

DE LA « CIRRHOSE PULMONAIRE » À LA LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE (LAM) : HISTOIRE D'UNE MALADIE

Paul Bissegger

Juin-août 2022

A l'évidence, la lymphangioléiomyomatose affecte la vie de certaines femmes depuis des temps immémoriaux. Mais cette maladie n'a été identifiée et nommée que relativement récemment. Il a fallu de longs tâtonnements pour y voir plus clair et aboutir au mot le plus long du vocabulaire médical, « lymphangioléiomyomatose »¹. Ce nom imprononçable montre bien la complexité des mécanismes impliqués dans cette pathologie.

- lymph : liquide riche en lipides circulant dans les vaisseaux lymphatiques
- angio : vaisseaux sanguins
- léiomyome : tumeur bénigne composée de cellules musculaires lisses
- -atose : suffixe indiquant un état pathologique.

1918. Pour la première fois, un cas de LAM (STB) est décrit par le médecin français René Lutembacher (1884-1969), qui signale des lésions cystiques et nodulaires des poumons chez une patiente âgée de 36 ans, morte d'un double pneumothorax spontané². Elle souffrait également de tumeurs rénales (sans doute des angiomyolipomes), mais Lutembacher n'a pas fait le lien avec la STB. Il interprète les lésions pulmonaires comme un « fibrosarcome métastatique des reins ».

1937. La première LAM *sporadique* est décrite à Berlin par une FEMME, Elisabeth von Stössel. Cette précision de genre n'est pas anodine à une époque où les études supérieures, notamment de médecine, n'étaient encore que rarement accessibles au sexe dit « faible » ! Elisabeth von Stössel décrit le cas d'une jeune femme affligée de poumons kystiques et de vaisseaux lymphatiques pulmonaires dilatés, pathologie que cet auteur qualifie de « *cirrhose musculaire des poumons* »³. La même année, un cas similaire est publié par les Anglais Burrell et Ross, à Londres, qui évoquent, quant à eux, un « *leiomyosarcome* » ayant provoqué un épanchement chyleux⁴.

¹ Vincent Sanchez, *La lymphangioléiomyomatose. Revue de la littérature illustrée par un cas*. Thèse de doctorat en médecine, Université Poincaré, Nancy 1, 27 novembre 2002 [<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739167/document>].

² René Lutembacher, *Dysembriomes métatypiques des reins : carcinose submiliaire aiguë du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax*, Ann. méd. 1918 :5, pp. 435-450.

³ Elisabeth von Stössel, *Über muskuläre Cirrhose der Lunge*, Spamer 1937; *Beitr. Klin. Tuberk.* 1937; **90**:432-442.

⁴ Burrell L ST, Ross J M. A case of chylous effusion due to leiomyosarcoma. *Br J Tuberc.* 1937; **31** 38-39

1939-1941. G. Berg et G. Vejlens sont les premiers à décrire l'évolution kystique et l'invasion des poumons par du tissu conjonctif chez les patients STB⁵.

1942. Thomas Rosendahl, à Copenhague, nomme cette pathologie « *myomatose diffuse* avec formation de kystes dans les poumons »⁶.

1950. En France, les médecins J. Roujeau, J. Delarue et R. Depierre publient la première description de **LAM sporadique** en évoquant une explication mécanique comme première hypothèse pathogénique. Ils décrivent une « *lymphangiectasie pulmonaire diffuse*, pneumonie chyleuse et chylothorax »⁷.

1955. Les chercheurs H. T. Enterline et Roberts nomment la maladie "lymphangiopéricytome" et la décrivent comme étant de nature tumorale, supposée maligne⁸.

1966 est un tournant dans la perception de la maladie, jusqu'alors signalée comme étant exceptionnelle. Pour la première fois, cette pathologie est examinée dans le cadre d'un *groupe de malades* (cohorte) ce qui lui donne un statut de **maladie rare**. En effet, J. L. Cornog et H. T. Enterline signalent **vingt cas** de cette affection pulmonaire ou abdominale dite, pour la première fois, « *lymphangiomyome* »⁹. La dénomination de "lymphangiomyomatose" date de 1966, elle est proposée par Cornog et Enterline, qui mettent en évidence le caractère diffus de la prolifération musculaire et abandonnent l'idée d'un caractère néoplasique, c'est-à-dire cancéreux¹⁰.

En **1974 et 1975**, E. Silverstein et B. Corrin continuent l'étude de groupes de malades et présentent respectivement 32 et 28 cas. Ce sont là des séries importantes (étant donné la rareté de la LAM). Les auteurs attirent l'attention sur un lien possible entre la LAM et la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et décrivent les traits cliniques et pathologiques sous le nom de « lymphangiomyomatose » (sans encore y mettre -léio)¹¹.

⁵ G. Berg, G. Vejlens, *Maladie cystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau*, Acta Paediatrica Scandinavica (Uppsala) 1939 :26, pp. 16-30. – G. Vejlens, *Specific pulmonary alterations in tuberous sclerosis*, Acta pathol. microbiol. Scand. 1939:18, pp. 317-330.

⁶ Thomas Rosendahl, «A case of diffuse myomatosis and cyst formation in the lung”, *Acta radiol.* Stockholm 23, 138 (1942).

⁷ J. Roujeau, J. Delarue, R. Depierre, « Lymphangiectasie pulmonaire diffuse, pneumonie chyleuse et chylothorax, après thrombose puerpérale de la veine sous-clavière gauche », *J Fr Med Chir Thor.* 1950, 5 488-503

⁸ H. T. Enterline, B. Roberts, “Lymphangiopericytoma: case report of previously undescribed tumor type”, *Cancer* 1955; 8, pp. 582-587.

⁹ JL Jr Cornog JL, HT Enterline, Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyloferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966;19:1909–1930.

¹⁰ J. L. Cornog, H. T. Enterline, “Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyloferous lymphatics, synonymous with lymphangiopericytoma”, *Cancer* 1966, 19, pp. 1909-1930.

¹¹ B. Corrin, A. A. Liebow, P. J. Friedman, “Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review”, *Am J Pathol.* 1975; 79 347-382. E. Silverstein, K. Ellis, M. Wolff et al . Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol.* 1974; 120 12-15.

1976. Un article de Françoise Basset propose enfin le terme complet de *lymphangioléiomyomatose*¹². Cette appellation intègre tous les mécanismes impliqués, comme dit plus haut :

- lymphé : liquide riche en lipides circulant dans les vaisseaux lymphatiques
- angio : vaisseaux sanguins
- léiomyome : tumeur bénigne composée de cellules musculaires lisses
- -atose : suffixe indiquant un état pathologique.

Cette même publication signale également pour la première fois que la LAM, bien que classée parmi les « maladies pulmonaires interstitielles », est en fait souvent liée à des *troubles respiratoires obstructifs*.

Il faut relever que Françoise Basset-Lacronique, anatomopathologiste réputée, s'est particulièrement intéressée aux maladies respiratoires. Elle est la mère du Dr Jacques Lacronique qu'elle a su enthousiasmer pour le même domaine. Celui-ci, après avoir étudié en même temps l'anatomopathologie et la pneumologie, a finalement choisi la clinique, c'est-à-dire le contact avec les patients. Pneumologue réputé, œuvrant longtemps à l'hôpital Cochin à Paris, il a soigné de nombreuses patientes LAM. Et durant près de vingt ans, dès la création de l'association France Lymphangioléiomyomatose (FLAM), en 2001, il a fortement contribué, par son engagement et son sens des relations humaines, à l'essor de ce groupe de soutien des patientes LAM.

1984. La recherche identifie le *rôle des récepteurs hormonaux* (œstrogène et progestérone) dans les tissus pulmonaires touchés par la LAM¹³.

1990. La dernière décennie du second millénaire marque un grand essor de la recherche sur la LAM, avec des *progrès spectaculaires* dans la connaissance et le traitement de cette maladie. De grandes séries de cas de LAM sont étudiées aux États-Unis¹⁴, en Asie du Sud-Est¹⁵, en Angleterre¹⁶ et en France¹⁷.

¹² F. Basset, P. Soler, J. Marsac, B. Corrin, *Pulmonary lymphangioliomyomatosis: three new cases with electron microscopy*, *Cancer*. 1976 ;38: pp. 2357-2366. – Voir aussi CB. Carrington, DW. Cergell, EA. Gaensler, A. Marks, RA. Redding, JT. Schaaf et al., *Lymphangioliomyomatosis: physiologicpathologic-radiologic correlations*, *Am Rev Respir Dis*. 1977; 116: 977-995

¹³ M.M. Brentani, C.R. Carvalho, Ph. Saldiva et al., *Steroid receptors in pulmonary lymphangioliomyomatosis*, *Chest* 1984;85, pp. 96-99. – ML Graham, TC Spelsberg, DE Dines et al., *Pulmonary lymphangioliomyomatosis: with particular reference to steroid-receptor assay studies and pathologic correlation*, *Mayo Clin. Proc*. 1984;59, pp. 3-11.

¹⁴ Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest* 1999;**115**:1041–1052. – Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;**323**:1254–1260.

¹⁵ 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**:527–533.

¹⁶ Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangioliomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax* 1994;49:910–914.

¹⁷ Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine* (Baltimore) 1999;78:321–337.

1995. La *LAM Foundation* est créée à Cincinnati par Sue Byrnes (dont la fille Andrea était atteinte), avec le Dr Franck McCormack, premier directeur de cette nouvelle institution. Cette dernière va rapidement prendre un *leadership* mondial pour financer et dynamiser la recherche sur la LAM. Dans divers pays, l'intérêt accru accordé à cette maladie suscite la création de registres nationaux qui donnent enfin une certaine vue d'ensemble sur cette pathologie. Progressivement, les investigations à ce sujet sont étendues de manière exponentielle et ont permis de mieux comprendre à la fois les particularités cliniques et cellulaires de la LAM.

1998-2001, Registre américain des patientes LAM. Une étude prospective sur une cohorte de 246 patientes LAM a été menée entre 1998 et 2001 sous l'égide du *National Heart, Lung and Blood Institute* (Institut national américain du cœur, des poumons et du sang)¹⁸. Une interruption du financement n'a malheureusement pas permis de poursuivre ce travail et d'exploiter au mieux ces données. Ces dernières n'ont donné lieu à un rapport préliminaire qu'en 2006¹⁹.

2000. Des *mutations du gène TSC2* sont mises en évidence par Elizabeth Henske et son équipe dans la LAM sporadique²⁰. Depuis, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension de l'importance biologique de la protéine tubérine²¹, à tel point que des thérapies biologiques sont actuellement réalisées dans des essais cliniques²².

2006-2008. Durant un essai clinique de 24 mois, 25 patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville ou de lymphangioleiomyomatose sporadique se sont vu administrer durant 12 mois une dose régulière de rapamycine (rapamune, sirolimus). Les angiomyolipomes, surveillés par IRM, diminuent de taille, et les tests de la fonction pulmonaire montrent une nette amélioration²³.

2011 Un essai clinique de grande envergure, dit MILES (Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus Trial) démontre l'efficacité de la rapamycine (sirolimus), un médicament était précédemment utilisé contre le rejet de greffe. Cet essai, sur une durée de 12 mois, a impliqué 89 patientes souffrant d'atteintes modérées de la LAM. Par rapport au groupe témoin recevant un placebo, le groupe recevant le sirolimus a clairement bénéficié de ce traitement, à la fois en termes de qualité de vie, de VEF1, et de taux sérique VEGF-D. La fonction pulmonaire des patientes traitées s'est stabilisée²⁴. Cet usage spécifique pour la LAM a été autorisé

¹⁸ Daniel Dilling, "The National Heart, Lung, and Blood Institute Lymphangioleiomyomatosis Registry, Making LAMonade out of LAMons", *Chest* 155:2, pp. 249-250, 1^{er} février 2019.

¹⁹ J. H. Ryu, J. Moss, G. J. Beck et al., "The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment.", *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; :173, pp. 105-111.

²⁰ Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP., Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;97:6085–6090.

²¹ Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002;277:30958–30967.

²² Pour l'historique de la maladie, voir : U. Costabel, J. Guzman, Pulmonale Lymphangioleiomyomatose, *Pneumologie* 2002; 56(5): 309-315 (<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2002-30701>) et S. R. Johnson, *European Respiratory Journal* 2006 27: 1056-1065; (<https://erj.ersjournals.com/content/27/5/1056>).

²³ J Bissler, Francis X McCormack, Lisa R Young et al., "Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis", *New England Journal of Medicine*, 10 Jan. 2008, 358(2), pp. 140-51.

²⁴ F. X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss, L.-G. Singer, C. Strange, K. Nakata, A. F. Barker, J. T. Chapman, M. L. Brantly, J. M. Stocks, K. K. Brown, J. P. Lynch, H. J. Goldberg, L. R. Young, B. W. Kinder, G. P. Downey, E. J.

en 2015 aux États-Unis par FDA (Food and Drug Administration). En France, le médicament est prescrit depuis 2018 pour la LAM sporadique.

2018 L'essai MILED (Multicenter Interventional Lymphangioliomyomatosis (LAM) Early Disease Trial), est ouvert en 2018 et continue à recruter en 2022. L'objectif est de voir si une prescription à long terme de sirolimus à faible dose (1 mg/j) appliqué à des patientes encore peu atteintes (>70% VEF) peut éviter que la maladie ne progresse à des stades plus avancés. Les patientes sont examinées régulièrement durant deux ans pour surveiller leur fonction pulmonaire et observer la survenue d'événements adverses, comme la perte de 200cc ou 10% de la capacité respiratoire, la capacité vitale forcée, la capacité de diffusion des gaz.

2019. Le Dr Nishant Gupta et d'autres chercheurs impliqués déjà dans le premier projet de registre américain des patientes LAM (1998-2001), réalisent qu'il vaut la peine d'exploiter la très riche base de données existante à la lumière des récents acquis scientifiques et technologiques. Il s'agit de mieux comprendre l'histoire naturelle de la LAM et de chercher des biomarqueurs permettant de pronostiquer l'évolution de la maladie, afin de pouvoir prendre à temps les mesures les plus adéquates²⁵. Les chercheurs reprennent donc les échantillons de sang vieux de 20 ans qui, heureusement, avaient été archivés. L'on a ainsi pu en doser le VEGF-D (un biomarqueur très précieux dans le diagnostic LAM²⁶. L'on a pu rechercher aussi la réponse thérapeutique au traitement par sirolimus²⁷, ou encore le statut ménopausique en fonction des degrés hormonaux. Les scientifiques ont également pu tenir compte de l'index national américain des décès, et consulter les bases de données relatives aux transplantations.

Cette nouvelle étude apporte donc des informations bien plus larges que les seules données collectées durant les quatre années d'existence du registre LAM. La cohorte des patientes qui s'étaient prêtées à l'exercice se distingue d'ailleurs de celles qui sont étudiées actuellement. Aujourd'hui, les patientes doivent se rendre aux *National Institutes of Health* (NIH) à Bethesda dans le Maryland (au nord de Washington) pour y être suivies. Cela implique d'être suffisamment en forme pour voyager, indépendante, et pas trop accaparée par le travail et la famille. Par conséquent, il manque parmi les patientes étudiées actuellement par le NIH toutes celles dont l'état de santé a décliné et qui ne sont plus aptes aux déplacements.

L'analyse de la documentation ancienne décrit le déclin naturel du VEMS avant le recours au sirolimus (dont l'usage s'est depuis lors généralisé), car l'étude porte sur des échantillons pris avant l'essai MILES (*Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus*).

Sullivan, T. V. Colby, R. T. McKay, M. M. Cohen, L. Korbee, A. M. Taveira-DaSilva, H.-S. Lee, J. P. Krischer, B. C. Trapnell, « National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis ». *The New England Journal of Medicine*, 2011 Apr 28;364(17):1595-606. Nishant Gupta et al., "Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioliomyomatosis", *European Respiratory Journal* 2019 53: 1802066.

²⁵ N. Gupta, H.-S. Lee, J. H. Ryu et al., "The NHLBI LAM Registry: Prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis", *Chest*, 2019:155, pp. 288-296.

²⁶ L. R. Young, R. VanDyke, P. M. Gulleman et al., "Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioliomyomatosis from other diseases", *Chest* 2010:138, pp. 674-681.

²⁷ L. R. Young, H.-S. Lee, Y. Inoue et al., "Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial", *Lancet Respir Med*. 2013:1, pp. 445-452.

En raison des progrès de la médecine, le pronostic concernant la probabilité de décès ou de transplantation est aujourd'hui bien plus favorable que ce qui était admis précédemment. Ce délai moyen s'est considérablement allongé, il est actuellement de plus de 20 ans et l'allongement n'est sans doute pas terminé. Les auteurs relèvent également certaines caractéristiques encourageantes de la maladie, notamment l'importance du statut post-ménopausique, ainsi que des mesures des tests de fonction pulmonaire de base qui sont associées à un risque plus faible de progression rapide de la maladie²⁸.

2021. Après vingt-cinq ans d'engagement au service de la *LAM Foundation* et de l'ensemble des patientes LAM dans le monde entier, le Dr Franck McCormack prend sa retraite et se retire au profit du Dr Nishant Gupta, avec qui il collaborait de longue date.

2023, juillet, Dr Nishant Gupta démissionne brusquement de ses responsabilités à la LAM Foundation. Il est remplacé par Dr Vera Krymskaya, connue notamment pour sa découverte du gène TSC2 comme régulateur négatif mTOR et pour sa démonstration de l'efficacité de la rapamycine comme inhibiteur mTOR, ce qui permet en 2015 l'approbation, par la FDA, de ce médicament pour le traitement de la LAM.

²⁸ Daniel Dilling, "The National Heart, Lung, and Blood Institute Lymphangiomyomatosis Registry, Making LAMonade out of LAMons", *Chest* 155:2, pp. 249-250, 1^{er} février 2019.