

LA LAM ET L'HOMME

Par Haoyu Zhang, Zhigang Hu, et al.

Traduction par Paul Bissegger

Novembre 2023

Ce texte est une traduction libre de l'étude suivante :

Haoyu Zhang, Zhigang Hu, Sufei Wang, Kanhao Wu, Qiaoyu Yang, Xinyu Song, "*Clinical features and outcomes of male patients with lymphangiomyomatosis: A review*", dans *Medicine* (Baltimore), 30 déc. 2022 Dec 30, 101(52) (voir National Library of Medicine, PubMed Central)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9803497/#:~:text=The%20typical%20clinical%20manifestations%20of,%2C%20chylothorax%2C%20and%20renal%20AMLs.>

Il est bien connu que la LAM est une maladie qui touche PRESQUE exclusivement des femmes, le plus souvent jeunes. L'accent est ici sur le « PRESQUE », car chaque règle connaît des exceptions. Si les patientes LAM sont déjà très rares (7-8 cas par million de femmes), que dire des rarissimes hommes atteints de cette maladie, qui forment en quelque sorte une quintessence de la patientèle ?

Dans une publication de décembre 2022, une équipe chinoise fait la synthèse des publications scientifiques des 35 dernières années, soit d'avril 1986 à octobre 2021, en prenant en compte tous les articles mentionnant des hommes atteints de la LAM.

Caractéristiques des patients

Au total, 36 patients masculins, décrits dans 26 articles, ont été retenus. L'âge moyen des participants était de 34 ans. Les symptômes les plus courants étaient : la toux, l'essoufflement, les douleurs thoraciques, l'hémoptysie (crachement de sang), avec des complications telles que pneumothorax et chylothorax. Cinq patients (13,9%) étaient asymptomatiques lors de leur diagnostic. Près de la moitié des 36 patients masculins avaient des kystes à parois fines visibles sur les deux poumons. En raison des caractéristiques tout à fait atypiques de ces patients, 8 d'entre eux (22,2%) ont été mal diagnostiqués. La LAM masculine apparaît plus souvent sous forme sporadique, plutôt qu'associée à la STB. En outre, les patients avec une LAM-STB n'ont souvent pas de manifestations pulmonaires au début de la maladie, mais présentent en revanche de nombreuses manifestations extra-pulmonaires et ont une fréquence plus élevée d'angiomyolipomes (AML) rénaux que les patients LAM sporadique (S-LAM). Finalement, 4 patients avec S-LAM sont décédés.

En raison de son extrême rareté, on n'a aucune donnée scientifique sur la prévalence de la LAM chez les hommes. Comme pour les femmes, on a identifié deux types la maladie. La STB-LAM, provoquée par une mutation des gènes TSC1 ou TSC 2, et la LAM sporadique (S-LAM), provoquée par une mutation sur le gène TSC2. La mutation de ces gènes provoque une dérégulation de la voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) et entraîne une prolifération incontrôlée de cellules.

La STB est une maladie héréditaire dominante qui affecte différents organes, notamment le système nerveux central, la peau, les yeux, les reins et les poumons. Avec la progression de la maladie, les

patients peuvent développer une LAM : les hommes STB présentent une prévalence de 13% de modifications pulmonaires kystiques, bien inférieure aux 42% que l'on observe chez les femmes. C'est pourquoi, les patients STB présentant des kystes devraient être immédiatement suspectés de LAM.

Le premier cas de LAM masculine a été décrit en 1986. Par la suite, plusieurs rares cas d'erreurs de diagnostic ont été rapportés chez des hommes. Dans les stades précoces de la maladie, les patients souvent ne consultent pas de spécialiste, ou peuvent être négligés par le personnel médical.

L'analyse cellulaire a montré qu'une population spécifique de cellules LAM peut être identifiée dans les poumons et l'utérus de patientes atteintes de LAM et l'on pense que l'utérus peut être à l'origine des cellules qui envahissent les poumons. Cependant, la littérature scientifique montre que la LAM peut survenir également chez des hommes dont la masculinité est confirmée. C'est pourquoi, ce sous-type (LAM masculine) doit être investigué. Dans la présente revue systématique, l'équipe chinoise résume les traits cliniques, les diagnostics, les traitements et les conséquences de la LAM masculine. Les différences entre patients STB-LAM et S-LAM sont aussi examinées pour sensibiliser le corps médical à la LAM masculine et favoriser une identification précoce.

Les 36 participants retenus pour cette synthèse avaient différentes origines. Ils venaient d'Extrême-Orient (20 cas), d'Asie du Sud-Est (1), d'Amérique du Nord (10), d'Europe (4) et d'Océanie (1). Sur les 36 patients, 9 avaient une STB confirmée. 12 patients avaient été mal diagnostiqués, et le temps moyen de leur errance diagnostique était d'au moins une année. Les patients mal diagnostiqués avaient généralement été classés comme souffrant d'angiomatose (malformations congénitales des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques), de bronchite chronique, de cancer des poumons ou d'autres maladies. L'erreur de diagnostic était plus fréquente pour les S-LAM (37%) que pour les STB-LAM (22,2%). Le diagnostic était le plus souvent basé sur un CT scan combiné à un examen pathologique. Le traitement le plus commun était la chirurgie (14). Le suivi médical a montré que l'état de 4 patients a empiré et qu'ils sont morts. Le temps moyen du diagnostic jusqu'au décès était de 2,6 ans.

Parmi les manifestations initiales de la maladie, la toux venait en tête (19,4% des patients), suivie de dyspnée (16,7%), douleurs abdominales (13,9%), hémoptysie (11,1%).

Au cours de l'évolution de la maladie, les symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée (27,8%), la toux (22,2%), et l'hémoptysie (11,1%), tandis que le pneumothorax (27,8%) et le chylothorax (8,3%) étaient les complications pulmonaires les plus communes. 5 patients ont eu plus de 3 pneumothorax et 7 patients montraient une atteinte unilatérale.

Les caractéristiques cliniques des patients STB-LAM et S-LAM ont été examinées. 5 patients STB-LAM (55%) ont développé une dyspnée progressive au cours de la maladie. Les patients STB-LAM semblent plus exposés à un développement progressif de l'essoufflement. Cependant, on n'a pas constaté de différences significatives dans le début de la dyspnée. 3 patients STB-LAM (33,3%) étaient asymptomatiques, et 6 patients n'étaient que légèrement symptomatiques lors de leur admission. 6 patients STB-LAM avaient des angiomyolipomes (AML) rénaux à un stade précoce. Les patients STB-LAM sont, de ce point de vue, plus à risque d'AML que les S-LAM. Les STB-LAM ayant des AML rénaux présentaient des lésions multiples à implications bilatérales et plus d'une région extra-pulmonaire était atteinte, y compris la peau, le foie, les reins, ou des lésions intra-crânielles.

Imagerie médicale et traits clinico-pathologiques dans la LAM masculine

25 patients ont été examinés par CT scan thoracique. Des anomalies, telles que des kystes dans l'ensemble des poumons ont été trouvés chez 15 d'entre eux, soit 60%. Le diamètre des kystes était

en général au-dessous de 10 mm. Des anomalies au niveau abdominal par CT scan ou ultrasons apparaissaient chez 10 patients (27,8%).

Sur les 36 patients LAM, l'un n'a pas eu d'examen pathologique en raison de la dégradation de ses fonctions pulmonaires. On dispose donc des résultats d'analyses pathologiques de 35 patients. 33 d'entre eux montraient des lésions kystiques caractéristiques, de multiples cellules musculaires lisses immatures, et une prolifération anormale de cellules épithéliales périvasculaires. Les échantillons provenaient de biopsie pulmonaire (23/35, 65,7%), de biopsie pulmonaire transbronchique (1/35), 2,9%), de thoracotomie (4/35, 11,4%), de thoracoscopie (2/35, 5,7%), et de biopsie mésentérique (3/35, 8,6%).

L'examen pathologique a montré des cellules fusiformes (souvent liées à des manifestations tumorales) chez 4 patients STB-LAM (44,4 %) et chez 13 patients S-LAM (48,1%).

Traitement et issues

19 de ces patients avaient un dossier médical détaillé. 9 étaient sous traitement hormonal et sirolimus. 15 patients ont subi des interventions chirurgicales, dont l'un une transplantation pulmonaire, et 14 une pleurectomie. Les 17 patients restants (44,4%) n'ont pas reçu de traitement particulier après leur diagnostic LAM. Une information relative à la survie était disponible pour 27 patients (75%), qui ont été tous suivis, au minimum durant deux mois, au maximum durant 7 ans. 9 patients ont eu une capacité respiratoire améliorée, tandis que 14 patients sont restés stables ou n'ont que peu régressé. 4 patients avec S-LAM sont morts en raison d'une exacerbation de la maladie ; 3 d'entre eux avaient eu une intervention chirurgicale pulmonaire, et un patient était resté sans traitement particulier. La mort des quatre patients peut être attribuée à : chylothorax progressif, arrêt respiratoire, hémoptysie massive. L'âge des patients décédés allait d'un mois (sic !?) à 74 ans pour le plus âgé. Le temps moyen entre le diagnostic et le décès était de 2,6 ans (entre 2 mois et 7 ans).

Discussion

Le spectre clinique de la LAM est large et implique plusieurs organes, dont les poumons, les vaisseaux lymphatiques, les reins, le foie. Cette maladie est spécialement rare chez les hommes, mais les erreurs diagnostiques peuvent occulter la prévalence réelle de la maladie. Les données relatives à des patients masculins sont donc limitées et éparpillées. Cette étude a pris en compte les cas de 36 patients cités dans des articles scientifiques.

Les manifestations typiques de la LAM masculine sont semblables à celles que connaissent la plupart des femmes, soit : toux, dyspnée, hémoptysie, et douleurs thoraciques. Les complications les plus communes sont les pneumothorax, les chylothorax et les AML rénaux. Le mécanisme pathologique sous-jacent est l'hyperactivation de la voie mTOR, qui mène à une prolifération dérégulée de cellules. Ce processus peut pousser des cellules LAM dans le système circulatoire, ce qui fait qu'on les retrouve dans divers organes. Toutefois, la toux est le symptôme initial de la LAM masculine, et les symptômes sont en général peu marqués. En revanche, les femmes semblent plutôt souffrir de dyspnée (essoufflement) comme premier symptôme. Des différences dues au genre peuvent donc se marquer dans les symptômes en début de la maladie. Ces différences peuvent tenir à l'existence sous-jacente de récepteurs féminins d'estrogène et de progestérone et avoir une influence sur l'évolution de la maladie. Du fait que la LAM masculine débute par des symptômes légers et atypiques, cette maladie tend à être ignorée. Il faut continuer à explorer les différences sexuelles dans la LAM.

En outre, la présente étude a étudié les différences dans les caractéristiques cliniques entre les patients STB-LAM et S-LAM. Comparés aux patients S-LAM, les patients STB-LAM sont susceptibles d'avoir plus d'AMLs et d'atteintes dans plus d'une région extra pulmonaire. Hancock et son équipe ont procédé à une étude rétrospective sur 58 ans (1939-1997) portant sur 444 patients LAM, dont 9 masculins. Les résultats montrent qu'en addition à diverses comorbidités impliquant des AMLs bilatéraux, les patients STB-LAM étaient plus asymptomatiques en début de maladie et étaient plus sujets que les S-LAM à développer une dyspnée au cours de la maladie. Rebaine et ses collègues ont également comparé les caractéristiques cliniques entre les deux groupes et ont trouvé que les patients STB-LAM présentaient des symptômes moins marqués en début de maladie, celle-ci est toutefois difficile à détecter.

L'âge moyen du début de la maladie chez les hommes est similaire à celui de la plupart des femmes. Des hommes plus jeunes peuvent toutefois aussi développer la LAM. Du fait de sa rareté, on observe un plus long délai entre le début de la maladie et son diagnostic. La plupart des patients de cette étude ont été diagnostiqués par CT scan et examen pathologique. Le scanner était utile pour déterminer la nature kystique des lésions et l'étendue de la maladie. Deux types de lésions kystiques étaient observées chez les hommes, à savoir des sacs d'air diffus et des lésions en nodules. Les lésions en nodules ont pu être causées par l'accumulation de cellules musculaires lisses et de cellules épithéliales périvasculaires. Dans la présente étude, la majorité des kystes mesuraient moins de 10 mm, à la fois chez les patients STB-LAM et S-LAM. Tandis que chez les femmes, les kystes varient de 2 mm à plus de 2 cm. On observe donc chez les femmes des kystes plus nombreux et plus grands. McCormack a signalé que les patients dont les kystes dépassent 5 mm sont, en toute logique, plus sujets à souffrir de pneumothorax récurrents que les personnes avec des kystes de moins de 5 mm. Chez deux patients masculins, le diamètre des kystes dépassait 5 mm et ceci a eu, à 5 reprises, une incidence sur un pneumothorax. Les patients STB devraient faire l'objet d'un examen précoce de tous les organes, afin de ne pas retarder un diagnostic LAM.

Actuellement, la rareté des patients LAM masculins limite la compréhension de cette maladie. C'est pourquoi la résection chirurgicale est le plus souvent choisie lorsque les poumons présentent une imagerie anormale et que le diagnostic est peu clair. Toutefois cette opération n'est peut-être pas nécessaire, et même inappropriée chez des hommes présentant des symptômes légers. L'effet curatif d'un traitement hormonal n'a pas été démontré, ni chez les STB-LAM, ni les S-LAM. Une étude a montré que 3 patients sont restés stables après une hormonothérapie à court terme. Mais ce résultat est peut-être dû au fait que le patient présentait des symptômes peu marqués et que la progression de la maladie était lente. Il n'est pas clair si l'hormonothérapie peut être appliquée à des hommes ; aussi la prescription d'hormones à des hommes devait se faire avec circonspection. Les inhibiteurs mTOR restent le médicament de première ligne pour la LAM, autant pour les hommes que les femmes. La taille des AMLs a été réduite chez 2 patients STB-LAM traités par sirolimus. Par ailleurs, un homme a survécu durant 7 ans après une transplantation pulmonaire. Une survie moyenne de 12 ans a été observée chez des patientes féminines après transplantation pulmonaire. Les hommes auraient-ils une durée de survie diminuée après transplantation ? Ce point devait être confirmé par de nouvelles études, basées sur un échantillonnage plus étendu. Pour les femmes, les données publiées par le registre de la LAM établi par le *National Heart, Lung and Blood Institute* ne montrent pas de différence significative entre les patientes STB-LAM et les S-LAM.

Conclusion

La LAM masculine a une incidence légère au début, et est donc souvent ignorée ou mal diagnostiquée. Les possibilités de traitement sont limitées. Pour des patients STB, une attention précoce devrait être accordée aux examens étendus à tous les organes. Un suivi actif permettrait une

détection précoce de la LAM. Pour le traitement, les inhibiteurs mTOR restent les médicaments de première ligne pour la LAM masculine, mais l'évaluation de leur efficacité est limitée en raison du manque de données.