



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Lymphangioléiomyomatose

Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares

Mars 2012

Le guide médecin et la liste des actes et prestations sont
téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mars 2012.

© Haute Autorité de Santé – 2012.

Sommaire

Synthèse médecin généraliste	7
1.1 Quand suspecter le diagnostic de LAM ?	8
1.2 Comment est porté le diagnostic de LAM ?	8
1.3 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes rénaux ?	8
1.4 Comment s'organise le suivi de la patiente ?	9
Guide.....	10
1. Introduction.....	10
1.1 Définition et présentation de la maladie	10
1.2 Épidémiologie	10
1.3 Objectifs du travail	12
2. Évaluation initiale de la LAM.....	13
2.1 Objectifs principaux	13
2.2 Professionnels impliqués.....	13
2.3 Critères diagnostiques de LAM	13
2.4 Bilan clinique	15
3. Prise en charge thérapeutique.....	19
3.1 Objectifs.....	19
3.2 Professionnels impliqués.....	20
3.3 Information et éducation thérapeutique des patientes	20
3.4 Rôle des associations de patientes	22
3.5 Traitement pharmacologique.....	22
3.6 Prise en charge du pneumothorax	23
3.7 Traitement du chylothorax.....	23
3.8 Traitement des angiomyolipomes	24
3.9 Transplantation pulmonaire	25
3.10 Réhabilitation respiratoire.....	26
3.11 Évaluation et prise en charge de l'ostéoporose	27
4. Suivi.....	27
4.1 Objectifs.....	27
4.2 Professionnels impliqués.....	27
4.3 Rythme et contenu des consultations	27
Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS.....	29
Annexe 2. Participants à l'élaboration du PNDS.....	30

Annexe 3. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.	32
Annexe 4. Maladies kystiques multiples pulmonaires en tomодensitométrie autres que la LAM.	33
Annexe 5. Liste des associations de patients	34
Annexe 6. Centre de référence et centres de compétences des maladies pulmonaires rares.	35
Références bibliographiques	38

Mise à jour des PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la lymphangioliomyomatose a été élaboré par le Centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les trois ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

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

gamma GT : gamma glutamyl-transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

Ig : immunoglobulines

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAM : lymphangioliomyomatose

LAM – STB : LAM associée à la STB

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

PAL : phosphatases alcalines

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

STB : sclérose tubéreuse de Bourneville

TSC : *tuberous sclerosis complex*

TDM : tomodensitométrie

TLCO : facteur de transfert du monoxyde de carbone

TM6 : test de marche de 6 minutes

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VO₂max : consommation maximale d'oxygène

NYHA : *New York Heart Association*

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse médecin généraliste

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare, caractérisée par une prolifération de cellules de type musculaire lisse qui entraîne la formation de kystes multiples pulmonaires.

Elle survient :

- soit de manière sporadique (environ 1/400 000 femmes adultes) ;
- soit dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

La STB est une maladie génétique autosomique dominante, dont la prévalence est d'environ 1/12 000 à 1/14 000. Elle se caractérise par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. Ses manifestations, parfois modérées, sont variées :

- 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 » lombaires ;
- épilepsie, troubles cognitifs, troubles comportementaux à type d'hyperactivité, difficultés de concentration, troubles obsessionnels (compulsifs ou autres) ; nodules sous-épendymaires ou tubers corticaux¹ multiples ;
- angiomyolipomes rénaux (tumeurs bénignes rénales constituées de vaisseaux, de muscle lisse et de graisse) ;
- hamartomes rétiniens ;
- rhabdomyome cardiaque chez l'enfant.

Des critères diagnostiques de STB ont été définis (cf. annexe 3).

Au cours de la STB, la LAM survient chez 30 à 40 % des femmes adultes. Elle est exceptionnelle chez les hommes et les enfants.

Des mutations héréditaires des gènes TSC1 ou TSC2 sont associées à la STB ; il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs. Plus de la moitié des cas sont liés à des mutations spontanées (pas d'autre cas retrouvé dans la famille).

¹ Les lésions de la STB consistent en des amas de tissu dysplasique, les tubers, situés au niveau du pourtour du cortex cérébral.

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) ;
- au cours de la STB en présence :
 - d'une dyspnée d'effort,
 - d'images kystiques à la TDM thoracique ;
- devant un/des angiomyolipomes uni ou bilatéraux ou des lymphangiomes intra-abdominaux (augmentation de taille des vaisseaux lymphatiques) ;
- devant une pleurésie chyleuse ou une ascite chyleuse.

1.2 Comment est porté le diagnostic de LAM ?

Le diagnostic de certitude est porté sur une biopsie tissulaire (le plus souvent pulmonaire) et/ou l'association d'un tableau clinique et d'un aspect TDM thoracique caractéristique.

Le diagnostic histopathologique se fonde sur l'association de cavités kystiques et d'une prolifération disséminée de cellules musculaires lisses immatures.

1.3 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes rénaux ?

1.3.1 Pneumothorax récidivants

Une patiente adulte présentant des pneumothorax récidivants doit avoir d'abord une TDM thoracique à la recherche de kystes pulmonaires évocateurs d'une LAM. En présence de kystes pulmonaires, des investigations complémentaires seront réalisées par le pneumologue, dont une exploration fonctionnelle respiratoire.

1.3.2 Angiomyolipome rénal

Devant tout angiomyolipome rénal et *a fortiori* si bilatéral, une TDM thoracique doit être réalisée à la recherche d'images kystiques, en faveur d'une LAM. En cas d'angiomyolipome rénal, une prise en charge au Centre de référence ou de compétences des maladies pulmonaires rares est nécessaire pour évaluer la nécessité d'un traitement interventionnel (embolisation le plus souvent) en fonction de la taille et du caractère vasculaire de ces angiomyolipomes, afin de prévenir des complications hémorragiques.

1.4 Comment s'organise le suivi de la patiente ?

Le pneumologue assure le suivi fonctionnel respiratoire en collaboration avec le Centre de référence et/ou de compétences maladies pulmonaires rares.

Le traitement symptomatique comporte :

- la prise en charge de l'obstruction des voies aériennes (bronchodilatateurs) et de l'hypoxémie (oxygène) ;
- le traitement spécifique des complications pleurales (incluant pneumothorax et chylothorax) ;
- le traitement interventionnel des angiomyolipomes rénaux.

La transplantation pulmonaire peut être proposée en cas d'insuffisance respiratoire invalidante, en fonction de l'âge.

Le rôle du médecin généraliste est :

- d'assurer le suivi de la patiente avec le pneumologue, en coordination avec le Centre de référence ou un des Centres de compétences (cf. annexe 6) ;
- de détecter les événements et complications survenant au cours de la maladie (pneumothorax ou rupture d'angiomyolipome rénal) ;
- de veiller à ce que les traitements hormonaux oestrogéniques soient évités ;
- de proposer la vaccination antigrippale et antipneumococcique ;
- de détecter une éventuelle ostéoporose, de la traiter et d'en assurer le suivi ;
- de constituer le dossier de prise en charge avec le patient le cas échéant, et assurer un soutien psychologique.

Guide

1. Introduction

1.1 Définition et présentation de la maladie

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

1.2 Épidémiologie

La LAM sporadique atteint environ 1/400 000 femmes adultes. Au cours de la STB, la LAM survient chez 30 à 40 % des femmes adultes et exceptionnellement chez les hommes et les enfants.

En 1997, la prévalence de la LAM sporadique avait été estimée en France à 2,6 cas/million chez les femmes âgées de 20 à 69 ans, et son incidence annuelle était de 0,4/million.

Sa prévalence évaluée entre 2001 et 2008 dans sept pays (Angleterre, États-Unis, Canada, Allemagne, Australie, Nouvelle-Zélande, Suisse) variait entre 3,4 et 7,8/million de femmes (médiane : 4,9/million) (LAM sporadique ou associée à la STB). Dans la même étude, l'incidence annuelle de la LAM était de 0,31/million/an aux États-Unis, 0,23 en Angleterre et 0,37 en Suisse.

Les patientes atteintes de LAM développent habituellement une dyspnée progressive et des pneumothorax récidivants (liés respectivement au développement des kystes et à leur rupture dans la plèvre), des épanchements chyleux de la plèvre et du péritoine, et occasionnellement des hémoptysies légères. Des lymphadénopathies extrapulmonaires et des masses kystiques des axes lymphatiques (lymphangioliomyomes) peuvent entraîner une obstruction lymphatique abdominale et pelvienne. La LAM est souvent associée à des angiomyolipomes des reins, et il existe une fréquence légèrement accrue de méningiomes.

La sévérité des manifestations cliniques et le degré de progression des lésions pulmonaires sont très variables d'une patiente à l'autre. Dans les deux séries de cas diagnostiqués avant 1973, la survie à 10 ans n'était que de 24 et 30 %, alors qu'entre 1973 et 2003, elle

était respectivement dans trois séries de 79, 71 et 91 %. Cette évolution positive des données de survie résulte probablement de facteurs très divers : études rétrospectives, un diagnostic plus précoce grâce au scanner thoracique, ainsi qu'une amélioration réelle de la survie grâce à l'oxygénothérapie, la meilleure connaissance de la maladie, la maîtrise de ses complications et la transplantation pulmonaire.

De ce fait, et en l'absence de facteurs pronostiques clairs, les patientes reçoivent souvent des informations contradictoires sur le pronostic de la maladie. Le meilleur élément d'analyse individuelle du pronostic est représenté par la rapidité d'évolution fonctionnelle respiratoire.

Le diagnostic est porté sur une biopsie tissulaire (généralement pulmonaire, ou occasionnellement biopsie de ganglions ou de lymphangioléiomyomes) et/ou une association d'un tableau clinique et de tomodensitométrie (TDM) de haute résolution caractéristique. Le diagnostic histopathologique se fonde sur la morphologie de cellules caractéristiques de LAM, avec une immunohistochimie positive pour l'actine muscle lisse et avec les anticorps HMB45. La TDM est utilisée de manière croissante pour diagnostiquer la LAM sans recourir à la biopsie pulmonaire. Néanmoins, un certain nombre de maladies kystiques multiples pulmonaires (dont certaines de caractérisation récente) peuvent prêter à confusion avec la LAM.

Le traitement symptomatique comporte : la prise en charge du trouble ventilatoire obstructif et de l'hypoxémie, avec respectivement des bronchodilatateurs et de l'oxygène ; un traitement spécifique des complications pleurales (incluant pneumothorax et chylothorax) ; et un traitement interventionnel des lésions rénales. La transplantation peut être proposée, en cas d'insuffisance respiratoire invalidante, en fonction de l'âge.

La contraception hormonale contenant des œstrogènes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause doivent être évités.

La découverte récente d'anomalies des gènes TSC1 ou TSC2, responsables d'une activation constitutive de la voie cellulaire mTOR, a conduit à des essais thérapeutiques avec les inhibiteurs de mTOR, dont le sirolimus, chez les patientes avec angiomyolipomes et/ou LAM. Ce traitement a permis de stabiliser la fonction respiratoire et d'améliorer les épanchements chyleux au cours de la LAM.

1.3 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte de LAM.

Il concerne la LAM sporadique ou associée à la STB.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe servent de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de la prise en charge d'une patiente atteinte de LAM et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2. Évaluation initiale de la LAM

2.1 Objectifs principaux

L'évaluation initiale a pour but de :

- confirmer le diagnostic de LAM ;
- évaluer la sévérité de l'atteinte initiale pulmonaire ;
- rechercher des atteintes extrathoraciques ;
- dépister et préciser les caractéristiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) éventuellement associée ;
- poser les indications thérapeutiques ;
- préciser le pronostic.

2.2 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 de compétences pour les maladies pulmonaires rares).

D'autres professionnels sont fréquemment impliqués : urologue, dermatologue, interniste, neurologue, radiologue, chirurgien thoracique, néphrologue, ophtalmologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, nutritionniste, diététicienne, assistante sociale, psychologue, kinésithérapeute, ainsi que tout autre professionnel dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique et le médecin traitant.

2.3 Critères diagnostiques de LAM

Il n'existe pas d'étude disponible sur la validité de stratégies diagnostiques qui n'incluent pas la biopsie pulmonaire (étalon-or du diagnostic dans la plupart des études). Des critères diagnostiques pour la LAM résultant de l'analyse de plusieurs séries publiées, des registres et de l'opinion d'experts ont été proposés par la *European Respiratory Society*.

Critères diagnostiques de LAM

LAM CERTAINE

1. TDM pulmonaire caractéristique^{a1} ou compatible^{a2} + Biopsie pulmonaire remplissant les critères histopathologiques de LAM^{a3}
ou

2. TDM pulmonaire caractéristique^a + l'un des éléments suivants :
- angiomyolipome (rein)^b ;
- épanchement chyleux thoracique ou abdominal^c ;
- lymphangioliomyome^d ou adénopathies atteintes par la LAM^d ;
- STB certaine ou probable^e.

LAM PROBABLE

1. TDM caractéristique^a et tableau clinique compatible^f
ou

2. TDM compatible^a et un des éléments suivants :
- angiomyolipome (rein)^b ;
- épanchement chyleux thoracique ou abdominal^c.

LAM POSSIBLE

TDM pulmonaire caractéristique^a ou compatible^a.

Notes du tableau :

a¹ : tableau TDM caractéristique de la LAM : multiples kystes (>10).

a² : tableau TDM compatible avec la LAM : quelques kystes (3 à 10).

a³ : les critères histopathologiques de LAM sont précisés en page 13 au chapitre « biopsies pulmonaires ».

b : diagnostiqué par TDM caractéristique et/ou examen histopathologique.

c : fondé sur les caractéristiques visuelles et/ou biochimiques de l'épanchement.

d : fondé sur l'examen histopathologique.

e : cf. annexe 3.

f : manifestations cliniques compatibles incluant pneumothorax (en particulier multiple et/ou bilatéral) et/ou altération des explorations fonctionnelles respiratoires comme observé dans la LAM.

Remarques

1. 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.

2. Le diagnostic de LAM défini ci-dessus est valable uniquement pour les femmes. La LAM est exceptionnelle chez l'homme sans STB et rare chez l'homme avec STB où le diagnostic nécessite à la fois une TDM caractéristique ou compatible et un tableau histopathologique typique sur la biopsie pulmonaire.

3. Le diagnostic de LAM nécessite l'exclusion d'autres causes de maladie kystique pulmonaire (cf. annexe 4). Un bilan diagnostique complet pour ces autres causes de maladie kystique pulmonaire est nécessaire lors de l'évaluation initiale chez les patientes avec LAM probable et particulièrement LAM possible.

2.4 Bilan clinique

► Interrogatoire des patientes

Il recherche :

- des lésions associées à la LAM : angiomyolipomes rénaux, ascite chyleuse, pleurésie chyleuse ;
- des antécédents personnels ou familiaux de manifestations compatibles avec une STB (cf. page 4) ;
- des antécédents de maladie kystique multiple pulmonaire autre que la LAM, notamment d'origine génétique, telles que le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) ou le pneumothorax familial récidivant (cf. annexe 4) ;
- des antécédents gynécologiques (grossesse et traitements hormonaux) et les antécédents oncologiques (tumeur utérine) ;
- des antécédents de méningiome.

► Examen physique

Il recherche des éléments utiles au diagnostic :

- manifestations thoraciques : dyspnée d'effort ; pneumothorax ; pleurésie chyleuse ou chylothorax ; chyloptysie² et hémoptysie ; toux, douleurs thoraciques ;

² Chyloptysie : expectoration de liquide chyleux d'allure laiteuse.

- manifestations extrathoraciques : douleurs abdomino-pelviennes ; ascite chyleuse, chylurie, chylorrhée vaginale ; hémorragies intra-abdominales ;
- signes cutanés ou neurologiques orientant vers une STB (cf. annexe 3).

► **Examens permettant de confirmer le diagnostic de lymphangioliomyomatose**

– **Tomodensitométrie (TDM) thoracique**

La radiographie thoracique 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.

La TDM est faite en haute résolution en apnée inspiratoire, le plus souvent sans injection de produit de contraste iodé. Elle recherche la lésion caractéristique de la LAM : des kystes pulmonaires (poche d'air à paroi fine bien délimitée de ≤ 3 mm), présents chez toutes les patientes, disséminés aléatoirement au sein d'un parenchyme d'aspect normal. Leur aspect, taille et forme peuvent varier de manière importante ; leur diamètre varie de 2-5 mm à 30 mm.

- Le tableau TDM caractéristique de la LAM comporte de multiples kystes (> 10).
- Le tableau TDM est dit « compatible » avec la LAM pulmonaire quand seulement quelques kystes (> 2 et ≤ 10) comme décrits ci-dessus sont présents.

– **Tomodensitométrie abdominale**

Toutes les patientes avec LAM ou suspectes de LAM doivent bénéficier d'une TDM abdomino-pelvienne sans et avec injection de produit de contraste iodé au moment du bilan diagnostique initial.

Des anomalies d'imagerie abdomino-pelvienne sont présentes chez environ 2/3 des patientes avec LAM : angiomyolipomes, lymphangioliomyomes, lymphadénopathies.

L'IRM avec technique de suppression des graisses peut remplacer le scanner pour diagnostiquer les angiomyolipomes si l'injection de produit iodé est contre-indiquée.

– **Biopsie pulmonaire**

La confirmation histopathologique du diagnostic de LAM, lorsqu'elle est nécessaire, est obtenue par biopsie pulmonaire en

vidéothoracoscopie, occasionnellement par biopsie de ganglion ou d'un lymphangiomyome, parfois sur des biopsies transbronchiques.

Les prélèvements histopathologiques doivent être examinés par un anatomopathologiste expérimenté en pathologie pulmonaire interstitielle et ayant une expérience de la LAM.

Les lésions histopathologiques de la LAM sont caractéristiques, faites de kystes et d'une prolifération multifocale de cellules musculaires lisses immatures de la famille des proliférations cellulaires épithélioïdes périvasculaires. Elles s'observent typiquement sur les voies lymphatiques sous la plèvre et autour des axes bronchovasculaires et doit être recherchée en bordure des kystes.

L'examen immunohistochimique (actine muscle lisse, desmine, marqueurs de différenciation mélanocytaire comme le HMB-45) est un apport important au diagnostic. HMB-45 marque les cellules de la LAM.

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 un critère histologique mineur.

► **Autres examens nécessaires lors de l'évaluation initiale**

– **IRM cérébrale**

L'imagerie cérébrale n'est pas systématique.

En raison d'une fréquence légèrement accrue de méningiomes au cours de la LAM, une IRM cérébrale doit être réalisée chez les patientes présentant des symptômes compatibles avec un méningiome, mais aussi si un traitement par progestatifs est en cours ou envisagé, car il stimule la croissance des méningiomes.

L'imagerie cérébrale peut également être utile pour rechercher des lésions de STB.

– **Exploration fonctionnelle respiratoire**

Elle montre habituellement un trouble ventilatoire obstructif. Le VEMS et le facteur de transfert du CO (TLCO) sont corrélés avec la TDM thoracique et les anomalies histopathologiques dans la LAM et diminuent avec le temps lorsque la maladie progresse :

- le TLCO est souvent plus précocement altéré que le VEMS. Il pourrait être un indicateur plus sensible de maladie débutante ;
- les vitesses de déclin du VEMS et du TLCO varient d'une patiente à l'autre. Il est donc difficile de prédire l'évolution clinique individuelle et le rythme auquel répéter l'exploration fonctionnelle.

– **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 base, car l'hypoxémie artérielle est fréquente.

Les gaz du sang n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport à la mesure de la saturation percutanée dans l'évaluation des patientes ayant une maladie légère à modérée. Ils constituent cependant une base de comparaison utile et permettent dans la maladie évoluée de définir l'indication d'oxygénothérapie et d'exclure une hypercapnie, en particulier lors de l'évaluation prétransplantation.

– **Test de marche de 6 min (TM6) et épreuve d'exercice cardio-pulmonaire (VO₂max)**

Le TM6 est utile pour évaluer la capacité d'exercice, à condition d'être réalisé dans de bonnes conditions par une équipe expérimentée.

La performance à l'exercice et la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) sont diminuées chez les patientes avec LAM.

– **Échographie cardiaque**

L'évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique par échographie cardiaque peut être réalisée chez les patientes avec maladie sévère, celles qui nécessitent une oxygénothérapie de longue durée ou pour lesquelles une transplantation pulmonaire est envisagée³.

– **Bilan de STB chez les patientes avec LAM**

Les patientes avec LAM doivent avoir un interrogatoire complet, personnel et familial, concernant les manifestations de STB.

On recommande :

- un examen dermatologique ;
- un fond d'œil ;
- une IRM cérébrale avec séquence FLAIR.

La recherche de mutations des gènes TSC1 et TSC2 n'est pas utile en routine chez les patientes atteintes de LAM sporadique et ne doit être réalisée qu'après avis d'un généticien car actuellement connaître

³ La mise en évidence d'une hypertension pulmonaire par échocardiographie peut aboutir à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit dans un Centre de compétences de l'hypertension artérielle pulmonaire pour confirmation et discussion thérapeutique. Il n'existe pas de données disponibles sur l'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la LAM.

la nature de la mutation ne permet pas de moduler le pronostic individuel ni de guider la thérapeutique⁴.

– **Examens utiles au diagnostic différentiel de la LAM avec d'autres maladies kystiques pulmonaires multiples (cf. annexe 4)**

Ces examens sont à réaliser en fonction de l'orientation clinique chez les patientes pour lesquelles le diagnostic de LAM est probable ou possible (absence de biopsie pulmonaire notamment). En particulier, les examens suivants peuvent être utiles :

- dosage sérique du *vascular endothelial growth factor-D* (VEGF-D). Un taux de VEGF-D > 800 pg/ml permettrait de retenir le diagnostic de LAM sans recourir à la biopsie pulmonaire. Sa place dans l'algorithme diagnostique reste toutefois à définir ;
- diagnostic en biologie moléculaire du syndrome de Birt-Hogg-Dubé (gène *FLCN*) et du pneumothorax spontané familial ;
- dans les formes sans preuve histologique certaine, recherche de maladie de dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes :
 - électrophorèse et immunofixation sérique et urinaire (recherche d'immunoglobuline monoclonale),
 - recherche de cryoglobulinémie.

– **Autres examens conseillés**

- créatininémie ;
- bilan biologique hépatique ;
- densitométrie osseuse : une diminution de la densité osseuse est observée chez 70 % des patientes atteintes de LAM, indépendamment des prises de progestatifs. Elle est corrélée à l'âge, la ménopause et la sévérité de la maladie.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

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

⁴ Dans la LAM sporadique, il existe une mutation (somatique) d'un de ces gènes uniquement dans les cellules de LAM. Ainsi la recherche de mutation de TSC1 et TSC2 dans un tissu non atteint (comme le sang) chez une personne atteinte par une LAM sporadique n'a pas d'intérêt.

En revanche, s'il s'agit d'une LAM dans le cadre d'une STB, une mutation germinale de TSC1 ou TSC2 est identifiée (sur prélèvement sanguin par exemple) dans 85 % des cas.

- de limiter la progression de la LAM et d'en réduire les séquelles ;
- d'améliorer la qualité de vie des patientes par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction pulmonaire ;
- de limiter les effets secondaires des traitements éventuels ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par les médecins hospitaliers pneumologues en lien avec le Centre de référence national et/ou les centres de compétences régionaux du réseau.

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

3.3 Information et éducation thérapeutique des patientes

L'éducation thérapeutique doit permettre une bonne compréhension de la maladie par le patient.

Le document d'information⁵ élaboré en collaboration par le Centre de référence et Orphanet doit être proposé aux patientes. Il peut servir de complément à l'information orale.

L'information générale doit porter en particulier sur :

- l'histoire naturelle et le pronostic de la maladie ;
- les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- la planification des examens de suivi ;
- la grossesse, le conseil génétique et la contraception ;
- le dépistage des complications éventuelles et leurs maladies associées (angiomyolipome, STB).

L'éducation thérapeutique portera aussi sur les points suivants :

- maintien d'un état nutritionnel satisfaisant ;
- arrêt du tabac, avec l'aide d'un médecin tabacologue si besoin ;
- connaissance des symptômes et des complications de la maladie ;
- connaissance des signes d'alarme qui nécessitent une consultation. Toutes les patientes doivent avoir connaissance :
 - du risque et des symptômes de pneumothorax, qui imposent une consultation en urgence,
 - des symptômes et des complications hémorragiques des angiomyolipomes.

⁵<http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lymphangioliomyomatose-FRfrPub3386.pdf>

L'éducation thérapeutique doit favoriser la coordination avec le médecin traitant et les autres médecins et personnels paramédicaux impliqués.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. En particulier, le Centre de référence et les Centres de compétences ont des missions d'information.

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

– **Contraception**

Les patientes avec LAM doivent éviter tous les traitements contenant des œstrogènes, y compris la pilule contraceptive combinée orale et le traitement hormonal de substitution (ménopause). La pilule microprogestative est autorisée.

– **Grossesse**

- Les patientes en âge de procréer doivent être informées du risque d'aggravation de la maladie au cours de la grossesse.
- Les patientes avec STB doivent recevoir un conseil génétique avant la conception.
- Les patientes doivent être suivies durant leur grossesse, à la fois par un pneumologue et un obstétricien informés sur la LAM.
- Il peut être approprié de déconseiller aux patientes ayant une forme évoluée ou évolutive de LAM de débuter une grossesse, ce conseil étant donné au cas par cas.

– **Information pour les patientes concernant les voyages aériens**

- Les patientes avec symptômes mineurs et fonction pulmonaire préservée peuvent voyager par avion, sauf si des symptômes respiratoires nouveaux n'ont pas été évalués.
- Si la LAM est évoluée, il faut évaluer au préalable la nécessité d'une oxygénothérapie durant le vol pour prévenir une hypoxémie ou la mauvaise tolérance d'un éventuel pneumothorax.
- Les patientes chez lesquelles un pneumothorax non traité immédiatement pourrait avoir des conséquences graves doivent envisager une alternative au voyage aérien.
- Le voyage aérien est contre-indiqué en cas de pneumothorax connu non-traité ou traité dans le mois écoulé.

– **Vaccination antigrippale et antipneumococcique**

Bien que l'effet de la vaccination chez des patientes avec LAM n'ait pas été évalué, elle peut être conseillée aux patientes avec LAM et

fonction respiratoire altérée, par analogie avec la bronchopneumopathie chronique obstructive.

3.4 Rôle des associations de patientes

Les professionnels de santé et les patientes doivent être informés de l'existence d'associations de patientes. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patientes et les soignants et en apportant des informations utiles dans leur vie quotidienne (cf. annexe 5).

3.5 Traitement pharmacologique

► Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organes

– Bronchodilatateurs inhalés

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 bronchodilatateurs inhalés doivent être essayés chez les patientes avec trouble ventilatoire obstructif, et poursuivis si une réponse est observée.

– Inhibiteurs de mTOR (sirolimus)

Les inhibiteurs de mTOR n'ont pas l'AMM dans la LAM. L'efficacité du sirolimus a été démontrée dans un essai randomisé. Ce traitement pris pendant une durée d'un an a permis de stabiliser la fonction pulmonaire et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Cependant, à l'arrêt du sirolimus, la maladie reprend son cours évolutif. La durée optimale du traitement n'est pas connue et devra être précisée par de nouvelles études.

Le sirolimus semble être efficace également sur les épanchements chyleux (pleurésie et/ou ascite) ainsi que sur les lymphangioliomyomes.

Pour la LAM pulmonaire, le sirolimus ne doit pas être prescrit en routine, sauf dans le cadre d'essais cliniques, ou au cas par cas chez des patientes ayant un déclin rapide de la fonction respiratoire, après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque au Centre de référence ou de compétence (cf. annexe 6).

Dans l'angiomyolipome rénal, le sirolimus ne doit pas être utilisé comme traitement de première ligne, mais peut être envisagé au cas par cas et en particulier chez les patientes avec des lymphangiomes symptomatiques ou un angiomyolipome symptomatique ne pouvant

pas être embolisé ou bénéficier de chirurgie conservatrice dans des centres spécialisés.

Lorsque le sirolimus est utilisé, l'effet du traitement doit être très soigneusement évalué dans le Centre de référence ou de compétences en termes de tolérance et de bénéfice sur la fonction respiratoire à des intervalles de trois mois et arrêté en l'absence d'efficacité.

Le sirolimus doit être arrêté lorsque les patientes sont inscrites sur liste de transplantation, en raison du risque potentiel de retard de la cicatrisation des plaies et sutures chirurgicales.

– **Traitements progestatifs**

Bien que la progestérone (par voie orale ou intramusculaire) ait été largement utilisée dans la LAM dans le passé, il n'existe pas d'étude randomisée évaluant son efficacité et ce traitement doit être abandonné.

Les traitements hormonaux autres que la progestérone ne doivent pas être utilisés dans la LAM.

3.6 Prise en charge du pneumothorax

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

Une exsufflation ou un drainage pleural percutané doit être réalisé lors du premier pneumothorax si le décollement est complet ou mal supporté.

Les patientes présentant un décollement persistant ou un bullage prolongé au-delà d'une semaine doivent bénéficier d'un geste chirurgical approprié (ex : pleurodèse par abrasion pleurale) en fonction de leur état clinique et de l'expertise locale. Une symphyse chirurgicale par pleurectomie pariétale doit être évitée afin de limiter le risque hémorragique en cas de transplantation ultérieure.

Les patientes avec un second pneumothorax homolatéral doivent bénéficier d'un geste chirurgical approprié en fonction de leur état clinique et de l'expertise locale (ex : pleurodèse par abrasion pleurale sous vidéothoroscopie).

3.7 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 facteurs de comorbidités et à l'expertise locale.

Les patientes avec chylothorax symptomatique peuvent bénéficier d'un régime sans graisses, avec supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne.

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

Pour le traitement des épanchements pleuraux chyleux symptomatiques, la décision d'intervenir et la technique utilisée sont choisies au cas par cas, en fonction des résultats de l'évaluation clinique incluant la quantité de liquide chyleux retiré, la récurrence de l'épanchement, l'état respiratoire de la patiente et l'éventualité d'une transplantation pulmonaire future.

Dans une étude observationnelle, le sirolimus a montré une efficacité sur les épanchements chyleux et peut être proposé après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque au Centre de référence ou de compétence.

3.8 Traitement des angiomyolipomes

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

► Embolisation des angiomyolipomes

L'embolisation est moins invasive que la chirurgie et ne nécessite pas d'anesthésie générale, mais elle peut nécessiter d'être répétée.

L'embolisation doit être préférée à la résection chirurgicale chez les patientes avec angiomyolipome hémorragique (dans la mesure du degré d'urgence et du niveau des compétences locales) bien que l'on ne dispose pas d'essais comparatifs des deux stratégies thérapeutiques.

L'angiomyolipome rénal asymptomatique de moins de 4 cm ne justifie pas de traitement systématique, à moins que des symptômes ne surviennent. Il doit être suivi par échographie annuelle.

Les angiomyolipomes de taille supérieure à 4 cm ou avec anévrisme intratumoral supérieur à 5 mm comportent un risque accru de saignement. Ils doivent être suivis par échographie deux fois par an pour en évaluer la croissance. Le traitement par embolisation ou chirurgie conservatrice doit être envisagé. Lorsque les mesures échographiques ne sont pas fiables en raison de facteurs techniques, une IRM ou une TDM rénales doivent être réalisées.

► **Chirurgie rénale conservatrice**

En l'absence de saignement, la chirurgie conservatrice peut être préférée à l'embolisation lorsqu'une lésion maligne est suspectée. L'histopathologie extemporanée sur biopsie peut alors être envisagée en vue d'une chirurgie conservatrice ou radicale.

La détection précoce des angiomyolipomes est importante car les décisions doivent être prises lors du dépistage d'un angiomyolipome ou en présence de symptômes évocateurs, plutôt que dans le contexte d'une hémorragie aiguë. La chirurgie conservatrice est indiquée lorsqu'une lésion maligne ne peut pas être exclue par l'imagerie.

3.9 Transplantation pulmonaire

La LAM représente une indication de transplantation pulmonaire au moins aussi favorable que les autres indications de transplantation (1,1 % des indications). Dans une étude récente, la survie actuarielle après transplantation pour LAM était de 86 % à 1 an, 76 % à 3 ans et 65 % à 5 ans.

► **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 précises.

Les patientes doivent être évaluées en vue d'une transplantation pulmonaire devant une dyspnée de classe NYHA III ou IV, avec atteinte fonctionnelle pulmonaire grave et diminution importante de la capacité d'exercice ($VO_2 \text{ max} < 50 \%$ de la valeur théorique, $VEMS < 30 \%$ et/ou hypoxémie de repos).

Dans une étude récente des 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 à 27 % de la valeur théorique.

La transplantation pulmonaire chez les patientes ayant subi une chirurgie thoracique ou des interventions pleurales peut être associée à une difficulté technique et un risque accru de saignement péri-opératoire (cf. recommandation ci-dessus sur les pneumothorax), mais ne représente pas une contre-indication à la transplantation.

► **Quel type de transplantation est indiqué dans la LAM ?**

Les patientes atteintes de LAM peuvent bénéficier d'une transplantation mono-pulmonaire ou bi-pulmonaire. Il n'existe pas de différence de survie entre les deux techniques.

La transplantation pulmonaire n'est que rarement proposée après 60 ans et jamais après 65 ans.

Les patientes avec STB dans un contexte de LAM ne doivent pas être récusées pour une transplantation pulmonaire du seul fait de la STB. Elles doivent bénéficier d'une évaluation multidisciplinaire soigneuse avec des spécialistes de la STB. Elles présentent parfois des problèmes médicaux ou cognitifs qui contre-indiquent la transplantation.

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

L'angiomyolipome peut, sans être une contre-indication à la transplantation pulmonaire, en modifier l'indication, la chirurgie et le suivi postopératoire.

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

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

Une rechute de la LAM sur le poumon greffé est possible. Il est inutile de la rechercher systématiquement.

► **Traitement immunosuppresseur après transplantation pour LAM**

Le traitement immunosuppresseur utilisé est le même que celui utilisé pour les autres indications. La morbidité résultant de l'immunosuppression à long terme est similaire pour la LAM et les autres transplantations.

3.10 Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire peut être proposée aux patientes dont les efforts sont limités par la dyspnée, sous couvert d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire préalable. Bien qu'il n'existe pas d'études spécifiques examinant le bénéfice de la réhabilitation dans la LAM,

des arguments en faveur d'un bénéfice peuvent être extrapolés à partir des autres maladies, notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive.

3.11 Évaluation et prise en charge de l'ostéoporose

La LAM est associée à une diminution de la densité osseuse minérale chez 70 % des patientes. En raison de la détérioration rapide de la densité minérale osseuse observée après la transplantation pulmonaire, la mise en route d'un traitement complet 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.

4. Suivi

4.1 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 comorbidité.

4.2 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 et notamment urologue, neurologue, ainsi que ceux cités pour le bilan initial ;
- Centre de référence et Centres de compétences des maladies pulmonaires rares.

4.3 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 le Centre de référence ou un Centre de compétences est recommandée.

► **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.

► **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.

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS.

Ce PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS⁶ en 2006.

Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées (cf. annexe 2). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Il est issu des textes anglais des *Guidelines* produits par une Taskforce de l'*European Respiratory Society* coordonnée par S. Johnson (UK) et J.F. Cordier (France). (Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S. *et al*; *Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. Eur Respir J.* 2010;35:14-26.)

Seules les propositions thérapeutiques définies dans le cadre de l'AMM ont fait l'objet d'une relecture de l'AFSSAPS.

⁶ Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le Centre de référence d'une maladie rare, 2006.

Annexe 2. Participants à l'élaboration du PNDS.

Ce travail a été coordonné par le D^r Chahéra KHOUATRA et le D^r Romain LAZOR, Centre de référence des maladies pulmonaires rares, sous la direction du P^r Jean-François CORDIER et du P^r Vincent COTTIN, en liaison avec le D^r Philippe BLANCHARD, chef de projet au Service des recommandations de bonnes pratiques professionnelles, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

M^{me} F. BRADAÏA, Cadre de Santé, CHU de Lyon, Lyon

P^r M. BRAUNER, AP-HP, Hôpital Avicenne, Radiologie, Paris

P^r JF. CORDIER, CHU de Lyon, Pneumologie, Lyon

P^r V. COTTIN, CHU de Lyon, Pneumologie, Lyon

M^{me} C. DURAND, Présidente de France lymphangioliomyomatose (FLAM)

D^r JC. GLÉRANT, CHU de Lyon, Explorations fonctionnelles respiratoires, Lyon

D^r C. KHOUATRA, CHU de Lyon, Pneumologie, Lyon

D^r J. LACRONIQUE, AP-HP, Hôpital Cochin, Pneumologie, Paris

D^r R. LAZOR, CHU de Lyon, Pneumologie, Lyon, et CHUV, Lausanne (Suisse)

P^r M. REYNAUD-GAUBERT, AP-HM, Hôpital Sainte-Marguerite, Pneumologie, Marseille

P^r O. ROUVIÈRE, CHU de Lyon, Radiologie, Lyon

P^r T. URBAN, CHU d'Angers, Pneumologie, Paris

P^r D. VALEYRE, AP-HP Hôpital Avicenne, Pneumologie, Paris

Groupe de lecture :

P^r J. CADRANEL, AP-HP, Hôpital Tenon, Pneumologie, Paris

D^r I. COURT-FORTUNE, Hôpital Nord, Pneumologie, Saint-Étienne

P^r B. CRESTANI, AP-HP, Hôpital Bichat, Pneumologie, Paris

P^r JC. DALPHIN, CHU de Besançon, Pneumologie, Besançon

P^r Ph. DELAVAL, CHU de Rennes, Pneumologie, Rennes

D^r D. GAMONDES, CHU de Lyon, Radiologie, Lyon

P^r D. ISRAEL-BIET, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Pneumologie, Paris

P^r R. KESSLER, CHU de Strasbourg, Pneumologie, Strasbourg

P^r S. LANTUEJOUL, CHU de Grenoble, Anatomie et Cytologie Pathologique, Grenoble

P^r C. PISON, CHU de Grenoble, Pneumologie, Grenoble

D^r G. PRÉVOT, CHU de Toulouse, Pneumologie, Toulouse

P^r D. REVEL, CHU de Lyon, Radiologie, Lyon

P^r F. THIVOLET-BÉJUI, CHU de Lyon, Anatomie et Cytologie
Pathologique, Lyon

P^r R. TOURAINE, CHU de Saint-Étienne, Génétique, Saint-Étienne

P^r F. TRONC, CHU de Lyon, Chirurgie, Lyon

Annexe 3. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

(D'après Roach ES et Sparagana SP. J Child Neurol. 2004;19:643-9)

Critères majeurs	Critères mineurs
Angiofibromes de la face ou plaque du front Fibrome unguéal non traumatique ou fibrome péri-unguéal Macules hypomélaniques (plus de 3) Tache peau de chagrin (naevus du tissu conjonctif) Hamartomes rétiniens nodulaires multiples Tuber cortical ^a Nodule sous-épendymaire Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire Rhabdomyome cardiaque, unique ou multiple Lymphangioliomyomatose pulmonaire ou angiomyolipome rénal ^b	Marques de distribution aléatoire de l'émail dentaire Polypes rectaux hamartomateux ^c Kystes osseux ^d Lignes de migration de la substance blanche ^{a,d,e} Fibromes gingivaux Hamartomes non rénaux ^c Taches rétiniennes achromiques Lésions cutanées "confetti" Kystes rénaux multiples ^c

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

Diagnostic probable : 1 critère majeur et 1 critère mineur.

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

- (a) La coexistence d'une dysplasie corticale cérébrale et de lignes de migration de la substance blanche compte pour un critère.
- (b) La coexistence de la lymphangioliomyomatose pulmonaire et d'angiomyolipomes rénaux compte pour un critère.
- (c) Une confirmation histologique est suggérée.
- (d) Le diagnostic radiologique est suffisant.

Annexe 4. Maladies kystiques multiples pulmonaires en tomodensitométrie autres que la LAM.

MALADIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

- syndrome de Birt-Hogg-Dubé ;
- pneumothorax spontané familial ;
- syndrome de Cowden ;
- maladie de Niemann-Pick (pneumopathie interstitielle) ;
- maladie de Recklinghausen.

GRANULOMATOSE À CELLULES DE LANGERHANS (HISTIOCYTOSE X)

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

- syndrome de Gougerot-Sjögren/pneumopathie interstitielle lymphoïde ;
- pneumopathies d'hypersensibilité ;
- pneumopathie interstitielle desquamative.

MALADIES DE DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES (non amyloïdes en particulier)

MALADIES CONGÉNITALES

Malformation adénomatoïde kystique congénitale

VARIA

Emphysème centro-lobulaire, papillomatose respiratoire, métastases de sarcome endométrial, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), pneumocystose.

Les principales affections qui constituent un diagnostic différentiel réel avec la LAM figurent en caractère gras.

Annexe 5. Liste des associations de patients

Informations destinées aux professionnels de santé

- Orphanet : <http://www.orpha.net/>

Associations de patientes atteintes de LAM ou LAM-STB : En France :

- Association FLAM lymphangioliomyomatose (FLAM)
<http://asso.orpha.net/FLAM/>.
- Association sclérose tubéreuse de Bourneville (ASTB)
<http://www.astb.asso.fr/>.

Aux États-Unis :

- [LAM foundation : http://www.thelamfoundation.org/](http://www.thelamfoundation.org/).
- [LAM Treatment Alliance : http://lamtreatmentalliance.org/](http://lamtreatmentalliance.org/).

Informations destinées aux patients

- Orphanet : <http://www.orpha.net> :
 - document d'information sur la LAM ;
 - document d'information sur la STB.
- Alliance Maladies Rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org/>.
- Maladies Rares Info Services : <http://www.maladiesraresinfo.org/>.
- Plateforme Maladies Rares ; 102, rue Didot 75014 Paris
☎ 0 810 63 19 20 - Email : info-services@maladiesrares.org -
Site web : <http://www.plateforme-maladiesrares.org/>

Annexe 6. Centre de référence et Centres de compétences des maladies pulmonaires rares.

Centre de référence national

Médecin coordonnateur :

P^r Jean-François CORDIER
Hôpital Louis Pradel
28, avenue du Doyen Lépine
69677 Lyon (Bron CEDEX) France
Tel : 04 72 35 76 52
jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Centres de Compétences d'Île-de-France

Centre de Compétences de l'Hôpital Tenon

Médecin coordonnateur :

P^r Jacques CADRANEL
Service de Pneumologie
AP-HP ; Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75020 PARIS
Tel : 01 56 01 61 47
jacques.cadranel@tnn.ap-hop-paris.fr

Centre de Compétences de l'Hôpital Bichat et Hôpital Georges Pompidou

Médecins coordonnateurs :

P^r Bruno CRESTANI
Service de Pneumologie
AP-HP ; Hôpital Bichat
46, rue Henri Huchard
75887 PARIS CEDEX 19
Tel : 01 40 25 68 00
bruno.crestani@bch.aphp.fr
P^r Dominique ISRAEL-BIET
Service de Pneumologie
AP-HP ; Hôpital Georges Pompidou
20, avenue Leblanc
75015 PARIS
Tel : 01 56 09 34 61
dominique.israel-biet@egp.aphp.fr

Centre de Compétences de l'Hôpital Avicenne

Médecin coordonnateur :

P^r Dominique VALEYRE
Service de Pneumologie
AP - HP ; Hôpital Avicenne
125, route de Stalingrad
93000 BOBIGNY

Tel : 01 48 95 51 21
dominique.valeyre@avc.aphp.fr

Centre de Compétences de Franche-Comté

Médecin coordonnateur :

P^f Jean-Charles DALPHIN
Service de Pneumologie
Hôpital Jean Minjot
CHU de BESANCON
2, place Saint-Jacques
25030 BESANCON
Tel : 03 81 66 82 04
jean-charles.dalphin@ufc-chu.univ-fcomte.fr

Centre de Compétences de Bretagne

Médecin coordonnateur :

P^f Philippe DELAVAL
Service de Pneumologie
Hôpital Pontchaillou
CHU de RENNES
Rue Henri le Guilloux
35033 RENNES CEDEX
Tel : 02 99 28 24 78
philippe.delaval@chu-rennes.fr

Centre de Compétences d'Alsace

Médecin coordonnateur :

P^f Romain KESSLER
Service de Pneumologie
Hôpital Hautepierre
CHRU de Strasbourg
1, avenue Molière
67098 STRASBOURG CEDEX
Tel : 03 88 12 78 37
romain.kessler@chru-strasbourg.fr

Centre de Compétences de Provence-Alpes-Côte d'Azur

Médecin coordonnateur :

P^f Martine REYNAUD-GAUBERT
Service de Chirurgie Thoracique et des Maladies de l'oesophage
AP-HM ; Hôpital Sainte-Marguerite
270, boulevard Sainte-Marguerite - BP 29
13274 MARSEILLE CEDEX 09
Tel : 04 91 74 47 19
martine.reynaud@mail.ap-hm.fr

Centre de Compétences du Nord-Pas-de-Calais

Médecin coordonnateur :

P^f Benoît WALLAERT
Département de Pneumologie
Hôpital Albert Calmette
CHU de Lille

Avenue du Professeur J. Leclerc
59037 LILLE CEDEX
Tel : 03.20.44.43.18
benoit.wallaert@chru-lille.fr

Références bibliographiques

- Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Razier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: Lymphangioliomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25:803-28.
- Adamson D, Heinrichs WL, Raybin DM, Raffin TA. Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:916-21.
- Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ et al. Management of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis: effects on recurrence and ung transplantation complications. *Chest* 2006;129:1274-81.
- Anker N, Francis D, Viskum K. [2 cases of lymphangioliomyomatosis treated by hormonal manipulation]. *Ugeskr Laeger* 1993;155:2354-6.
- ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-7.
- Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM et al.. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:749-52.
- Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000;214:441-6.
- Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, DeCastro RM, Moss J. CT of pleural abnormalities in lymphangioliomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *AJR American Journal of Roentgenology* 2006;186:1007-12.
- Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216(1): 147-153.
- Banner AS, Carrington CB, Emory WB, Kittle F, Leonard G, Ringus J et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981;305:204-9.
- Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J et al. Management of spontaneous pneumothorax : An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001;119:590-602.

Benden C, Boehler A, Faro A. Pediatric lung transplantation: Literature review. *Pediatr Transplant* 2008;12:266-73.

Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1-7

Bender B, Yunis E. The pathology of tuberous sclerosis. *Pathol Annu* 1982;17:339-82.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.

Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioliomyomatosis after single lung transplantation: New insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003;34:95-8.

Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:1275-80.

Boehler A. Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioliomyomatosis, histiocytosis x, and

sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:509-16.

Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G et al. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1092-102.

Brock ET, Votto JJ. Lymphangioliomyomatosis: treatment with hormonal manipulation. *N Y State J Med* 1986;86:533-6.

Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioliomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:289-90

Calvo E, Amarillas L, Mateos MA, Orradre JL, Gilsanz G, Alvarez-Sala JL et al. Lymphangioliomyomatosis, chylous ascites, and diet. *Dig Dis Sci* 1996;41:591-3.

Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT et al. Lymphangioliomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977;116: 977-95.

Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal

imaging findings. *Radiology* 2002;225:451-6.

Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995;107:189-95.

Christodoulou M, Ris H-B, Pezzetta E. Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:810-4.

Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest* 1999;115:1041-52.

Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioliomyomatosis. *Respir Med* 2009;103:766-72.

Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis. *Thorax* 2005;60:875-9.

Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999;210:325-32.

Cordier J, Lazor, R., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Perspectives on lymphangioliomyomatosis in France. In: Moss J, ed *Lymphangioliomyomatosis and Other Diseases Characterized by Smooth Muscle Proliferation* New York, Marcel Dekker 1999:9-31

Corrin B, Liebow A, Friedman P. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975;79:348-82.

Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioliomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.

Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL et al. Sirolimus Therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:200-3.

de la Fuente J, Paramo C, Roman F, Perez R, Masa C, de Letona JM. Lymphangioliomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur J Med* 1993;2:377-8.

Desurmont S, Bauters C, Copin MC, Dewailly D, Tonnel

AB, Wallaert B. Traitement de la lymphangioliomyomatose pulmonaire par un agoniste du GnRH. *Rev Mal Respir* 1996;13:300-4.

Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995;60:139-43.

Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49:281-6.

Druelle S, Aubry P, Levi-Valensi P. La lymphangiomyomatose pulmonaire: suivi à trois ans sous acetate de medroxyprogesterone. A propos d'un cas.. *Rev Pneumol Clin* 1995;51:284-7.

Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141-5.

Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J*

Respir Crit Care Med 2001;164:661-8.

Fujimoto M, Ohara N, Sasaki H, Funakoshi T, Morita H, Deguchi M et al. Pregnancy complicated with pulmonary lymphangioliomyomatosis: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:199-200.

Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, Catanuto P, Potier M, Donahue R et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioliomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1625-33

Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002;277:30958-67.

Hamlin JA, Smith DC, Taylor FC, McKinney JM, Ruckle HC, Hadley HR. Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:191-8.

Harari S, Cassandro R, Chiodini J, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a

gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2008;133:448-54.

Harknett EC, Chang WYC, 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 lymphangioliomyomatosis. *Q J Med* 2011;in press

Helenon O, Merran S, Paraf F, Melki P, Correias JM, Chretien Y et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997;17:129-44.

Igarashi A, Masuyama T, Watanabe K, Higaki Y, Kuramoto N, Suzuki K et al. [Long-term result of the transcatheter arterial embolization for ruptured renal angiomyolipoma]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002;93:702-6.

Itoi K, Kuwabara M, Okubo K, Matsuoka K. [A case of pulmonary lymphangiomyomatosis treated with bilateral oophorectomy and methylprogesterone-acetate]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:1146-50.

Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999;54:254-64.

Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.

Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-33.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35:14-26.

Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis. *Thorax* 2004;59:800-3.

Kanbe A, Hajiro K, Adachi Y, Honda K, Suzuki T, Yamamoto T. Lymphangiomyomatosis associated with chylous ascites and high serum CA-125 levels: a case report. *Jpn J Med* 1987;26:237-42.

Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:976-82.

Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, Yeung RS. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol* 2007;38:1361-71.

Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994;152:1988-91.

Kim NR, Chung MP, Park CK, Lee KS, Han J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003;53:231-5.

Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527-33.

Klein M, Krieger O, Ruckser R, Rosen A, Waldner R, Preis P et al. Treatment of lymphangioliomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen--a case

report. *Arch Gynecol Obstet* 1992;252:99-102.

Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1247-53.

Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir Med* 2004;98:536-41.

Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, Frija J, Remy-Jardin M, Revel D et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990;175:329-34.

L'Hostis H, Deminiere C, Ferriere JM, Coindre JM. Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1011-20.

Managing stable COPD. *Thorax* 2004;59(Suppl I):i39-130.

Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy--a diagnostic

dilemma. *Ir Med J* 2001;94:83-4.

Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioliomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001;25:479-84.

Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia J, Travis WD, Moss J et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioliomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1002-9.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1595-606.

McCrory DC, Lewis SZ. Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. *Chest* 2004;126(suppl 1):11S-3S.

McLoughlin L, Thomas G, Hasan K. Pregnancy and lymphangioliomyomatosis:

anaesthetic management. *Int J Obstet Anesth* 2003;12:40-4.

Morales JP, Georganas M, Khan MS, Dasgupta P, Reidy JF. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:265-8.

Morimoto N, Hirasaki S, Kamei T, Horiike A, Miyatake H, Ogita Y et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) developing chylothorax. *Intern Med* 2000;39:738-41.

Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioliomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.

Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioliomyomatosis. *JAMA* 2001;286:1879-81.

Moss J. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1427-31.

Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional

- findings. Radiology 1990;175:335-9.
- Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002;168:1315-25.
- Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioliomyomatosis: recurrence after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1994;13:714-9.
- Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. J Womens Health 2003;12:81-5.
- Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. J Heart Lung Transplant 2004;23:301-8.
- Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. Ann Thorac Surg 1997;64:1630-4.
- Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioliomyomatosis. Thorax 2007;62:176-80.
- Raft J, Lalot JM, Meistelman C, Longrois D. Rupture d'un angiomyolipome renal lors d'une grossesse. Gynecol Obstet Fertil 2006;34:917-9.
- BTSSoCs-coP. BTS Statement on Pulmonary Rehabilitation. Thorax 2001;56:827-34.
- Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quetant S et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the French experience. Transplantation 2008;86:515-20.
- Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004;19:643-9.
- Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni C. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioliomyomatosis. Am Rev Respir Dis 1991;143:174-6.
- Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioliomyomatosis. Chest 2003;123:623-7.
- Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee J-C, Brown KK, Chapman JT

et al, for the NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI Lymphangioliomyomatosis Registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.

Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:96-8.

Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioliomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.

Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A, 3rd: Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;120:832-850.
5 Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975;79:348-382.

Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-DaSilva AM, Rabel A et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L800-8.

Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The

natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993;150:1782-6.

Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:490-2.

Svensden TL, Viskum K, Hansborg N, Thorpe SM, Nielsen NC. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioliomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br J Dis Chest* 1984;78:264-71.

Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072-6.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:61-7.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung

function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126:1867-74.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A et al. Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-60.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioliomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011;154:797-805.

Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1982;306:745-6.

Trulock EP. Lung transplantation: special considerations and outcome in LAM. In: Moss J, ed. *LAM and other Diseases Characterised by Smooth Muscle Proliferation*. Marcel Dekker, New York, 1999; pp. 65-78.

Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*.

Medicine (Baltimore) 1999;78:321-37.

van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994;152:35-8.

Warren SE, Lee D, Martin V, Messink W. Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1993;55:998-1000.

Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, Hensle TW. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998;187:548-61.

Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *A J Kidney Dis* 2006;47:95-102.

Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, Taylor T, Carey FA, Grove A et al. Lymphangioliomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott Med J* 2001;46:150-2.

Wójcik P, Otto T, Jagiełło R, Komarow I, Zaremba J, Drygalska-Pozorańska A et al. [Use of pleuro-peritoneal shunt

in the treatment of chronic chylothorax]. *Pneumonol Alergol Pol* 1998;66:473-9.

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.

Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioliomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085-6.

Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioliomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986;87:277-8.

[Young LR](#), [Inoue Y](#), [McCormack FX](#). Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioliomyomatosis.

[N Engl J Med](#) 2008;358:199-200.

[Young LR](#), [Vandyke R](#), [Gulleman PM](#), [Inoue Y](#), [Brown KK](#) et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioliomyomatosis from other diseases. [Chest](#) 2010;138:674-81.

Zanella A, Toppan P, Nitti D, Lise M. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case report in postmenopausal woman treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996;82:96-98.

Zompatori M, Poletti V, Battista G, Schiavina M, Fadda E, Tetta C. Diffuse cystic lung disease in the adult patient. *Radiol Med (Torino)* 2000;99:12-21.