

S-LAM chez un homme ?

Par Francis McCormack et Joel Ross

Traduction Paul Bissegger, décembre 2023

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586762/>

Francis X McCormack, Joel Moss, "S-LAM in a man?", *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 1; 176(1):3-5. doi: 10.1164/rccm.200703-514ED.

La lymphangioliomyomatose (LAM), maladie pulmonaire rare, compte parmi les atteintes les plus liées au sexe, à l'exception bien entendu de celles liées au tractus génito-urinaire. La LAM est causée par des mutations dans les gènes qui ont été impliqués également dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (1, 2), une maladie héréditaire qui touche aussi bien les hommes et les femmes et qui se manifeste classiquement par des troubles cognitifs, des convulsions, des lésions cutanées, et tumeurs rénales (3). On estime que, dans le monde, environ 250 000 à 300 000 femmes souffrent de LAM (4, 5). Dans 85 à 90 % de cette population, composée en grande majorité de personnes qui n'ont pas encore été diagnostiquées, la LAM est associée à des mutations germinales (héréditaires) des gènes TSC (6). Ces patients souffrent de STB et leur maladie est appelée STB-LAM. Les 10 à 15 % restants des femmes affectées par la LAM ne présentent pas de mutations germinales dans les gènes TSC et ne sont pas atteintes de STB (7). Des centaines de ces cas sporadiques de LAM (S-LAM) documentés par biopsie sont apparus dans la littérature. Les mutations du gène TSC sont limitées aux cellules musculaires lisses infiltrantes de leurs lésions pulmonaires, lymphatiques et rénales ; elles ont été découvertes lors de l'analyse génétique de ces tissus (1, 8). En revanche, une STB-LAM documentée par biopsie a pour l'instant été rapportée chez trois hommes seulement. Dans ce même numéro du *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* (pp. 96-98), Schiavina et ses collègues décrivent le premier cas connu de S-LAM chez un homme (9). Il s'agit d'une découverte passionnante et provocatrice qui, si elle est confirmée, élargit le spectre clinique de la LAM et soulève une nouvelle série de questions intéressantes sur le rôle des mutations du gène TSC, des œstrogènes et de l'origine des cellules LAM dans la pathogenèse de la LAM.

De plus en plus de preuves suggèrent un paradigme remarquable pour la LAM en tant que maladie métastatique « bénigne » qui commence par une mutation somatique TSC d'une cellule sur un site inconnu, très probablement extra pulmonaire (10-12). Le déficit ou le dysfonctionnement qui en résulte de l'un des produits du gène TSC, soit de la tubérine ou de l'hamartine, dé-reprime un certain nombre de fonctions cellulaires régulées par la voie de signalisation Akt et fournit à la cellule LAM toute la machinerie requise pour un phénotype cancéreux. Cela inclut la capacité de croître, de se diviser et de survivre de manière dérégulée et indépendante des nutriments ; la capacité de migrer et de stimuler la croissance des canaux lymphatiques pour faciliter la propagation (13, 14) ; et la compétence pour implanter, infiltrer et détruire les tissus (15). Un certain nombre de théories plausibles sur la prédominance féminine marquée dans la LAM peuvent être formulées dans le

contexte de ce modèle, notamment le rôle important des œstrogènes dans la mutagenèse cellulaire, la croissance, la migration ou le remodelage tissulaire. On sait que la signalisation des œstrogènes croise la voie Akt, et une hypothèse populaire est que les œstrogènes pourraient libérer la cellule LAM naissante de la rétro-inhibition de la signalisation Akt qui se développe dans les cellules dépourvues des fonctions régulatrices des protéines de la sclérose tubéreuse de Bourneville (16). Alternativement, la cellule LAM peut provenir d'un organe propre aux femmes, comme l'utérus ou l'ovaire (17).

L'enthousiasme pour les théories sexistes de la LAM basées sur les hormones féminines ou l'anatomie et le modèle des « deux succès » a été quelque peu atténué par la première preuve irréfutable de la LAM chez les hommes atteints de STB (18). Étant donné que chaque cellule de ces hommes possède au moins une mutation TSC, il semble plausible qu'un premier coup spécial de lignée germinale « indépendante du sexe » et un deuxième coup stratégique puissent donner naissance à une cellule LAM. Ce type d'événement pourrait également survenir chez les femmes, mais serait difficile à reconnaître. Le cas actuel présente un sérieux défi à cette hypothèse, dans la mesure où il faudrait postuler qu'une cellule LAM indépendante du sexe se développe à partir de deux mutations somatiques distinctes, un événement résolument improbable.

Bien que la paternité, les caractéristiques phénotypiques masculines et un caryotype normal ne laissent aucun doute sur le sexe du patient dans le rapport de Schiavina et ses collègues, et que le diagnostic de LAM pulmonaire semble concluant, prouver l'absence de STB est un défi. Le diagnostic de STB a-t-il été véritablement exclu par un examen physique et par des modalités diagnostiques rigoureuses et de pointe ? STB-LAM peut certainement se présenter comme la seule manifestation clinique de STB (17). Si cette personne souffre effectivement de S-LAM, quelle est la base génétique de la maladie ? Dans la description de l'analyse génétique, aucune mutation TSC n'a été identifiée dans le tissu pulmonaire. Ce résultat était inattendu et il y a plusieurs explications possibles. La microdissection par capture laser, plus sensible que la dissection mécanique, aurait été la procédure privilégiée pour isoler les tissus en vue d'études génétiques. Un résultat négatif des analyses génétiques utilisées n'exclut pas la présence de mutations du gène TSC, puisque les introns n'ont pas été criblés et que toutes les méthodes génétiques ont un taux de détection de mutation fini. Il est également possible qu'une anomalie génétique étiologique soit présente mais qu'elle ne soit pas dans les gènes TSC. D'autres composants en amont ou en aval de la voie de signalisation TSC, tels que l'adénosine monophosphate kinase (AMPK), la protéine Rheb liant les nucléotides guanine, la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) ou la protéine ribosomale S6, peuvent avoir été affectés. Plusieurs chercheurs ont recherché le premier exemple de LAM non associée à TSC1 (gène hamartin) ou non associée à TSC2 (gène tubérine); peut-être que ce cas serait un bon endroit où investiguer.

En fin de compte, nous devons reconnaître que nous savons très peu de choses sur le rôle du sexe ou des influences hormonales sur la pathogenèse de la LAM, et qu'il est possible que la LAM résulte de mutations à gain de fonction non conformes au modèle suppresseur de tumeur. On a le sentiment que la découverte de S-LAM chez l'homme constitue une étape importante dans la compréhension de la LAM, que nous ne sommes pas tout à fait prêts à interpréter scientifiquement. À tout le moins, ce cas et d'autres rapports de LAM chez les hommes devraient nous rappeler que la LAM doit être prise en compte dans le différentiel des patients de sexe masculin présentant une maladie

pulmonaire obstructive inexpliquée ou une dyspnée progressive, un pneumothorax, un chylothorax ou des signes radiographiques de kystes pulmonaires.

La LAM occupe une position unique parmi les maladies pulmonaires interstitielles, dans la mesure où nous avons énormément appris sur la pathogenèse moléculaire et cellulaire de la maladie en très peu de temps (19). Une grande partie de ces progrès est attribuable au dynamisme des femmes atteintes de LAM qui se sont organisées et ont contribué, par leur engagement bénévole, à faciliter des recherches significatives. Les essais cliniques sur la sclérose tubéreuse de Bourneville et la LAM, actuellement en cours aux États-Unis et en Europe, témoignent du succès de leur approche. Espérons que la communauté (lentement) croissante d'hommes atteints de LAM prendra exemple sur la sagesse et la générosité des femmes atteintes de cette maladie, et se portera volontaire pour nous aider à percer les secrets de la remarquable restriction de genre dans cette maladie fascinante.

Voir aussi l'article cité par McCormack

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431222/>

Mario Schiavina 1, Valerio Di Scioscio, Paola Contini, Alberto Cavazza, Andrea Fabiani, Marco Barberis, Alessandro Bini, Annalisa Altimari, Robin M T Cooke, Walter F Grigioni, Antonia D'Errico-Grigioni, "Pulmonary lymphangiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex", *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jul 1;176(1):96-8. doi: 10.1164
