choix ; expliquer sa maladie, établir des relations d'aide, identifier des personnes ressources, renforcer l'estime de soi et le sentiment d'auto-efficacité ;
- l'acquisition des comportements favorables à sa santé: réussir un sevrage tabagique, avoir une diététique adaptée, maintenir une activité physique régulière, se faire vacciner ;
- le développement de stratégies d'adaptation concernant notamment les vacances, les voyages aériens, l'oxygénothérapie de déambulation.

L'ETP proposée à toutes, sans être imposée, peut permettre à terme d'améliorer la prise des traitements, l'entente et la coordination avec les médecins et l'ensemble des soignants.

► **Points particuliers : contraception et hormonothérapie substitutive, grossesse, voyages aériens**

➤ **Contraception**

Les patientes avec LAM doivent éviter toutes les contraceptions hormonales combinées contenant des œstrogènes, qu'il s'agisse d'ethynil-estradiol ou de 17-beta-estradiol, et ce quelle que soit la voie d'administration (voie orale, voie transdermique [patch], ou anneau vaginal). Les contraceptions hormonales à base de progestatifs seuls (microprogestatifs, implants contraceptifs, progestatifs injectables), et les dispositifs intra-utérins (stérilets) aux progestatifs sont autorisés.

Les macroprogestatifs ne sont actuellement plus utilisés à visée thérapeutique dans le contexte de la LAM. Ils peuvent en revanche être prescrits, comme chez toute femme, dans le cadre des indications de l'AMM en dehors de la LAM, en appliquant les recommandations actuelles de surveillance par IRM cérébrale du risque de méningiome induit par ces traitements.

Toutes les contraceptions non hormonales (dispositif intra-utérin au cuivre, contraception tubaire définitive, méthodes barrières) sont également autorisées.

### ➤ **Grossesse**

Les patientes en âge de procréer doivent être informées du risque d'aggravation de la maladie et du risque de survenue de pneumothorax et de chylothorax au cours de la grossesse. Celle-ci doit être dans la mesure du possible planifiée, une évaluation clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire étant réalisée si possible avant le début de la grossesse.

Les patientes avec STB doivent recevoir un conseil génétique avant la conception. Le conseil génétique est inutile en cas de LAM sporadique.

Les patientes doivent être suivies durant leur grossesse, à la fois par un pneumologue et un obstétricien informés sur la LAM. La technique d'accouchement est à discuter entre le gynécologue-obstétricien et le pneumologue, en tenant compte du risque de pneumothorax en cas d'accouchement par voie basse.

Il peut être approprié de déconseiller aux patientes ayant une forme évoluée ou évolutive de la maladie de débiter une grossesse, ce conseil étant donné au cas par cas.;

Par ailleurs, la prise d'inhibiteurs de mTOR est contre indiquée au cours de la grossesse. Un arrêt de traitement doit être discuté au cas par cas si une grossesse est désirée.

Comme la grossesse, les traitements hormonaux et les stimulations hormonales réalisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée, pourraient avoir un effet délétère sur l'évolution de la LAM.

### ➤ **Ménopause**

Le traitement hormonal de la ménopause est contre-indiqué chez les patientes avec LAM, compte tenu de l'impact potentiellement délétère des estrogènes contenus dans ce traitement. En cas de syndrome climatérique invalidant, les patientes doivent être orientées vers des traitements non hormonaux de ces symptômes.

La consommation de phyto-estrogènes doit également être évitée.

Seule l'utilisation d'estrogènes locaux (vulvaire, vaginal), d'administration locale mais avec un possible passage systémique, peut être discutée au cas par cas en cas de syndrome génito-urinaire de la ménopause résistant aux traitements locaux non hormonaux.

### ➤ **Information pour les patientes concernant les voyages aériens**

Les patientes avec LAM sporadique ou associée à la STB dont les symptômes sont mineurs ne doivent pas être dissuadées de voyages aériens, qui n'augmentent que peu le risque de pneumothorax (x3). Elles doivent être averties de ne pas voyager si des symptômes respiratoires nouveaux n'ont pas été évalués.

Les patientes avec LAM sporadique ou associée à la STB dont la fonction pulmonaire est bien préservée n'ont pas à éviter de prendre l'avion ni à prendre de précautions spécifiques pour l'avion.

Les patientes avec maladie évoluée devraient être évaluées quant à la nécessité d'oxygénothérapie durant le vol pour prévenir l'hypoxémie, et du fait qu'elles risquent de moins bien tolérer un éventuel pneumothorax.

Les patientes ayant un pneumothorax connu non traité, ou un pneumothorax traité dans le mois précédent ne doivent pas voyager par avion. Elles doivent envisager une alternative au voyage aérien.

#### ➤ **Vaccination**

Bien que l'effet de la vaccination chez des patientes avec LAM n'ait pas été évalué, par analogie avec la bronchopneumopathie chronique obstructive, elle doit être conseillée aux patientes avec LAM et fonction respiratoire altérée. Il est conseillé une vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2. La vaccination doit être conseillée notamment chez les patientes traitées par inhibiteur de mTOR, du fait de leur effet immunosuppresseur.

### **4.4 Rôle des associations de patientes**

Les professionnels de santé et les patientes doivent être informés de l'existence des associations de patients<sup>4</sup>. Celles-ci favorisent l'information, le contact et les échanges, et par là contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie.

Créée en 2001, d'intérêt général et d'envergure nationale, l'Association FLAM - France Lymphangioliomyomatose dont le Bureau n'est composé que de bénévoles, regroupe les personnes atteintes de LAM ainsi que leurs proches. FLAM travaille en lien avec les professionnels de santé et est appuyée par un Conseil scientifique. Elle est membre de l'Alliance Maladies Rares et d'Eurordis.

FLAM a vocation d'écouter, de soutenir, d'informer et de mettre en contact des personnes touchées par cette maladie qui se retrouvent souvent seules après le diagnostic. L'association organise non seulement des groupes régionaux de discussion, mais aussi des réunions annuelles enrichies de conférences médicales. Elle offre un site internet ([www.francelam.org](http://www.francelam.org)), un bulletin d'information (Flam Infos), et, sur Facebook, une page publique (France-Lymphangioliomyomatose-FLAM), ainsi qu'un groupe privé permettant des échanges confidentiels entre patientes.

### **4.5 Traitement pharmacologique**

#### **4.5.1 Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organes**

##### ➤ **Bronchodilatateurs inhalés**

Dans la plupart des cas, le trouble ventilatoire obstructif n'est pas réversible, mais un quart des patientes répondent aux bronchodilatateurs inhalés selon les critères objectifs habituels, et davantage peuvent en éprouver un bénéfice clinique. Les patientes qui répondent aux bronchodilatateurs auraient un déclin plus rapide du VEMS.

Les bronchodilatateurs inhalés doivent être essayés chez les patientes avec obstruction aérienne, et poursuivis si une réponse est observée.

Bien qu'une inflammation bronchiolaire soit observée chez certaines patientes, l'efficacité des corticoïdes inhalés dans la LAM n'a pas été évaluée et ce traitement n'est pas recommandé au cours de la LAM.

➤ **Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) ([annexe 5](#))**

Des mutations héréditaires des gènes *TSC1* ou *TSC2* sont associées à la STB, alors que des mutations acquises (somatiques) de *TSC2* sont associées à la LAM sporadique. Il en résulte une activation constitutive de la voie de mTOR tant dans la LAM sporadique que la STB. C'est grâce à la découverte de l'implication de la voie mTOR dans la physiopathologie de la LAM que les inhibiteurs de mTOR ont été évalués.

En ce qui concerne l'atteinte thoracique de la LAM, un essai randomisé contrôlé ayant inclus 89 patientes atteintes de LAM a mis en évidence une réduction significative du déclin du VEMS, voire une stabilisation à un an, dans le groupe traité par le sirolimus comparativement au groupe placebo (1+/- 2 ml/mois versus -12 +/- 2 ml/mois respectivement). Il existait également une amélioration de la capacité vitale forcée et de la qualité de vie chez les patientes traitées. Toutefois, le traitement avait un effet suspensif puisqu'il existait une reprise évolutive de la maladie à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, une meilleure réponse au traitement a été démontrée chez les patientes ayant un taux sérique élevé de VEGF-D, d'après une analyse prospective des données dans cet essai.

Outre son effet sur la fonction respiratoire, le sirolimus semble avoir un bénéfice sur les complications lymphatiques de la LAM (pleurésie et ascite chyleuses, lymphangioléiomyome et syndrome de congestion lymphatique) et réduirait peut-être le risque de pneumothorax chez les patientes avec pneumothorax récidivants, selon des études observationnelles et des séries de cas.

Les effets secondaires principaux du sirolimus sont cutanéomuqueux (acné, mucite), digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), métaboliques (hypertriglycéridémie, hyperglycémie) et hématologiques (cytopénies).

Le sirolimus est recommandé dans le traitement de la LAM chez les patientes ayant une fonction respiratoire anormale (VEMS < 70%) ou un déclin significatif du VEMS. Le seuil de déclin du VEMS n'a pas été validé par un essai thérapeutique mais un seuil de 90 ml par an (soit trois fois le déclin physiologique) a été retenu. Chez certaines patientes, l'indication est discutée du fait d'une altération importante de la diffusion du CO non expliquée par une autre cause, et dont l'évolution peut être dissociée de celle du VEMS. Le statut ménopausal, ou la proximité de la ménopause, peuvent être pris en compte dans la discussion des indications thérapeutiques, la maladie étant en moyenne moins évolutive après la ménopause.

L'AMM du sirolimus dans la LAM a été obtenue en 2018. Son indication doit être discutée d'abord en RCP locale voire nationale avant son instauration, par un pneumologue spécialisé d'un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares. Les modalités de mise en route et de surveillance du traitement figurent en [annexe 5](#). Le traitement doit être régulièrement évalué en terme de bénéfice et de tolérance au centre de référence ou de compétence.

---

<sup>4</sup> <https://francelam.org/>

L'évérolimus, qui dispose d'une AMM pour les angiomyolipomes et les tumeurs cérébrales de la STB, semble également efficace dans l'atteinte pulmonaire de la LAM ; il a été évalué dans un essai prospectif ouvert, mais pas dans un essai randomisé contrôlé. Il n'a pas l'AMM pour le traitement de la LAM pulmonaire mais il semble être une bonne alternative pour le traitement de la LAM, en cas de mauvaise tolérance du sirolimus ou en cas de STB avec indication néphrologique et/ou neurologique associée ([annexe 5](#)). Sa tolérance est comparable à celle du sirolimus.

Le traitement par inhibiteurs de mTOR nécessite une surveillance clinique et biologique régulière. Le sirolimus doit être arrêté lorsque les patientes sont inscrites sur liste de transplantation, ou avant toute autre intervention chirurgicale, en raison du risque potentiel de retard de la cicatrisation des plaies et sutures chirurgicales. Par ailleurs, du fait de son action immunosuppressive, il doit être arrêté lors d'infections évolutives ou de soins avec cicatrisation. Il est contre-indiqué au cours de la grossesse.

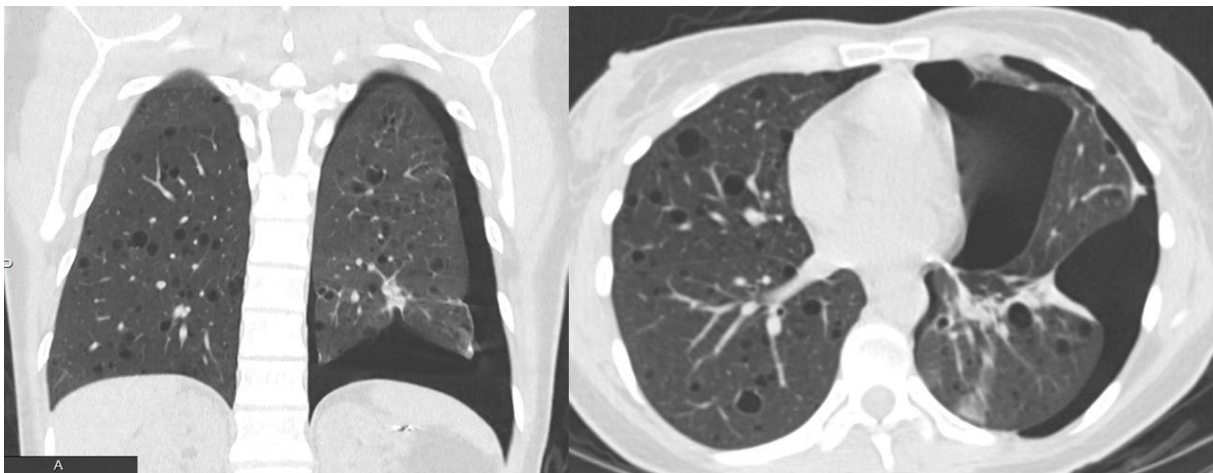
#### ➤ *Traitements progestatifs*

La progestérone orale ou intramusculaire, et d'autres traitements hormonaux, ont été utilisés pour tenter de traiter la LAM, mais plus aucun n'est utilisé, faute d'efficacité. Parmi les traitements hormonaux, seuls peuvent être utilisés les progestatifs à visée contraceptive.

## 4.6 Prise en charge du pneumothorax

Un pneumothorax survient chez la majorité des patientes (**Figure 13**), conduisant à des séjours hospitaliers et les récurrences (homo ou contro-latérales) sont fréquentes. Les patientes doivent en être informées. Surtout, elles doivent reconnaître les signes d'alerte qui les amèneraient à consulter en urgence. Les urgentistes peuvent consulter la fiche urgence LAM accessible sur le site Orphanet<sup>5</sup> pour obtenir une aide appropriée pour la prise en charge d'un pneumothorax. Les traitements conservateurs sont associés à des taux plus élevés de récurrence que la pleurodèse par drain ou par voie chirurgicale appropriée.

**Figure 13. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un pneumothorax gauche complet au cours d'une lymphangioliomyomatose.**



<sup>5</sup> [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_Lymphangioliomyomatose-frPro3386.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Lymphangioliomyomatose-frPro3386.pdf)



Le pneumothorax dans la LAM doit être idéalement pris en charge conjointement par un pneumologue et un chirurgien thoracique habitués dans la prise en charge des LAM.

Une exsufflation ou un drainage pleural percutané peut être réalisé en urgence lors du premier pneumothorax si le décollement est complet ou mal supporté. Toutefois, il est recommandé de réaliser une pleurodèse homolatérale (chimique ou chirurgicale) dès le premier épisode de pneumothorax, si le diagnostic de LAM est connu, afin d'éviter les récurrences. La technique de pleurodèse utilisée sera à discuter. En général, la technique par abrasion mécanique est utilisée en première intention. Les techniques plus agressives (symphyse par talcage ou pleurectomie) sont réservées aux pneumothorax récurrents et réfractaires. La pleurodèse réduit le risque de récurrence de > 70% à 20-30% en moyenne.

Ces interventions seront à réaliser, de préférence et en dehors de l'urgence, par un chirurgien thoracique appartenant à une équipe de greffe pulmonaire ou s'étant rapproché d'une équipe de greffe. Une biopsie pulmonaire peut être réalisée dans le même temps en cas de diagnostic de LAM incertain. Une symphyse chirurgicale par pleurectomie pariétale ou par talcage doit être évitée afin de limiter le risque hémorragique (par la présence d'adhésions pleurales) en cas de transplantation ultérieure. Toutefois, une pleurodèse unilatérale ou bilatérale par talcage ou pleurectomie ne doit pas être considérée comme une contre-indication à la transplantation pulmonaire.

#### **4.7 Traitement du chylothorax**

Le chylothorax dans la LAM peut être presque asymptomatique, ou entraîner une dyspnée marquée. Les traitements utilisés pour la prise en charge du chylothorax dans la LAM doivent être appropriés au volume et aux conséquences cliniques de l'épanchement, aux comorbidités, et à l'expertise locale.

Pour les épanchements peu abondants et asymptomatiques, la surveillance ou la ponction peuvent suffire.

Lorsque le chylothorax est symptomatique et persistant, un traitement par sirolimus est indiqué, permettant en règle d'obtenir la régression de l'épanchement. Un effet favorable est également obtenu en cas d'ascite chyleuse. En cas d'inefficacité, une évaluation précise du réseau lymphatique par IRM est nécessaire.

Les indications de régime sans graisses strict (permettant de réduire le flux lymphatique dans le canal thoracique) sont devenues exceptionnelles dans ce contexte. Lorsque ce régime est envisagé, il doit être discuté en centre de référence ou de compétence. Le centre de référence coordonnateur est disponible pour des adaptations personnalisées du régime alimentaire. Le régime sans graisses doit être accompagné d'une supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne, afin de réduire le risque de carence.

Les indications de traitement chirurgical du chylothorax (ligature du canal thoracique) sont devenues tout à fait exceptionnelles et de dernier recours au cours de la LAM. Lorsque le traitement par sirolimus n'est pas efficace sur le chylothorax ou est mal toléré, un traitement par radiologie interventionnelle du réseau lymphatique peut également être envisagé.

#### **4.8 Traitement des angiomyolipomes**

Il doit être conseillé aux patientes de consulter de manière urgente en présence de symptômes d'hémorragie abdominale profonde liée au saignement d'un angiomyolipome (douleur abdominale).

La prise en charge des angiomyolipomes doit être discutée en centre spécialisé avec un pneumologue, un néphrologue et/ou urologue, un radiologue spécialisé dans l'imagerie abdomino-pelvienne et en radiologie interventionnelle. L'objectif de la prise en charge est de réduire au maximum le risque hémorragique des angiomyolipomes. L'évaluation du risque hémorragique est basée surtout sur les données de l'IRM abdominale et/ou du scanner abdomino-pelvien avec injection de contraste, et son analyse par un radiologue expert. Lorsqu'un angiomyolipome est présent, la prise en charge optimale doit être discutée en réunion multidisciplinaire, et peut comporter une simple surveillance, un traitement médical (cf infra), une embolisation artérielle, ou très exceptionnellement un traitement chirurgical. Les décisions doivent être prises lors du dépistage ou de la surveillance d'un angiomyolipome ou en présence de symptômes, plutôt que dans le contexte d'une hémorragie aiguë ; la détection précoce des angiomyolipomes est de ce fait importante.

Le suivi de ces angiomyolipomes doit être réalisé par une équipe expérimentée dans la prise en charge des angiomyolipomes, qui décide de la prise en charge initiale, définit les modalités de surveillance, et réévalue périodiquement la prise en charge.

#### **4.8.1 Embolisation des angiomyolipomes**

L'embolisation endovasculaire artérielle est le traitement de choix des hémorragies aiguës liées à la rupture spontanée d'un angiomyolipome. En dehors du cadre de l'urgence, elle doit être préférée à la résection chirurgicale chez les patientes avec angiomyolipome, bien que l'on ne dispose pas d'essais comparatifs des stratégies thérapeutiques. Elle est alors une alternative au traitement par inhibiteur de mTOR (cf [chapitre 4.8.2](#)).

L'embolisation est moins invasive que la chirurgie et ne nécessite généralement pas d'anesthésie générale (sauf en cas de STB avec retard mental associé), mais elle peut nécessiter d'être répétée.

L'évaluation du risque hémorragique d'un angiomyolipome asymptomatique peut en règle être estimé selon sa taille (risque hémorragique très faible pour les angiomyolipomes de moins de 4 cm de plus grand diamètre) ; son rythme de croissance, qui justifie la surveillance régulière ; et sa vascularisation (présence d'un contingent vasculaire important et/ou de micro-anévrismes intratumoraux).

#### **4.8.2 Traitement médical des angiomyolipomes**

Les inhibiteurs de mTOR représentent une alternative pour les angiomyolipomes rénaux à risque hémorragique. L'efficacité de l'évérolimus a été démontrée dans un essai contrôlé randomisé incluant des patients atteints de STB associée ou non à une LAM, avec une réduction significative de la taille des angiomyolipomes rénaux. La mise en route d'un traitement par évérolimus en première intention est indiquée pour les angiomyolipomes asymptomatiques, dont la taille augmente au cours du suivi et mesurant plus de 3 cm de diamètre. L'évérolimus dispose d'une AMM pour le traitement des angiomyolipomes de la STB. Ce traitement est envisagé au cas par cas dans des centres spécialisés en particulier chez les patientes avec angiomyolipome asymptomatique ne pouvant pas être embolisé ou bénéficier de chirurgie conservatrice.

#### **4.8.3 Chirurgie rénale conservatrice**

En l'absence de saignement, l'embolisation ou le traitement par inhibiteurs de mTOR sont préférés à la chirurgie conservatrice, laquelle n'est pratiquée que lorsqu'on suspecte une

lésion maligne rénale à l'imagerie. La chirurgie avec examen histopathologique extemporané sur biopsie peut alors être envisagée dans l'optique de réaliser une chirurgie conservatrice ou radicale.

## 4.9 Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave avec les critères habituels :  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg (7,3 kPa) (soit  $\text{SaO}_2 \leq 88$  %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou  $\text{PaO}_2$  entre 56-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite, désaturations nocturnes non apnéiques.

L'oxygénothérapie de déambulation peut être utilisée chez les patientes ayant une désaturation d'exercice < 80 %, ou une désaturation d'exercice < 85-89 % associée à une dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène. Dans les autres circonstances, la seule dyspnée sans désaturation à l'exercice ne constitue pas une indication d'oxygénothérapie.

## 4.10 Transplantation pulmonaire

La LAM représente 1,1 % des indications de transplantation pulmonaire. La LAM représente une indication au moins aussi favorable que les autres indications de transplantation. Dans une étude récente, la survie actuarielle après transplantation pour LAM était de 94% à 1 an, 73% à 5 ans, et de 56% à 10 ans. La récurrence de la LAM sur le ou les poumons greffés est possible mais rare.

### 4.10.1 Critères de transplantation pulmonaire

En raison du faible nombre de patientes traitées et du taux variable de déclin de la fonction respiratoire, il est difficile de faire des recommandations. Dans les études de patientes transplantées pour LAM, la plupart avaient une obstruction sévère des voies aériennes avec un VEMS moyen à environ 25% de la théorique et un facteur de transfert du CO moyen inférieur à 30% de la valeur théorique.

Il est souhaitable que les patientes ayant une LAM dont les paramètres fonctionnels se dégradent en dépit d'un traitement optimal et en l'absence de contre indication évidente, puissent être adressées à une équipe de transplantation pulmonaire pour un premier avis. En pratique, les patientes doivent être adressées à un centre de greffe en vue d'une transplantation pulmonaire quand il existe une dyspnée de classe fonctionnelle NYHA III ou IV, avec atteinte fonctionnelle pulmonaire grave (VEMS < 30% et/ou hypoxémie de repos) ou en déclin, ou d'hypertension pulmonaire.

La transplantation pulmonaire chez les patientes ayant des antécédents de chirurgie thoracique ou d'intervention pleurale n'est pas contre-indiquée, et doit être discutée en équipe médico-chirurgicale au cas par cas (évaluation du rapport bénéfice/risque). Ces antécédents exposent à un risque hémorragique accru per-opératoire (dissection et explantation difficile) et post-opératoire.

#### **4.10.2 Quel est le type de transplantation indiqué dans la LAM ?**

Les patientes atteintes de LAM peuvent bénéficier d'une transplantation mono-pulmonaire ou bi-pulmonaire. Il n'y a pas de différence de survie entre les deux procédures. La transplantation bi-pulmonaire est privilégiée quand elle est possible, en particulier chez les femmes jeunes, le résultat fonctionnel escompté étant supérieur à celui d'une transplantation mono-pulmonaire, et les complications toujours possibles sur le poumon natif (récidive de pneumothorax, chylothorax, etc.). Néanmoins, la transplantation monopulmonaire est une option alternative validée chez les patientes les plus âgées, ayant des comorbidités, des antécédents chirurgicaux thoraciques unilatéraux ou bilatéraux mais plus marqués d'un côté (intérêt d'une IRM thoracique pré-opératoire dans ce contexte pour anticiper les éventuelles difficultés de dissection opératoire et le risque de complications hémorragiques), en l'absence des contre-indications habituelles (telles que la présence d'une hypertension pulmonaire associée, ou d'une surinfection bronchique chronique). La limite d'âge est celle de toute transplantation pulmonaire et dépasse rarement 65 ans.

Les patientes ayant une LAM associée à la STB ne sont pas contre-indiquées à la transplantation mais elles relèvent d'une évaluation individuelle prétransplantation rigoureuse par une équipe multidisciplinaire spécialisée (impliquant des spécialistes de la STB). En effet, certaines patientes peuvent avoir des manifestations neuro-psychiques ou cognitives importantes pouvant contre-indiquer la transplantation si elles sont jugées incompatibles avec le suivi post-transplantation.

Des récurrences de LAM sur le poumon transplanté ont été décrites. Rares, elles surviennent tardivement après la transplantation, et n'ont pas de conséquence sur la fonction respiratoire. La récurrence, souvent asymptomatique, se révèle par la survenue de kystes pulmonaires sur les scanners thoraciques de suivi post-transplantation.

#### **4.10.3 La présence d'angiomyolipomes modifie-t-elle la possibilité de transplantation pulmonaire ?**

La présence d'angiomyolipome rénal (30 - 40% des patientes) doit être recherchée lors du bilan pré-transplantation et les patientes avec risque de saignement doivent être traitées avant la transplantation.

L'angiomyolipome n'est pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire, mais peut modifier l'indication de transplantation, la chirurgie et le suivi post-opératoire. En particulier, les éventuels angiomyolipomes doivent continuer à être suivis à long terme après la transplantation pulmonaire car ils peuvent continuer à croître lentement et faire courir un risque hémorragique. Cette notion doit être communiquée à l'équipe chargée du suivi post-transplantation, qui peut être moins familière de la LAM que l'équipe qui avait suivi la patiente avant la transplantation.

La présence d'angiomyolipomes rénaux n'augmente généralement pas le risque d'insuffisance rénale post-transplantation.

#### **4.10.4 Traitement immunosuppresseur après transplantation pour LAM**

Le traitement immunosuppresseur utilisé est identique à celui utilisé pour les autres indications. La prise en charge doit tenir compte de l'immunosuppression par sirolimus parfois prolongée reçue par les patientes avant la transplantation. Le recours au sirolimus n'est pas systématique après la transplantation, mais peut faire partie du régime

immunosuppresseur en cas de bénéfice avéré sur les atteintes extra-thoraciques (par exemple rénal ou cérébral) avant la transplantation. La morbidité résultant de l'immunosuppression à long terme est similaire pour la LAM et les autres transplantations.

#### 4.11 Réhabilitation respiratoire

Les patientes atteintes de LAM doivent être encouragées à effectuer régulièrement une activité physique adaptée.

Bien qu'il n'y ait peu d'études spécifiques examinant le bénéfice de la réhabilitation dans la LAM, le bénéfice sur la dyspnée et la qualité de vie semble similaire à celui de la réhabilitation dans les autres maladies respiratoires chroniques notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive. La réhabilitation respiratoire doit être proposée aux patientes avec LAM dont les efforts sont limités par la dyspnée (une épreuve d'effort cardio-respiratoire doit être réalisée avant la réhabilitation).

#### 4.12 Soutien psychologique

L'anxiété, la dépression, le trouble panique, l'angoisse de mort sont fréquents chez les patients qui souffrent de maladie pulmonaire chronique. Une bonne communication avec les patients et leurs proches aide alors à mieux comprendre leurs attentes et leurs besoins.

Par ailleurs, les programmes de réadaptation respiratoire, quand ils améliorent significativement la qualité de vie de la patiente, lui redonnent une autonomie, des perspectives et un rôle actif qui modifient aussi très positivement son humeur.

Un soutien psychologique spécifique peut également être proposé à la patiente et à ses proches, par un professionnel de santé ou par l'intermédiaire de l'association de patients, avec des axes d'intervention qui s'adapteront à l'évolution de la situation :

- ▶ **Au début de la maladie** : pour accompagner le choc émotionnel que représente souvent l'annonce du diagnostic, et ses conséquences redoutées à long terme sur le projet de vie.
- ▶ **Dans la phase chronique de la maladie** : pour aider à composer avec la perte éventuelle d'autonomie, à gérer les éventuels effets secondaires du traitement, à maintenir des activités, des relations sociales et des projets adaptés, à gérer les émotions, les troubles du sommeil, à trouver un nouvel équilibre intrafamilial.
- ▶ **En cas d'insuffisance respiratoire chronique** : pour accompagner les inquiétudes croissantes des patientes et des proches, à préserver une bonne image de soi malgré le handicap parfois induit par la maladie, à faciliter l'acceptation de la transplantation pulmonaire le cas échéant.

#### 4.13 Évaluation et prise en charge de l'ostéoporose

La LAM est associée à une diminution de la densité minérale osseuse chez 70% des patientes. La détérioration de la densité minérale osseuse observée est multifactorielle, liée à la réduction d'activité physique, la ménopause et le cas échéant la transplantation pulmonaire et le traitement corticoïde associé, etc. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est contre-indiqué. La mise en route d'un traitement de l'ostéoporose est recommandée chez les patientes atteintes de LAM avec atteinte pulmonaire sévère et présentant une ostéopénie (mesurée à n'importe quel site osseux). Les exercices de musculation et d'entraînement musculaire doivent être encouragés.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Les objectifs du suivi sont de :

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie
- Dépister les atteintes viscérales infracliniques
- Évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement
- Rechercher une éventuelle co-morbidité

### 5.2 Professionnels impliqués

Les consultations nécessaires pour le suivi dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant
- Médecin pneumologue, libéral ou hospitalier
- Consultations spécialisées (néphrologue et/ou urologue en cas d'angiomyolipome ; dans le cadre de la STB ; etc.)
- Centre de référence et centres de compétence des maladies pulmonaires rares

L'équipe multidisciplinaire du centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares établit le diagnostic, évalue le risque de complications, informe la patiente, pose les indications thérapeutiques, débute le traitement spécifique le cas échéant, et organise le suivi.

Un suivi conjoint, organisé dans le cadre d'un réseau de soins est conseillé, impliquant le pneumologue traitant, le médecin traitant, et le centre de référence ou de compétence. Les visites en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence) sont effectuées au moins annuellement en cas de suivi conjoint avec le pneumologue traitant, ou de façon plus rapprochée en cas de détérioration.

Le pneumologue de proximité, en collaboration avec le centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares, assure le suivi clinique et fonctionnel respiratoire, la surveillance du traitement spécifique le cas échéant, et la mise en place et la surveillance du traitement symptomatique.

Le médecin généraliste assure le suivi de la patiente avec le pneumologue de proximité en coordination avec le centre de référence ou de compétence, constitue le dossier de prise en charge avec le patient le cas échéant, et assure un soutien psychologique.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

La fréquence de ces consultations et la réalisation des examens doivent être adaptés :

- à l'état clinique de la patiente
- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement
- au traitement éventuel utilisé

Au moins une consultation annuelle dans un centre de référence ou de compétence est recommandée.

### 5.3.1 Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

### 5.3.2 Examens paracliniques

La progression de la maladie peut être évaluée en répétant les tests fonctionnels respiratoires à des intervalles de 3 à 6 mois durant la première année après le diagnostic, puis à des intervalles de 3 à 12 mois en fonction de la gravité et de la vitesse de progression de la maladie. Il s'agit par exemple d'un examen clinique et d'une spirométrie tous les 3 mois et d'une pléthysmographie et d'une mesure de DLCO tous les 6 mois durant la première année après le diagnostic ; puis d'un examen clinique, d'une spirométrie, d'une pléthysmographie, et d'une mesure de DLCO tous les 6 à 12 mois ensuite.

Le suivi par TDM thoracique est à adapter en fonction de l'évolution et des antécédents de complication (pneumothorax, chylothorax) en veillant à limiter les doses d'irradiation. Les TDM thoraciques peuvent par exemple être espacées de 3 voire 5 ans chez les patientes dont les manifestations cliniques et la fonction respiratoire sont stables, en utilisant un protocole de scanner avec « basse dose » d'irradiation.

Par ailleurs, une surveillance biologique régulière doit être réalisée sous traitement par inhibiteur mTOR (voir [annexe 5](#)).

Pour le suivi des angiomyolipomes rénaux, une IRM abdomino pelvienne est conseillée tous les 1 à 3 ans. Lorsque l'IRM n'est pas disponible, une TDM abdomino-pelvienne peut être réalisée. L'échographie est moins précise que l'IRM ou la TDM pour mesurer les lésions et donc pour en assurer le suivi. Lorsque le bilan initial ne montre pas d'angiomyolipome, une IRM abdomino-pelvienne ou une échographie rénale peut être renouvelée tous les 5 ans jusqu'à la ménopause, puis éventuellement tous les 10 ans.

## 6 Annexes

### 6.1 Annexe 1 : 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.

## 6.2 Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et [respifil.fr](http://respifil.fr)).




<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterrand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	<b>Lille</b> Institut Coeur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié – Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
<b>Centres de compétence</b>	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>Le Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvourville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

## Associations de patientes atteintes de LAM ou LAM associée à la STB

	<p>Association FLAM – France lymphangioliomyomatose</p> <p><a href="https://francelam.org/">https://francelam.org/</a></p>
	<p>Association sclérose tubéreuse de Bourneville (ASTB)</p> <p><a href="https://astb.asso.fr/">https://astb.asso.fr/</a></p>
	<p>LAM foundation (USA)</p> <p><a href="http://www.thelamfoundation.org/">http://www.thelamfoundation.org/</a></p>
	<p>Alliance maladies rares</p> <p><a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a></p>
	<p>Maladies rares info services</p> <p><a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a></p>
	<p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades</p> <p><a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a></p>

## Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patientes

	<p>Centre de référence des maladies pulmonaires rares</p> <p><a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a></p>
	<p>Filière de santé des maladies respiratoires rares</p> <p><a href="http://www.respifil.fr">www.respifil.fr</a></p>
	<p>Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre</p> <p><a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Document d'information sur la LAM</a></li> <li>• <a href="#">Document d'information sur la STB</a></li> </ul>

### 6.3 Annexe 3 : Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

(Critères internationaux d'après Northrup H et al, *Pediatr Neurol.* 2013 ; 49 :243-54)

**A. Critères diagnostiques génétiques** : identification d'une mutation pathogénique du gène *TSC1* ou *TSC2*

**B. Critères diagnostiques cliniques :**

Critères majeurs	Critères mineurs
1. Tâches hypochromiques ( $\geq 3$ ; d'au moins 5 mm de diamètre)	1. Lésions cutanées hypochromiques « en confetti »
2. Angiofibromes faciaux ( $\geq 3$ ) ou plaque fibreuse céphalique	2. Puits de l'émail dentaire ( $\geq 3$ )
3. Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )	3. Fibromes intra-oraux ( $\geq 2$ )
4. Plaque en « peau de chagrin »	4. Tâche achromique rétinienne
5. Hamartomes rétiniens multiples	5. Kystes rénaux multiples
6. Dysplasies corticales*	6. Hamartomes non rénaux
7. Nodule sous-épendymaire (SEN)	
8. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)	
9. Rhabdomyome cardiaque	
10. Lymphangioliéomyomatose (LAM)**	
11. Angiomyolipomes ( $\geq 2$ )**	

\*Incluent les tubers corticaux et les anomalies radiaires de la substance blanche.

\*\*La présence de ces deux critères majeurs (LAM et angiomyolipomes) sans autre manifestation ne permet pas de poser un diagnostic définitif de STB.

**Diagnostic certain** : 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs

**Diagnostic possible** : 1 critère majeur, ou au moins 2 critères mineurs

## 6.4 Annexe 4 : Maladies kystiques pulmonaires diffuses en tomодensitométrie autres que la LAM

### MALADIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
- Syndrome de Cowden
- Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B)
- Neurofibromatose de Recklinghausen
- Syndrome de Ehler-Danlos
- Drépanocytose

### HISTIOCYTOSES

- Histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans
- Maladie d'Erdheim Chester

### PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

- Syndrome de Gougerot-Sjögren/Pneumopathie interstitielle lymphoïde
- Pneumopathies d'hypersensibilité
- Pneumopathie interstitielle desquamative

### MALADIES DE DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES

- Dépôts non amyloïdes
- Amylose pulmonaire

### MALADIES CONGÉNITALES

- Malformation adénomatoïde kystique congénitale

### DIVERS

- Emphysème pseudo-kystique
- Papillomatose respiratoire récurrente (PRR)
- Métastases (notamment de sarcome endométrial)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- *Pneumocystis jiroveci*
- Coccidioidomycose
- Pseudo-kystes post-traumatiques
- Cracheurs de feu
- Syndrome hyper-IgE

*Les principales affections qui constituent un diagnostic différentiel réel avec la LAM sont représentées par l'histiocytose à cellules de Langerhans, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, et l'emphysème.*

## 6.5 Annexe 5 : Modalités d'instauration et de surveillance du sirolimus ou de l'évérolimus et prise en charge des effets secondaires

**Sirolimus (synonyme : rapamycine) (Rapamune®) : 2 mg/jour, soit 1 comprimé de Rapamune 2 mg en une seule prise le matin.**

- S'assurer que la patiente n'est pas enceinte, dispose d'une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse pendant le traitement, et l'informer de la contre-indication du sirolimus pendant la grossesse.
- Informer les patientes du bénéfice du traitement attendu, des effets secondaires possibles et de la surveillance biologique à réaliser.
- Instauration du sirolimus à la dose de 2 mg par jour (posologie permettant d'obtenir un taux sérique moyen de 7 ng/ml), en prise unique à jeun (afin de minimiser les effets secondaires digestifs) de préférence le matin.
- La dose du sirolimus sera à adapter en fonction du taux résiduel et de la tolérance.
- Bilan biologique pré-thérapeutique à réaliser :
  - Numération formule sanguine
  - Créatininémie
  - Bilan hépatique (transaminases, GGT, PAL, bilirubine),
  - Glycémie à jeun
  - Bilan lipidique complet (cholestérol, triglycérides)
  - HCG plasmatique
- Vérification et mise à jour des vaccinations
- Réalisation du taux résiduel du sirolimus 3 semaines après instauration ou après chaque modification de la dose, puis tous les 3 mois. Le taux résiduel cible recherché doit être compris entre 5 et 12 ng/ml, en essayant de viser un taux cible le plus bas possible (entre 5 et 10 ng/ml)
- Surveillance biologique à réaliser 3 semaines après initiation du traitement et après chaque modification de dose puis au moins tous les 3 mois :
  - Numération formule sanguine
  - Créatininémie
  - Bilan hépatique (transaminases, GGT, PAL, bilirubine),
  - Glycémie à jeun
  - Bilan lipidique complet (cholestérol, triglycérides)
  - $\beta$ HCG plasmatique
  - Taux résiduel de sirolimus
  - Taux de lymphocytes CD4 : il est conseillé d'ajouter une prophylaxie de la pneumocystose si les CD4 sont inférieurs à 200 /mm<sup>3</sup>.
- Réévaluation régulière du rapport bénéfice / risque

### ► Contre-indications

- Grossesse

- Allaitement
  - Contraception de fiabilité insuffisante
  - Anomalie hématologique ou hépatique (une ou plusieurs des anomalies suivantes : transaminases > 3 X la normale ; hémocrite < 30% ; plaquettes < 80 G/L ; neutrophiles < 1 G/L ; leucocytes < 3 G/L)
  - Hyperlipidémie non contrôlée
  - Impossibilité d'assurer une surveillance clinique régulière
  - Clairance de la créatininémie < 60 ml/min
  - Antécédents de cancer dans les 2 dernières années (autre qu'un cancer cutané basocellulaire ou spinocellulaire)
  - Antécédents d'infarctus myocardique, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral lié à une athérosclérose
  - Hypersensibilité connue au sirolimus ou à un excipient
  - Absence de consentement informé
- **Précautions d'emploi**
- Ne pas débuter le traitement par sirolimus en cas d'infection en cours, de pneumothorax aigu au cours des 2 derniers mois, ou de chirurgie (nécessitant des sutures) datant de moins de 2 mois
  - Il est recommandé d'interrompre le traitement par sirolimus en cas d'infection, de pneumothorax, ou d'un acte chirurgical (nécessitant des sutures), et en particulier lors de l'inscription sur liste de transplantation.
  - Il est impératif de prendre garde aux nombreuses interactions médicamenteuses.
- **Principaux effets indésirables**
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez >10% des patients) sont : thrombocytopénie (14%), anémie (27%), lymphopénie (14%), hypokaliémie (14%), infection urinaire (23%), hypercholestérolémie (45%), hypertriglycéridémie (45%), douleur abdominale (29%), lymphocèle (12%), oedème périphérique (16%), arthralgie (25%), acné (31%), diarrhée (32%), et élévation de la LDH (11%).
- Une pneumopathie interstitielle peut également survenir et nécessite la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement.
- Le détail des effets indésirables et des interactions médicamenteuses figure dans le dictionnaire Vidal.
- **Prévention des aphtes**
- Lors de chaque repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) :
- Se laver les dents
  - 30 mn après le repas, se rincer la bouche avec Paroex (chlorhexidine), puis rincer abondamment et recracher (ne pas dépasser une semaine d'affilée de traitement)



- Après la prise du traitement: se rincer abondamment la bouche
- Éviter les aliments réputés aphtogènes : fruits oléagineux (amandes, cacahuètes, noisettes, noix, noix du Brésil, pignons, pistaches), fruits frais (fraises, raisins, fruits non pelés), fromages à pâte pressée cuite (Beaufort, Comté, Emmental, gruyère, parmesan...), fromages à pâte pressée non cuite (Cantal, Gouda, Mimolette, tome de Savoie...).

**Everolimus (VOTUBIA®) : 5 à 10 mg/jour, en une seule prise le matin.**

Les comprimés sont dosés à 2,5, 5, et 10 mg.

En cas de prescription de l'évérolimus, il est recommandé de se référer au Résumé des Caractéristiques Produit (dictionnaire Vidal). Le détail des effets indésirables et des interactions médicamenteuses figure dans le dictionnaire Vidal.

#### ► **Indications**

- **Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) :** Votubia® est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une STB qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.
- **Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une STB :** Votubia® est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques ayant un SEGA associé à une STB, qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

#### ► **Posologie**

- **Angiomyolipome rénal associé à une STB :**  
La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu.  
En pratique, le traitement par everolimus est souvent instauré à la dose de 2,5 ou 5 mg/j, puis la dose est adaptée en fonction de la tolérance et du taux sérique. Il est impératif de prendre garde aux nombreuses interactions médicamenteuses. Le taux sérique résiduel cible est habituellement compris entre 5 et 15 mg/L.
- **Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une STB :**  
Se référer au dictionnaire Vidal.

#### ► **Contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables**

Se référer au dictionnaire Vidal.

## 7 Références bibliographiques

1. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803-828.
2. 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.
3. 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.
4. Anton E, Casanova A, Xaubet A, Roman A, Villena V, Montero MC, Molina-Molina M, Perez-Sanchez E, Sueiro A, Morell F, Giron RM, Ancochea J. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 85-91.
5. 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.
6. Avila NA, Dwyer AJ, Moss J. Active Surveillance of Nonfatty Renal Masses in Patients With Lymphangioleiomyomatosis: Use of CT Features and Patterns of Growth to Differentiate Angiomyolipoma From Renal Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 611-619.
7. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-153.
8. Bassi I, Hollis G, Cottin V, Harari S, Zwanenburg E, Veltkamp M, Casanova A, Fletcher M, Masefield S, Powell P, Boyd J. Understanding the priorities for women diagnosed with lymphangioleiomyomatosis: a patient perspective. *Eur Respir J Open Res* 2016 (in press).
9. 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.
10. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, Speich R, Boehler A. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1-7.
11. 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. *PLoS One* 2017; 12: e0180939.
12. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-119.
13. 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.
14. 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 patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One* 2018; 13: e0201005.
15. Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95-98.

16. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-1280.
17. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-1102.
18. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 289-290.
19. 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.
20. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex : renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451-456.
21. Chebib N, Khouatra C, Lazor R, Archer F, Leroux C, Gamondes D, Thivolet-Bejui F, Cordier JF, Cottin V. [Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: From pathogenesis to management]. *Rev Mal Respir* 2016; 33: 718-734.
22. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-1052.
23. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103: 766-772.
24. Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999; 210: 325-332.
25. Cordier JF, Lazor R. Perspectives on lymphangioleiomyomatosis in France. In: Moss J, editor. *Lymphangioleiomyomatosis and other diseases characterized by smooth muscle proliferation*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 9-31.
26. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-594.
27. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmuller P, Jais X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taille C, Lacroque J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-640.
28. Cottin V, Si-Mohamed S, Ahmad K, Tracllet J, Nasser M. mTOR inhibitors for the management of difficult lymphangioma in adults. *Respir Med Res* 2020; 77: 8-10.
29. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, Doyle T, Elmslie F, Saggarr A, de Vries PJ, Sampson JR. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 200-203.
30. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 139-143.
31. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR, a Wengen D. Renal angiomyolipoma : optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 2006; 49: 281-286.
32. 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.
33. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, Catanuto P, Potier M, Donahue R, Stetler-Stevenson W, Karl M. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1625-1633.

34. 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.
35. 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.
36. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, Walker CL, Noonan D, Kwiatkowski DJ, Chou MM, Panettieri RA, Jr., Krymskaya VP. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002; 277: 30958-30967.
37. Guo M, Yu JJ, Perl AK, Wikenheiser-Brokamp KA, Riccetti M, Zhang EY, Sudha P, Adam M, Potter A, Koprass EJ, Giannikou K, Potter SS, Sherman S, Hammes SR, Kwiatkowski DJ, Whitsett JA, McCormack FX, Xu Y. Single-Cell Transcriptomic Analysis Identifies a Unique Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Cell. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1373-1387.
38. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Cottin V, Sahn SA, Ryu JH, Seyama K, Inoue Y, Downey GP, Han MK, Colby TV, Wikenheiser-Brokamp KA, Meyer CA, Smith K, Moss J, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1337-1348.
39. 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.
40. 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.
41. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 17-29.
42. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1354-1366.
43. Harari S, Spagnolo P, Coconcelli E, Luisi F, Cottin V. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 469-476.
44. 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.
45. Harari S, Torre O, Elia D, Caminati A, Pelosi G, Specchia C, Zompatori M, Cassandro R. Improving Survival in Lymphangioleiomyomatosis: A 16-Year Observational Study in a Large Cohort of Patients. *Respiration* 2021: 1-11.
46. 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.
47. 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

- lymphangiomyomatosis on pulmonary function: a cross-sectional study. *Eur Respir J* 2021; 57.
48. 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 lymphangiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1776-1785.
  49. 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 patients with lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 206.
  50. 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.
  51. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, Bonetti F, Kingswood C. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
  52. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-633.
  53. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057.
  54. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-803.
  55. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, McCormack FX, Henske EP. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976-982.
  56. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 949-955.
  57. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 2.
  58. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
  59. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, Geha AS. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1247-1253.
  60. Kristof AS, Zhi Li P, Major P, Landry JS. Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex in Quebec: Prevalence and Health-care Utilization. *Chest* 2015; 148: 444-449.
  61. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-1811.
  62. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.

63. Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, Parent B, Brambilla E. Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology* 1997; 30: 570-575.
64. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536-541.
65. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, Frijia J, Remy-Jardin M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990; 175: 329-334.
66. Li X, Xu W, Zhang L, Zu Y, Li Y, Yang Y, Xiang Y, Xiang Y, Chen L, Liu W, Chen L, Xu KF. Effects of yoga on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis: a nonrandomized controlled study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 72.
67. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, Ferrans VJ, Moss J, Travis WD. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-484.
68. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 748-761.
69. 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.
70. 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 patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-671.
71. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001; 286: 1879-1881.
72. Moua T, Olson EJ, Jean HC, Ryu JH. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangioleiomyomatosis with sirolimus therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 389-390.
73. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990; 175: 335-339.
74. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714-719.
75. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
76. Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 81-85.
77. Pechet TT, Singhal AK, Meyers BF, Guthrie RJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 174.

78. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62: 176-180.
79. Rebaïne Y, Cottin V. Tuberosus sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur Respir Rev* 2021.
80. 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.
81. 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.
82. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623-627.
83. 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 Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-111.
84. 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 Lymphangioleiomyomatosis. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)* 2019; 29: 115-121.
85. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Scientific reports* 2021; 11: 7170.
86. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782-785.
87. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-808.
88. Suzuki E, Kurihara M, Tsuboshima K, Watanabe K, Okamoto S, Seyama K. The effects of total pleural covering on pneumothorax recurrence and pulmonary function in lymphangioleiomyomatosis patients without history of pleurodesis or thoracic surgeries for pneumothorax. *J Thorac Dis* 2021; 13: 113-124.
89. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, Moss J. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 665-670.
90. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797-292.
91. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-1578.
92. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1072-1076.

93. 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.
94. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 61-67.
95. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, Travis WD, Moss J. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1427-1431.
96. 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 lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321-337.
97. Watanabe EH, Coelho FMA, Filho HL, Balbo BEP, Neves P, Franzin FM, Yamauchi FI, Onuchic LF. The effect of sirolimus on angiomyolipoma is determined by decrease of fat-poor compartments and includes striking reduction of vascular structures. *Scientific reports* 2021; 11: 8493.
98. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 95-102.
99. Xu KF, Xu W, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, Wang ST, Zhang W, Feng R, Zhang T. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41: 256-268.
100. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.
101. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57: 1085-1086.
102. Yeoh ZW, Navaratnam V, Bhatt R, McCafferty I, Hubbard RB, Johnson SR. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioleiomyomatosis: implications for screening and surveillance. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 151.
103. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 204.
104. 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 lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 445-452.
105. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 199-200.
106. 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 lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138: 674-681.
107. 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 Patients With Lymphangioleiomyomatosis: Challenges and Outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 584826.
108. Zhou L, Ouyang R, Luo H, Ren S, Chen P, Peng Y, Liu T, Liu G. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 168.