



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

761 025

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2002

N° 146

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

Frédérique PERTUIS épouse LANCELIN

Le 30 octobre 2002

**TRANSPLANTATION MONO-PULMONAIRE DANS
LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE**

A propos d'un cas

Examineurs de la thèse :

| | | | |
|-----------------|------------|---|-----------|
| M. F. CHABOT | Professeur | | Président |
| M. J.M. POLU | Professeur | } | |
| M. D. REGENT | Professeur | } | Juges |
| M. J.L. SCHMUTZ | Professeur | } | |

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 216028 3

161 025

3

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

Frédérique PERTUIS épouse LANCELIN

Le 30 octobre 2002

**TRANSPLANTATION MONO-PULMONAIRE DANS
LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE**

A propos d'un cas

Examineurs de la thèse :

| | | | |
|-----------------|------------|---|-----------|
| M. F. CHABOT | Professeur | | Président |
| M. J.M. POLU | Professeur | } | |
| M. D. REGENT | Professeur | } | Juges |
| M. J.L. SCHMUTZ | Professeur | } | |

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Étienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU – Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur François CHABOT
Professeur de Pneumologie

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence de notre thèse.
Au cours de nos études, nous avons pu apprécier vos qualités d'enseignant et bénéficier de votre expérience clinique.
Pour votre disponibilité, pour ce que vous nous avez appris, nous vous exprimons nos sincères remerciements et notre profond respect.

A nos maîtres et juges,

Monsieur le Professeur Jean-Marie POLU
Professeur de Pneumologie

Nous avons pu, au cours de nos études, apprécier la clarté de votre enseignement.

Nous avons appris et apprécié la pneumologie dans votre service.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et vous prions de croire à notre profond respect.

Monsieur le Professeur Denis REGENT
Professeur de Radiologie et imagerie médicale

Au cours de nos études, nous avons pu apprécier vos qualités d'enseignant.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et vous prions de croire à notre profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Au cours de nos études, nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement et de votre expérience clinique.

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges et vous prions de croire à notre profond respect.

A mes parents,
pour leur aide et leur confiance,

A Pierre-Jean,
pour sa patience et ses encouragements,

A mes grand-mères et à Colette,

A Manue, Olivier, Nicolas,

Et à Noah,
qui m'a beaucoup aidé à rédiger ce travail.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Introduction..... | 14 |
| 2 | Sclérose tubéreuse de Bourneville..... | 15 |
| 2.1 | Nosologie..... | 15 |
| 2.2 | Physiopathologie..... | 15 |
| 2.2.1 | Généralités..... | 15 |
| 2.2.2 | Atteintes dermatologiques..... | 16 |
| 2.2.3 | Atteintes du système nerveux central..... | 18 |
| 2.2.4 | Atteintes rénales..... | 19 |
| 2.2.5 | Atteintes cardiaques..... | 20 |
| 2.2.6 | Atteintes pulmonaires..... | 20 |
| 2.2.7 | Atteintes oculaires..... | 20 |
| 2.2.8 | Atteintes osseuses..... | 21 |
| 2.2.9 | Autres atteintes..... | 21 |
| 2.3 | Diagnostic..... | 21 |
| 2.3.1 | Généralités..... | 21 |
| 2.3.2 | Critères majeurs..... | 22 |
| 2.3.3 | Critères mineurs..... | 22 |
| 2.3.4 | Diagnostic para clinique..... | 23 |
| 2.4 | Evolution..... | 24 |
| 2.5 | Surveillance des patients..... | 25 |
| 2.5.1 | Surveillance chez l'enfant..... | 25 |
| 2.5.2 | Surveillance chez l'adulte..... | 26 |
| 2.6 | Etude moléculaire..... | 27 |
| 2.7 | Dépistage et conseil génétique..... | 28 |
| 2.8 | Traitements..... | 28 |
| 2.8.1 | Traitement dermatologique..... | 28 |
| 2.8.2 | Traitement neurologique..... | 29 |
| 2.8.3 | Traitement rénal..... | 30 |
| 2.8.4 | Traitement cardiovasculaire..... | 30 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3 | Atteintes pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville..... | 31 |
| 3.1 | Généralités..... | 31 |
| 3.2 | Fréquence..... | 31 |
| 3.3 | Sexe..... | 32 |
| 3.4 | Age..... | 33 |
| 3.5 | Physiopathologie..... | 33 |
| 3.6 | Circonstances de découverte..... | 34 |
| 3.7 | Etude clinique..... | 34 |
| 3.8 | Imagerie thoracique..... | 35 |
| 3.8.1 | Radiographie thoracique..... | 35 |
| 3.8.2 | Tomodensitométrie thoracique en coupes fines..... | 35 |
| 3.9 | Etude fonctionnelle respiratoire..... | 36 |
| 3.10 | Aspects anatomo-pathologiques..... | 37 |
| 3.10.1 | Aspect macroscopique..... | 37 |
| 3.10.2 | Histologie..... | 37 |
| 3.10.3 | Données ultra structurales..... | 39 |
| 3.11 | Etude immunohistochimique..... | 40 |
| 3.12 | Evolution..... | 41 |
| 3.13 | Surveillance..... | 42 |
| 3.14 | Traitement..... | 42 |
| 3.14.1 | Traitement broncho-dilatateur..... | 42 |
| 3.14.2 | Traitement hormonal..... | 43 |
| 3.14.3 | Traitement des pneumothorax..... | 45 |
| 3.14.4 | Prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique..... | 45 |
| 3.14.5 | La transplantation pulmonaire..... | 46 |
| 4 | Cas clinique..... | 53 |
| 4.1 | Histoire clinique..... | 53 |
| 4.2 | Atteinte pulmonaire..... | 54 |
| 4.2.1 | Histoire de la maladie..... | 54 |
| 4.2.2 | Examen clinique..... | 55 |
| 4.3 | Imagerie thoracique..... | 55 |
| 4.3.1 | La radiographie thoracique..... | 55 |
| 4.3.2 | Le scanner thoracique..... | 56 |
| 4.3.3 | La scintigraphie de ventilation-perfusion..... | 57 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.4 | Etude fonctionnelle respiratoire | 57 |
| 4.5 | Anatomopathologie..... | 57 |
| 4.5.1 | Examen macroscopique :..... | 57 |
| 4.5.2 | Histologie : Pr Vignaud..... | 58 |
| 4.5.3 | Données ultrastructurales | 59 |
| 4.5.4 | Immunohistochimie | 59 |
| 4.6 | Bilan pré-transplantation..... | 59 |
| 4.6.1 | Evaluation psychologique..... | 59 |
| 4.6.2 | Evaluation cardio-vasculaire..... | 59 |
| 4.6.3 | Scanner cérébral..... | 60 |
| 4.6.4 | Evaluation digestive et urinaire..... | 60 |
| 4.6.5 | Infectiologie..... | 60 |
| 4.6.6 | Métabolisme..... | 60 |
| 4.7 | Traitement | 61 |
| 4.7.1 | Traitements broncho-dilatateurs..... | 61 |
| 4.7.2 | Traitement hormonal..... | 61 |
| 4.7.3 | Prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique et réentraînement à l'effort | 61 |
| 4.8 | Evolution..... | 62 |
| 4.9 | La greffe mono pulmonaire..... | 63 |
| 4.9.1 | Post-greffe immédiat..... | 63 |
| 4.9.2 | Complications respiratoires de la greffe | 64 |
| 4.9.3 | Evolution de la fonction respiratoire | 64 |
| 4.9.4 | Complications générales de la greffe | 65 |
| 4.9.5 | Evolution de la maladie de Bourneville..... | 65 |
| 4.10 | Différences et similitudes avec les données de la littérature : spécificités du cas rapporté..... | 66 |
| 5 | Conclusion..... | 68 |
| 6 | Bibliographie | 69 |
| 7 | Annexes..... | 80 |
| 7.1 | Annexe 1 : Evolution Fonctionnelle Respiratoire Pré-Transplantation..... | 80 |
| 7.2 | Annexe 2 : Evolution Fonctionnelle Respiratoire Post-Transplantation | 81 |

1 INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique rare, dont la pathogénie reste inconnue.

La conférence de consensus de juillet 98 a réactualisé les critères diagnostiques et le dépistage de cette maladie (67). L'extrême hétérogénéité clinique et la méconnaissance de la physiopathologie de cette affection hamartomateuse rendent la prise en charge des malades et leur traitement très complexes.

L'atteinte pulmonaire est encore plus rare mais son évolution, le plus souvent fatale, grève sérieusement le pronostic des patients atteints de STB. Cette forme de la maladie n'a été que très peu étudiée et les différents traitements proposés sont décevants.

Ce travail a pour objectif de présenter un cas de STB avec atteinte pulmonaire, chez qui une transplantation pulmonaire a été réalisée avec d'excellents résultats en particulier en terme de qualité de vie.

Il débute par une présentation générale de la maladie et de ses différentes manifestations cliniques.

Une étude plus approfondie de l'atteinte pulmonaire est réalisée à partir de données récentes de la littérature.

Enfin, la présentation du cas clinique illustre l'aspect poly-viscéral de cette affection, la gravité de l'atteinte pulmonaire, la pauvreté des traitements actuels et l'espoir que semble représenter la transplantation pulmonaire.

2 SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

2.1 NOSOLOGIE

La maladie de Bourneville est une affection qui appartient au groupe des phacomatoses, avec la neurofibromatose de Recklinghausen, l'angiomatose encéphalo-trigémينية de Sturge-Weber et l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel Lindau. Les phacomatoses, définies en 1923 par Van der Hoeve, ont en commun la présence de petites tumeurs ou de kystes situés en différents points du corps et en particulier au niveau du système nerveux central.

Il s'agit d'une dysembryoplasie congénitale à transmission autosomique dominante avec une forte pénétrance et une expressivité variable y compris au sein d'une même famille. L'incidence est de 1/10000. Plus de la moitié des cas sont sporadiques.

La dysembryoplasie, ou hamartomatose pour les auteurs allemands, est une malformation d'allure tumorale due à un mélange anormal d'éléments constitutifs normaux.

La description clinique initiale de la forme classique associait retard mental, épilepsie et adénomes sébacés. Cette triade obsolète aujourd'hui, n'est en effet présente que dans 29 % des cas de sclérose tubéreuse (15).

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

2.2.1 GENERALITES

La STB peut être définie comme une dysplasie congénitale, touchant tous les feuillets germinatifs et principalement l'ectoderme.

Le trouble initial porte sur le développement de la crête neurale ou ganglionnaire, ébauche symétrique née à la jonction du prolongement de la plaque neurale et de l'ectoderme proprement dit. Ceci explique l'association de lésions cutanées et neurales. La participation mésodermique vient enrichir la traduction clinique des altérations.

Le caractère essentiel de la STB est la prédominance des troubles mésodermiques. Les altérations mésodermiques se traduisent par des tumeurs vasculaires ou lipomateuses et par

des proliférations intéressant le tissu conjonctif commun, réalisant soit des fibromes localisés, soit des fibroses systématisées diffuses (23).

2.2.2 ATTEINTES DERMATOLOGIQUES

2.2.2.1 Angiofibromes faciaux ou adénomes sébacés de Pringle(24,83)

Ce sont de petits nodules saillants, de couleur rose à rouge, avec de fines télangiectasies ; leur volume est variable, souvent discret. Ils sont groupés par dizaine ou par centaines et sont répartis symétriquement dans les plis nasogéniens, sur les joues et la région péribuccale. La lèvre supérieure est en général indemne mais le menton, le front et les paupières peuvent être atteints.

Rarement présents à la naissance, ils apparaissent entre 5 et 10 ans, parfois plus tôt. Les lésions augmentent en nombre et en taille avec la puberté puis restent stables.

Leur consistance est ferme et élastique, leur surface est lisse.

Leur structure histologique est assez polymorphe et peu spécifique. Les tumeurs sont constituées en proportion variable, par des vaisseaux hyperplasiés, des glandes sébacées, des formations piliaries et une condensation de tissu conjonctif.

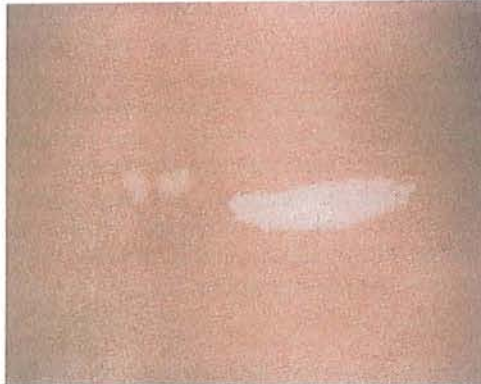


2.2.2.2 Taches achromiques(24,83)

Les taches achromiques pseudovitiligneuses sont des macules blanches aux contours bien tracés. Elles ont classiquement une forme effilée, « en feuille de sorbier », mais peuvent être rondes, en confettis. Parfois très discrètes elles sont plus visibles en lumière de Wood.

Leur nombre varie de quelques-unes à plusieurs dizaines.

Le plus souvent congénitales, elles sont présentes dans 90 % des cas. Leur spécificité est faible, mais chez un nourrisson leur association à des crises convulsives doit faire suspecter le diagnostic de STB.



2.2.2.3 Plaques peau de chagrin(24,83)

Ce sont des plaques épaisses, fermes, élastiques, bosselées, à la surface « en peau d'orange », de quelques millimètres à plus de 10 centimètres, de couleur chair, brun clair ou rose. Leur localisation est souvent lombaire.

Elles apparaissent à partir de la deuxième décennie. Leur incidence varie selon les séries de 20 à 80 %.

Histologiquement ce sont des hamartomes de type collagène.

2.2.2.4 Plaques fibreuses(24,83)

Ce sont des lésions dures. Elles siègent sur le front, le cuir chevelu, le menton ou les paupières. Elles sont moins fréquentes que les angiofibromes.

Leur histologie est celle d'un angiofibrome.

2.2.2.5 Tumeurs peri-unguéales de Koenen(24,83)

Ces tumeurs sont caractéristiques de l'affection et doivent être recherchées systématiquement. Elles n'apparaissent qu'après la puberté.

Ce sont de petites proliférations charnues, grises ou rosées, fermes, se détachant en bas du sillon péri-unguéal. Elles sont oblongues en « grain de blé », couchées longitudinalement sur la partie médiane ou latérale de l'ongle. Leur extrémité distale est généralement cornée. Souvent multiples, elles sont plus fréquentes sur les orteils que sur les doigts.

Leur structure est fibreuse, plus ou moins vascularisée.



2.2.2.6 Autres signes cutanéomuqueux(24,83)

On peut également voir des molluscum pendulum des épaules et du haut du dos, des tumeurs fibromateuses gingivales et une hyperplasie gingivale.

2.2.2.7 Prévalence des signes cutanés de la STB selon l'âge (30)

| AGE | < 5 ans | 5-14 ans | 15-29 ans | > 30 ans |
|-------------------------|---------|----------|-----------|----------|
| Taches achromiques | 100 | 95 | 83 | 58 |
| Plaques peau de chagrin | 25 | 54 | 54 | 55 |
| Angiofibromes faciaux | 0 | 81 | 86 | 88 |
| Tumeurs de Koenen | 0 | 23 | 68 | 88 |

2.2.3 ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les atteintes du système nerveux central sont multiples : tubérosités corticales, dysplasies corticales focalisées, nodules sous-épendymaires et astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes. Les atteintes de la moelle épinière sont très rares.

Les troubles neurologiques principaux sont la comitialité, le retard mental et les troubles du comportement.

L'épilepsie concerne plus de 80 % des patients porteurs de STB (42,81). Elle débute le plus souvent avant l'âge de 2 ans et est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (42,81).

Un handicap mental est observé dans la moitié des cas de STB. Ces patients souffrent pour la plupart d'épilepsie, 97 % n'ont aucun handicap moteur, 65 % présentent des troubles du langage et 85 % nécessitent une aide pour les gestes de la vie courante (81).

Les **tubérosités corticales** sont situées à la jonction de la substance grise et de la substance blanche, le plus souvent au niveau des lobes frontaux et pariétaux. Elles sont composées de cellules gliales anormales et de cellules nerveuses. Leur taille, leur nombre et leur localisation sont très variables selon les patients. La sévérité des troubles neurologiques, en particulier de l'épilepsie, semble corrélée avec le nombre de ces lésions (68,81). Une localisation temporale expose à un risque autistique(64).

Les **nodules gliaux sous-épendymaires** sont classiquement situés à la surface des ventricules latéraux. Ils tendent à se calcifier durant l'enfance et sont le plus souvent asymptomatiques.

Ces nodules gliaux peuvent être à l'origine du développement d'**astrocytomes sous-épendymaires** au niveau du trou de Monroe et plus rarement calcifiés. Lorsque la croissance de ces astrocytomes est importante elle peut entraîner une hydrocéphalie avec hypertension intracrânienne (HTIC) par blocage des voies d'évacuation du liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette HTIC est particulièrement redoutable par son retard diagnostique chez les sujets déficients ayant souvent des difficultés d'expression.

2.2.4 ATTEINTES RENALES (1,63,81)

Les manifestations rénales de la STB sont nombreuses : angiomyolipomes bénins, angiomyolipomes malins, kystes et carcinomes.

Les principales atteintes sont représentées par les **angiomyolipomes bénins** et les **kystes rénaux**. Ces lésions bénignes n'ont aucun potentiel évolutif malin.

Les angiomyolipomes rénaux sont présents dans 40 à 80 % des cas de STB, surtout chez l'adulte. Ce sont cependant des tumeurs rares, 1 à 2% des tumeurs du rein. Elles sont généralement bilatérales et multifocales.

Ils sont le plus souvent de diamètre inférieur à 3 ou 4 cm et asymptomatiques. Lorsque leur diamètre dépasse 4 cm, les angiomyolipomes s'expriment, soit par des douleurs abdominales en relation avec des hémorragies retro péritonéales, de la fièvre, une hématurie ou une hypertension artérielle ; soit plus rarement par un syndrome d'hémorragie interne sévère.

Sur le plan anatomo-pathologique, ils sont composés de trois contingents cellulaires en proportion variable : graisseux mature, vasculaire et musculaire lisse.

Actuellement, l'aspect hyperéchogène de la tumeur et l'existence de densités négatives au scanner permet de faire le diagnostic dans 90 % des cas, à condition que le contingent lipomateux soit suffisamment important.

Les kystes du rein sont plus fréquents dans l'enfance. Pour qu'ils soient considérés comme critère diagnostique, une confirmation histologique est nécessaire. Asymptomatiques dans l'enfance, ils conduisent à une insuffisance rénale chronique dans 40 % des cas avec parfois une hypertension artérielle sévère.

2.2.5 ATTEINTES CARDIAQUES (71,81)

Ce sont des **rhabdomyomes**, tumeurs hamartomateuses survenant essentiellement chez l'enfant de moins de trois ans. Ces tumeurs ont souvent un point de départ dans le septum ventriculaire et la paroi adjacente du ventricule. Il peut s'agir de masse unique mais le plus souvent ils sont multiples.

Les conséquences cliniques de ces tumeurs dépendent de l'action mécanique des nodules, ce qui implique une grande variabilité de symptômes en fonction du siège de la taille et du nombre des rhabdomyomes.

Cliniquement, cela peut se traduire par des anomalies de fonctionnement valvulaire, un obstacle à l'éjection, un trouble de la contractilité ou une arythmie.

Généralement ces tumeurs sont mises en évidence dès la vingtième semaine de grossesse par l'échographie fœtale. Elles sont le plus souvent asymptomatiques et régressent avec la croissance de l'enfant. Dans les cas les plus graves, elles réalisent une obstruction quasi totale du ventricule avec insuffisance cardiaque majeure et décès rapide du nouveau-né.

2.2.6 ATTEINTES PULMONAIRES

Les atteintes pulmonaires sont multiples: **lymphangiomyomatose (LAM)** et **hyperplasie pneumocytaire micro nodulaire multifocale (MMPH)**. Elles seront traitées dans le chapitre 3.

2.2.7 ATTEINTES OCULAIRES

Les lésions oculaires sont au nombre de deux : **phacomés réiniens multiples** et **astrocytomes calcifiés** visibles au fond d'œil.

Les phacomies rétiniens sont les plus fréquents. Ils sont présents dans 50 % des cas à l'âge adulte. Ce sont des tumeurs juxtapapillaires, blanchâtres à limites floues. Histologiquement, ils sont constitués d'un mélange de neurofibrilles et de cellules gliales.

Ces atteintes sont toujours asymptomatiques et n'altèrent pas la vision.

2.2.8 ATTEINTES OSSEUSES

On observe deux types de lésions : certaines réalisent un aspect de **sclérose**, les autres forment des **géodes** (11,70).

Les lésions sclérotiques siègent essentiellement au niveau du crâne, du pelvis et des os longs.

Les géodes correspondent à des pseudo-kystes ou des nodules périostés. Ils sont présents chez 66 % des patients et prédominent au niveau des phalanges.

Un gigantisme localisé est possible, de même qu'une hypertrophie costale, très évocatrice chez le nouveau-né.

2.2.9 AUTRES ATTEINTES

Les manifestations dysembryoplasiques peuvent être présentes au niveau des autres viscères réalisant des lésions variables en fonction de leur localisation : angiomyolipomes du foie, polypes rectaux, léiomyomes digestifs, sarcome de la rate... Le diagnostic doit être confirmé par une étude anatomopathologique.

2.3 DIAGNOSTIC

2.3.1 GENERALITES

Du fait de son expressivité variable, la STB peut revêtir des présentations cliniques très diverses allant du handicap sévère à l'atteinte infraclinique.

La conférence de consensus de juillet 1998 sur la sclérose tubéreuse de Bourneville a modifié les critères diagnostiques (34,66,67).

Le diagnostic repose sur l'association de critères majeurs et de critères mineurs.

- Certitude diagnostique : association de 2 critères majeurs ou d'un critère majeur et de 2 critères mineurs.
- Sclérose tubéreuse probable : association d'un critère majeur et d'un critère mineur.
- Sclérose tubéreuse possible : 1 critère majeur isolé ou 2 critères mineurs.

2.3.2 CRITERES MAJEURS

- Nodules gliaux sous-épendymaires
- Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes
- Tubérosités corticales
- Rhabdomyome cardiaque
- Lymphangiomyomatose pulmonaire
- Angiomyolipome rénal
- Phacomes réiniens multiples
- Plaque « peau de chagrin »
- Adénome sébacé de la face
- Taches achromiques typiques
- Fibrome unguéal ou péri-unguéal en l'absence de traumatisme

2.3.3 CRITERES MINEURS

- Fibromes gingivaux
- Kystes rénaux multiples
- Pseudo-kystes osseux
- Aspect piqueté de l'émail dentaire
- Lésion achromique de la rétine
- Angiomyolipomes viscéraux
- Polypes rectaux
- Présence d'images linéaires au sein de la substance blanche
- Taches hypomélaniques de type confetti

Remarques :

- Lorsque des images de tubérosités corticales et des images linéaires de la substance blanche sont présentes en même temps, cela ne compte que pour un critère majeur.
- L'association lymphangiomyomatose pulmonaire et angiomyolipome rénal est considéré comme un seul critère majeur.
- Une confirmation histologique de la nature dysembryoplasique est souhaitable dans le cas des polypes rectaux, des angiomyolipomes viscéraux et des kystes rénaux.

2.3.4 DIAGNOSTIC PARA CLINIQUE (21,38)

2.3.4.1 Imagerie cérébrale

2.3.4.1.1 Scanner cérébral

Le scanner cérébral peut mettre en évidence des *calcifications intra crâniennes* qui correspondent à des nodules gliaux sous-épendymaires ou à des astrocytomes.

Il permet également d'observer une *hydrocéphalie* ou un *effet de masse* dû à un blocage des voies d'écoulement du LCR par les astrocytomes.

Le scanner cérébral est préférable à l'IRM chez les patients asymptomatiques en raison de son coût et de son excellente spécificité.

2.3.4.1.2 I.R.M cérébrale :

L'imagerie en résonance magnétique permet de bien visualiser les tubérosités corticales situées en général à la jonction substance blanche-substance grise. Des dysplasies isolées du cortex peuvent avoir une apparence identique. Il convient donc de corréler ces images à la sévérité du retard mental.

Cet examen est légèrement plus sensible que le scanner pour visualiser les astrocytomes partiellement calcifiés.

2.3.4.2 Echographie rénale

L'échographie rénale est nécessaire et suffisante pour détecter des *angiomyolipomes* ou des *kystes rénaux* le plus souvent bilatéraux. En cas de doute le scanner abdominal confirmera la présence d'un contingent lipomateux spécifique.

2.3.4.3 Echographie cardiaque

Elle permet le plus souvent de faire le diagnostic de rhabdomyome. Dans le cas d'une échographie normale, l'apparition d'un trouble du rythme devra faire suspecter le diagnostic.

2.3.4.4 Le scanner thoracique

Le scanner thoracique permet de faire le diagnostic de lymphangiomyomatose même à un stade très précoce. Il sera détaillé dans le chapitre réservé à l'atteinte pulmonaire de la maladie de Bourneville.

2.3.4.5 Le fond d'œil

Il permet de rechercher l'existence d'un phacome rétinien, critère majeur retrouvé dans 50 à 80 % des cas.

2.3.4.6 Les autres examens complémentaires :

Les autres examens complémentaires (EEG, ECG, EFR et évaluation du retard mental) ne sont pas nécessaires au diagnostic. Ils sont utiles pour le suivi des patients porteurs de cette affection.

2.4 EVOLUTION

L'âge moyen des patients décédant des suites de leur maladie de Bourneville est de 26 ans, mais compte tenu de l'extrême variabilité clinique, cette moyenne n'a aucune valeur pronostique (73).

On peut schématiser l'évolution en fonction du type de manifestations cliniques et la sévérité de celles-ci.

L'atteinte du système nerveux central est la plus grande cause de décès : 47 % (73). Les décès sont dus aux tumeurs cérébrales (20 %) ou aux conséquences du retard mental (27 %).

Les patients souffrant d'un retard mental important ont une espérance de vie plus courte, leur décès est du à leur comitialité ou à la survenue de broncho-pneumopathies infectieuses très fréquentes chez ces patients.

L'atteinte rénale est la seconde cause de décès 27,5 % (73). Elle survient à partir de la deuxième décennie et sa fréquence augmente avec l'âge. Le décès est à rattacher à une insuffisance rénale dans 64 % des cas, une hémorragie dans 18 % des cas et à une atteinte néoplasique dans 18 % des cas.

La lymphangiomyomatose est la cause principale de décès après 40 ans du fait de son évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique terminale. L'existence d'une atteinte pulmonaire est un critère pronostique très défavorable pour cette maladie.

Enfin, alors que l'atteinte cardiaque est assez fréquente, atteignant environ 50 % des patients, elle ne représente que 2.5 % des décès. Ceux-ci surviennent le plus souvent dans les premières années de vie voir même les premiers jours.

2.5 SURVEILLANCE DES PATIENTS

Il faut porter une attention toute particulière aux patients atteints d'un handicap mental sévère car ils sont sujets à de nombreuses complications de la maladie très souvent mortelles.

Compte tenu du pronostic qui en découle, une surveillance toute particulière est à faire au niveau rénal. La taille des angiomyolipomes et le nombre des kystes sont en relation directe avec le risque de complications graves voir même fatales.

Un dépistage précoce de la lymphangiomyomatose et une bonne prise en charge de cette atteinte devrait également permettre d'améliorer l'espérance de vie.

2.5.1 SURVEILLANCE CHEZ L'ENFANT

Trois examens sont à réaliser systématiquement :

- L'imagerie cérébrale est indispensable, on préférera l'IRM car il convient de dépister le plus tôt possible l'apparition d'astrocytomes sous-épendymaire. L'examen est à renouveler tous les 1 à 3 ans (34,67).
- L'imagerie rénale est à renouveler tous les trois ans jusqu'à l'adolescence.
- Evaluation du quotient intellectuel à réaliser à l'entrée à l'école primaire.

Certains examens ne sont pas systématiques mais guidés par la clinique, d'autres peuvent être à renouveler plus fréquemment en fonction de l'ampleur de l'atteinte ou en raison de la survenue de nouveaux signes cliniques.

- L'I.R.M. cérébrale : plus l'enfant présente de tubérosités corticales, plus le risque de transformation en astrocytomes est important et donc plus il convient d'en suivre fréquemment l'évolution.
- L'E.E.G : en fonction de la survenue de crises, afin d'équilibrer un traitement.
- L'échographie cardiaque : tous les 6 mois à 1 an jusqu'à régression ou stabilisation de la taille des lésions.
- L'imagerie rénale :
 - Si l'enfant est porteur d'angiomyolipomes, il convient de suivre l'évolution de la taille des lésions jusqu'à régression ou stabilisation :
 - Tumeur asymptomatique > 4 cm : évaluation tous les 6 mois.
 - Tumeur asymptomatique < 4 cm : évaluation annuelle.
 - Si l'enfant est porteur de kystes rénaux :
 - En l'absence d'insuffisance rénale : évaluation annuelle
 - Existence d'une insuffisance rénale : une scintigraphie rénale est nécessaire afin d'évaluer la fonction rénale.
- L'examen dermatologique
- L'évaluation du quotient intellectuel : à renouveler si le premier examen décèle un retard mental
- La tomodensitométrie thoracique
- Le fond d'œil

2.5.2 SURVEILLANCE CHEZ L'ADULTE

Trois examens sont à réaliser systématiquement :

- I.R.M. cérébrale : à renouveler moins fréquemment que durant l'enfance car les adultes développent moins d'astrocytomes. La fréquence de l'examen sera à adapter à l'importance des lésions cérébrales préexistantes.
- Tomodensitométrie thoracique : chez la femme de plus de 18 ans.
- Imagerie rénale : à renouveler tous les 1 à 3 ans en fonction de l'importance des lésions préexistantes.

Comme durant l'enfance, d'autres examens peuvent être nécessaires au suivi des patients. En fonction de l'expression clinique de la maladie, on peut être amené à renouveler plus souvent certains examens.

2.6 ETUDE MOLECULAIRE

La STB est liée à deux gènes distincts, TSC1 et TSC2 du terme anglo-saxon Tuberous Sclerosis Complex.

TSC1 est situé sur le bras long du chromosome 9 (9q34), TSC2 est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p13).

La génétique inverse a montré que TSC1 code pour une protéine appelée hamartine et TSC2 pour une protéine dénommée tubérine. La génétique inverse consiste en l'identification directe de gènes impliqués dans des maladies héréditaires et dont le rôle de la protéine défectueuse est inconnu (44).

L'hypothèse actuelle est que ces gènes appartiennent à la famille des suppresseurs tumoraux. Ces gènes bien que dominants, nécessitent une inactivation homozygote pour qu'une tumeur se développe (44). Cette hypothèse repose en partie sur l'observation d'une perte d'hétérozygotie dans certaines cellules des lésions de STB (20,56). Elle permettrait de comprendre l'hétérogénéité clinique de l'affection, les lésions ne se développant qu'après altération de la deuxième copie du gène.

La fonction de ces 2 protéines (hamartine et tubérine) semble liée à la régulation de la croissance, de la différenciation et de la migration cellulaire. Leur altération par mutation expliquerait la prolifération anormale de cellules, impliquée dans lésions de STB.

Malgré l'hétérogénéité clinique et génétique, l'unicité de l'affection est réelle car toutes les complications peuvent survenir tant pour l'une ou l'autre forme sauf la polykystose rénale, exclusive de la forme TSC2. Chaque forme représente 50 % de la maladie.

Les formes sporadiques sont fréquentes. Elles représentent deux tiers des atteintes, et sont dues le plus souvent à TSC2 (20,41).

L'existence d'un mosaïcisme gonadique est aujourd'hui reconnue : il est affirmé quand des parents en apparence totalement indemnes, ont au moins deux enfants porteurs de la maladie (38).

2.7 DEPISTAGE ET CONSEIL GENETIQUE

Malgré les progrès réalisés dans la connaissance génétique de la maladie et, en raison des nombreuses mutations, certaines uniques pour une famille ou un individu ; le dépistage n'associe toujours que clinique et imagerie médicale.

L'évaluation à réaliser chez toute personne parente au premier degré d'un sujet atteint de sclérose tubéreuse de Bourneville est la suivante :

- Fond d'Oeil
- Scanner cérébral
- Echographie rénale
- Examen dermatologique

Quand un mosaïcisme gonadique parental est soupçonné, un dépistage anténatal peut être proposé car le risque de donner naissance à un enfant atteint de STB est de 2 à 3 %.

2.8 TRAITEMENTS

Actuellement la prise en charge thérapeutique n'est toujours que symptomatique.

2.8.1 TRAITEMENT DERMATOLOGIQUE

Les lésions dermatologiques ne présentent aucun risque de dégénérescence. Le traitement est donc guidé par la gêne occasionnée.

Les angiofibromes, situés le plus souvent au niveau du visage, posent un problème esthétique pouvant avoir de lourdes répercussions psychologiques. Ils peuvent également saigner ou s'infecter. Situés sur le corps, ils peuvent occasionner une gêne mécanique surtout aux zones de frottement.

L'objectif du traitement est de supprimer ces lésions sans laisser de cicatrices d'autant que les récurrences sont fréquentes.

Le traitement actuel privilégie l'ablation au laser (2). Un traitement d'épreuve sur quelques lésions est réalisé afin de vérifier la bonne tolérance. Les effets secondaires sont l'atrophie cutanée, le développement de cicatrice hypertrophique et le risque d'hypo ou d'hyper pigmentation. Ce traitement a comme avantage d'être rapide, peu douloureux et permet de

traiter des lésions de très petite taille. Deux types de laser existent, le laser à l'argon et le laser au CO₂. Les résultats de ces deux techniques semblent identiques pour les patients à peau claire, par contre pour les sujets à peau foncée il faut préférer le laser au CO₂ (35).

D'autres traitements existent. La cautérisation et l'électrocoagulation exposent à un risque accru d'hypopigmentation et d'atrophie cutanée (2). Les récurrences sont plus fréquentes après dermabrasion (2). La chirurgie traditionnelle est réservée aux lésions les plus volumineuses. La cryochirurgie est abandonnée.

Les tumeurs de Koenen posent à la fois des problèmes esthétiques et mécaniques. Leur traitement consiste en une exérèse chirurgicale avec de bons résultats cosmétiques mais des récurrences fréquentes. Des essais récents de traitement au laser semblent donner des résultats identiques sur le plan cosmétique (10). Les récurrences sont aussi nombreuses mais le traitement est plus court et n'occasionne pas de saignement.

Les autres lésions cutanées de la STB ne nécessitent habituellement pas de traitement.

2.8.2 TRAITEMENT NEUROLOGIQUE

L'épilepsie sera traitée de façon conventionnelle.

Certaines épilepsies sont résistantes aux traitements habituels, le plus souvent lorsque l'atteinte du système nerveux est importante. Dans ces cas particuliers, la neurochirurgie peut être proposée. Il s'agit, soit de chirurgie traditionnelle, soit de méthodes stéréotaxiques, avec des résultats encourageants d'après une étude assez restreinte sur 9 patients (9,81).

La chirurgie est surtout utile dans le traitement des astrocytomes quand ceux-ci deviennent « invasifs » et obstruent les voies d'écoulement du LCR. On réalise l'exérèse de la tumeur et la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale lorsque survient une HTIC.

Les dernières recommandations sur la prise en charge des malades souffrant de STB visent une meilleure surveillance de l'évolution de ces tumeurs et une prise en charge chirurgicale avant le stade d'HTIC. La mise en place de dérivations ventriculo-péritoneales ne concernerait plus que les malades pour qui l'exérèse chirurgicale totale est impossible.

2.8.3 TRAITEMENT RENAL (81)

Plusieurs cas de figure se présentent :

- Angiomyolipomes asymptomatiques : Abstention thérapeutique et surveillance (cf. chapitre 2.5 : Surveillance).
- Angiomyolipomes symptomatiques : (cf. chapitre 2.2.4 : Atteintes rénales)
 - Tumeur > 4 cm :
 - Traitement par embolisation artérielle sélective, énucléation ou néphrectomie partielle.
 - Tumeur < 4 cm :
 - Régression rapide des symptômes : abstention thérapeutique et surveillance.
 - Persistance des symptômes : traitement par embolisation artérielle sélective, énucléation ou néphrectomie partielle.

Le choix de la technique utilisée ne fait pas l'objet de recommandations particulières (81).

La prise en charge de l'insuffisance rénale n'est pas spécifique de la STB.

2.8.4 TRAITEMENT CARDIOVASCULAIRE

Les tumeurs cardiaques sont rarement symptomatiques et régressent le plus souvent avec l'âge.

Dans le cas contraire, le traitement est habituellement médical et permet d'attendre que ces tumeurs régressent spontanément. Il s'agit le plus souvent d'antiarythmiques et de diurétiques.

Le traitement chirurgical est rarement envisagé car en règle générale, l'insuffisance cardiaque consécutive aux tumeurs volumineuses contre-indique l'intervention, et leur pronostic est très sombre.

3 ATTEINTES PULMONAIRES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

3.1 GENERALITES

L'atteinte pulmonaire est représentée par deux entités anatomo-pathologiques non spécifiques de la STB ayant en commun un aspect prolifératif exagéré de cellules normales au sein des lésions :

- la lymphangioliomyomatose (LAM)
- l'hyperplasie pneumocytaire micro-nodulaire multifocale (MMPH)

La LAM est une maladie rare, décrite pour la première fois en 1937 par un allemand (d'où le nom d'hamartome, cf. chapitre 1.1 nosologie). Elle survient de façon isolée chez la femme ou associée à d'autres manifestations de la maladie chez des patients porteurs de STB. La LAM sporadique semble être due à une perte d'hétérozygotie du gène TSC2 (3,17,59,61,75,76,85). Elle est caractérisée par une prolifération anormale de cellules musculaires lisses normales au sein de parenchyme pulmonaire.

Les données concernant la LAM sont issues, pour la plupart, d'études faites sur des LAM sporadiques car il n'existe que très peu d'études concernant les formes pulmonaires de STB. Cela biaise un peu les données en particulier lorsque l'atteinte multiviscérale est significative : circonstances de découverte, évolution et thérapeutiques.

La MMPH, de description plus récente, est une prolifération épithéliale distincte, également hamartomateuse, fréquemment associée à la STB (31,47,53,55,60,62,84). La MMPH est le terme retenu actuellement, rendant compte à la fois de la nature épithéliale de la prolifération cellulaire et de l'aspect macroscopique micro nodulaire et multifocal. Cette lésion avait auparavant été décrite sous les dénominations d'adénome bronchioloalvéolaire atypique et lésions adénomateuses multiples.

3.2 FREQUENCE

La première grande étude en 1958 des formes viscérales de STB portant sur 448 cas relevait 40 atteintes pulmonaires (9 %) (72).

Par la suite différents auteurs estimaient la fréquence de la LAM dans la sclérose tubéreuse entre 1% (27,36,65) et 2,3 % (18).

Une étude récente en Grande Bretagne relève une prévalence de **0,66** % de LAM symptomatiques chez les femmes atteintes de STB (32).

Trois études se sont attachées à rechercher toutes les LAM, incluant les formes asymptomatiques.

Une étude rétrospective, portant sur 78 femmes atteintes de STB parmi lesquelles 20 présentaient des images typiques au scanner thoracique et/ou un diagnostic anatomopathologique de LAM, donne une prévalence de **26** % (22).

Franz et coll. ont réalisé une étude prospective sur 23 femmes atteintes STB et ne présentant aucun symptômes d'atteinte pulmonaire de la maladie. Ces patientes ont bénéficié d'un examen tomodensitométrie thoracique révélant 9 patientes atteintes de LAM soit une prévalence de **39** % (28).

Ce résultat est proche de celui de Moss et coll. qui ont également réalisé une étude prospective sur 38 femmes atteintes de STB, sans signes d'atteinte pulmonaire et chez qui la réalisation d'un scanner thoracique en haute résolution révèle **34** % de LAM (54).

La MMPH semble être fréquemment associée aux lésions de LAM dans la STB (31,53,60,62). L'étude de Franz et coll., réalisée sur 23 cas de STB avec atteinte pulmonaire, relève une association MMPH-LAM dans 43 % des cas (28).

3.3 SEXE

Alors que la prévalence de la STB est identique dans les deux sexes, le fait que l'atteinte pulmonaire ne concerne que les femmes semblait être une certitude depuis très longtemps.

Moss et coll. ont réalisé un travail récent sur la prévalence des lésions de LAM chez les patients atteints de STB (54). Compte tenu des progrès réalisés dans la détection de formes infra cliniques par le scanner thoracique en haute résolution, ils ont inclus 10 hommes. Leur étude ne retrouve aucun élément en faveur d'une LAM pulmonaire chez les hommes.

Cependant, la publication de Aubry et coll. fait état d'un cas d'atteinte pulmonaire chez un homme atteint de STB (4). Ce patient de 39 ans présente à la fois des lésions de MMPH et de

LAM prouvées à la fois par étude histologique et immunohistochimique. A cette occasion, les auteurs dans leur revue de la littérature de langue anglaise ne retrouvent qu'un seul autre cas de LAM chez un homme, décrit par Kang H et coll. (43). Les autres cas décrits précédemment ne sont pas recevables en l'état actuel des connaissances.

La MMPH est retrouvée à la fois chez l'homme et la femme même si elle semble plus fréquente chez la femme (31,47,53,55,60,62,84). Une étude de 14 MMPH révélait 12 femmes et 2 hommes, l'un atteint de STB l'autre non.

3.4 AGE

Peu d'auteurs ont étudié la forme pulmonaire de la STB. Ces études concernent un nombre peu important de cas.

Les données, concernant l'âge de survenue des premiers symptômes de l'atteinte pulmonaire, sont sensiblement identiques : 33 ans pour Castro et coll. (18), 32 ans pour Frantz et coll. (28) et 34 ans pour Rigault et coll. (65).

3.5 PHYSIOPATHOLOGIE

L'atteinte initiale dans la LAM est la prolifération anormale de cellules musculaires lisses dans les différentes parties du parenchyme pulmonaire.

Cette prolifération, au niveau des bronchioles, entraîne une bronchoconstriction avec un effet de valve piégeant l'air. Cela provoque des bronchiectasies avec dilatation aérique, rupture des parois alvéolaires et formation de kystes. La rupture de ces kystes lorsqu'ils sont en position sous-pleurale est responsable des pneumothorax (48).

La prolifération musculaire au niveau des veinules est responsable d'une veinocstriction entraînant des phénomènes locaux d'œdème et de petites hémorragies expliquant l'aspect d'hémosidérose (48).

Les septa inter lobulaires peuvent, de la même façon, être légèrement épaissis, épaississement rarement visible au scanner thoracique même en coupes fines.

Le recul est moindre mais il ne semble pas que la MNPH ait de traduction clinique. Les auteurs sont d'accord sur l'absence de potentiel malin de cette lésion.

3.6 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les circonstances de découverte sont en passe de devenir univoques. La conférence de consensus de juillet 1998 recommande, dans la prise en charge des patients atteints de STB, de réaliser à toutes les femmes de plus de 18 ans un examen tomодensitométrique en haute résolution et de le renouveler régulièrement afin de mettre en évidence les LAM à un stade infra-clinique et d'en prévenir les complications.

Dans la littérature, les données peuvent être grossièrement scindées en deux groupes. Soit le diagnostic de STB est connu ou fortement suspecté (cas familiaux de la maladie), et les signes d'appel pneumologiques (tel une aggravation d'une dyspnée d'effort ou un pneumothorax) font rechercher une LAM. Soit le diagnostic est fortuit, le plus souvent à l'occasion d'un bilan d'évaluation dans le cadre de la découverte d'une tumeur abdominale : angiomyolipome rénal.

3.7 ETUDE CLINIQUE

La symptomatologie clinique respiratoire est d'apparition progressive et relativement tardive dans l'histoire de la maladie, 33 ans en moyenne.

La dyspnée d'effort d'aggravation progressive est la symptomatologie clinique rencontrée le plus fréquemment. Dwyer et coll.(27) faisaient état de 68 %, l'étude plus récente de Castro et coll. (18) relève 57 % de dyspnée dans les formes symptomatiques. Elle est due à l'existence d'un syndrome obstructif de sévérité variable, évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique obstructive avec hypoxémie, développement secondaire d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et d'un cœur pulmonaire chronique (CPC), puis d'une insuffisance ventriculaire droite avec œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, hépatalgie d'effort et reflux hépato-jugulaire à l'examen clinique.

Il s'y associe parfois une toux sèche (27 %) et des hémoptysies de faible abondance secondaires à des hémorragies intra-alvéolaires (27 %) (27).

L'incidence des pneumothorax spontanés est importante : 56 % pour Babcock et coll.(6) , 50 % pour Dwyer et coll. (27) et 44 % des formes symptomatiques pour Castro et coll. (18). Ces pneumothorax peuvent être uni- ou bilatéraux et sont souvent récidivants (6,65).

Quelques rares cas de chylothorax ont été rapportés ainsi que des douleurs thoraciques souvent mal expliquées pouvant correspondre à des épanchements pleuraux de faible abondance spontanément résolutifs.

3.8 IMAGERIE THORACIQUE

3.8.1 RADIOGRAPHIE THORACIQUE

Les images radiologiques ne sont pas spécifiques, et le cliché est le plus souvent normal au stade précoce de la maladie.

Dans la LAM, les altérations touchent l'ensemble des deux champs.

Il s'agit tout d'abord d'une simple augmentation de la trame pulmonaire sous forme d'une réticulation fine ou d'un aspect granité correspondant à une sommation radiologique de nombreux kystes.

Progressivement, cette réticulation s'épaissit, prenant l'allure d'un infiltrat interstitiel avec des micronodules qui augmentent de volume au cours de l'évolution pour donner un aspect réticulonodulaire diffus, généralement prédominant aux bases.

Les kystes ne sont visibles que quand leur taille dépasse 1 cm.

On peut aboutir, quand la maladie est évoluée, à un aspect de poumon en « rayon de miel » avec de multiples clartés microkystiques de quelques millimètres de diamètre cernées par des opacités réticulonodulaires. Il s'y associe une distension thoracique (7,51).

A ces anomalies parenchymateuses s'associent souvent des anomalies pleurales : épanchement, pneumothorax et des zones d'épaississement pleural.

Les clichés thoraciques peuvent également montrer la présence de nodules de taille allant de 3 à 8 mm en nombre variable et de répartition aléatoire correspondant à une MMPH.

3.8.2 TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE EN COUPES FINES

L'étude tomodensitométrique présente plusieurs intérêts. Outre le fait que cet examen est très évocateur de la LAM, il permet le dépistage précoce des lésions pulmonaires (13,36).

Il existe des kystes multiples arrondis, à paroi très fine et de taille variée, de 2 à 30 mm de diamètre. Ils sont distribués de façon homogène dans les deux champs aussi bien dans les territoires centraux que périphériques (50,69).

Il s'y associe des images interstitielles sans épaississement septal ni nodules intraparenchymateux. On peut également observer des adénopathies médiastinales habituellement de petite taille et ou des épanchements pleuraux (7).

Un aspect en verre dépoli a été décrit par Rigault et coll. (65), qu'ils rattachent à une hémorragie intra-alvéolaire confirmée par un lavage broncho-alvéolaire.

Comme la radiographie thoracique, le scanner ne montre pas d'images spécifiques de la MMPH, il s'agit de nodules de petite taille.

Le scanner thoracique rend possible le diagnostic de LAM pour les malades fragiles chez qui la biopsie pulmonaire présente un risque. C'est également un des examens de référence pour le suivi évolutif de la maladie car il existe une excellente corrélation entre l'étendue des lésions et l'altération de la fonction respiratoire (5).

3.9 ETUDE FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

L'atteinte respiratoire est assez stéréotypée : trouble ventilatoire obstructif, altération de la capacité de transfert du monoxyde de carbone, hypoxémie de repos majorée à l'effort et hypocapnie modérée (18,80). Cependant il arrive fréquemment qu'au stade précoce de l'atteinte pulmonaire, l'exploration fonctionnelle respiratoire soit normale.

Le trouble ventilatoire obstructif est d'importance variable. Les tests de broncho-dilatation sont le plus souvent négatifs(65).

Les mesures pléthysmographiques retrouvent une élévation des résistances des voies aériennes, confirmant la nature obstructive de l'atteinte. Le volume résiduel est souvent très augmenté : 165 % de la valeur théorique dans l'étude de Castro et coll. (18), 205 % de la théorique dans l'étude de Sullivan et coll. (77).

Il peut s'y associer un trouble restrictif lié à l'atteinte interstitielle ou une hyper-inflation pulmonaire consécutive au collapsus bronchique : CPT : 107 ± 24 % de la valeur théorique (18), 114 % (77), 89 ± 19 % (5) ; 98 % (40).

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO) est toujours abaissée, parfois très sévèrement, les valeurs varient de 38 % de la théorique (18) à 62 % de la (5,40). Cette diminution est liée à l'importance des destructions kystiques et aux bulles. Le transfert du CO

apparaît comme le paramètre fonctionnel respiratoire le mieux corrélé au degré d'atteinte et permet un dépistage précoce (48).

3.10 ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'examen anatomopathologique affirme le diagnostic de LAM fortement suspecté devant le tableau clinique et tomodensitométrique (ch. 3.8.2). La biopsie par vidéothoroscopie, plutôt qu'à thorax ouvert, est considérée comme nécessaire afin de réaliser des prélèvements de taille satisfaisante (7,69). Les biopsies transbronchiques sont souvent de qualité et de taille insuffisante pour porter le diagnostic, de plus elles augmentent le risque d'hémorragie ou de pneumothorax.

La connaissance de l'aspect macroscopique est surtout due aux études autopsiques plus anciennes.

3.10.1 ASPECT MACROSCOPIQUE

Les poumons sont kystiques, fibreux et brunâtres

La surface pulmonaire apparaît boursoufflée de multiples bulles translucides, de taille variable, mais dans l'ensemble assez peu volumineuses. Au cours de l'évolution, cet aspect assez caractéristique tend à disparaître, les bulles augmentent de volume au sein du parenchyme pulmonaire fragilisé expliquant les complications pleurales de la maladie.

Il peut s'y associer la présence de petits nodules arrondis de couleur claire et de taille inférieure à 8 mm (47,84). Ces nodules semblent répartis au hasard aussi bien au sein du parenchyme pulmonaire qu'en position sous-pleurale.

3.10.2 HISTOLOGIE

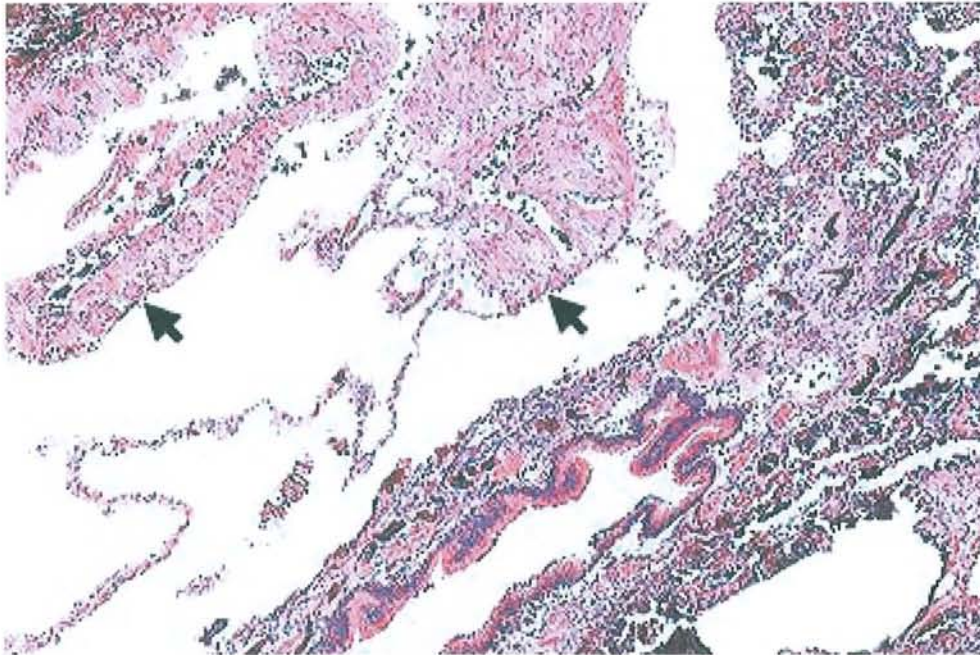
Dans les lésions de LAM, l'aspect histologique associe : (7,52)

- une prolifération du tissu musculaire lisse
- des altérations architecturales
- des lésions vasculaires.

La prolifération musculaire lisse est irrégulièrement distribuée dans le tissu interstitiel, les gaines péribranchiolaires et périvasculaires, ainsi que dans les espaces sous pleuraux. Cette prolifération soulève parfois les parois vasculaires ou bronchiolaires, réalisant des bourgeons polypoïdes qui font protrusion dans les lumières alvéolaires ou vasculaires.

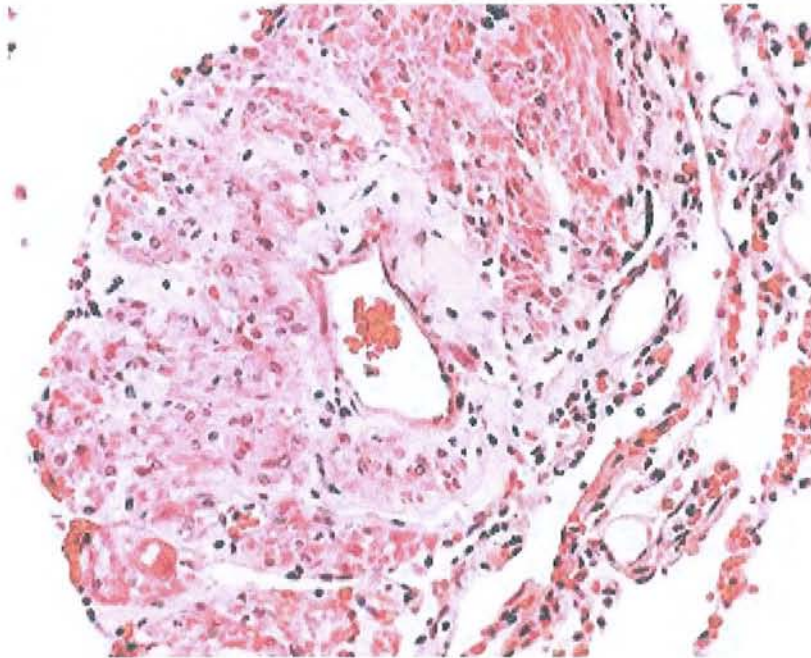
La destruction du parenchyme pulmonaire est fonction du stade évolutif. Il s'agit de cavités kystiques, parfois bordées par un épithélium cylindrique, dont la paroi est constituée de septa alvéolaires, épaissis par les cellules musculaires lisses.

Cavités kystiques avec amas de cellules musculaires lisses (←→).



Des lésions vasculaires polymorphes, atteignant les artères et les veines de tout calibre, entraînent un épaississement de la paroi ainsi que des anomalies des lames élastiques. Lorsqu'elles concernent les artères, ces lésions peuvent entraîner une hypertension artérielle pulmonaire (65).

Amas de cellules musculaires lisses comprimant une veinule



Des atteintes identiques sont retrouvées au niveau de la plèvre et des ganglions.

Les lésions nodulaires de la MMPH correspondent à une prolifération de cellules épithéliales, éparpillées au sein du parenchyme sain. L'architecture est variable, le plus souvent d'allure glandulaire. Le mur alvéolaire est épaissi contenant des fibres élastiques d'allure normale. Les alvéoles sont parfois collapsées formant des zones denses. Les nodules sont bordés de cellules cuboïdes (47). Des cellules témoignant d'une inflammation chronique sont présentes dans les espaces interstitiels. On ne retrouve aucune cellule musculaire lisse au sein de cette prolifération (84).

3.10.3 DONNEES ULTRA STRUCTURALES (16)

La microscopie électronique n'est pas indispensable au diagnostic de LAM mais elle permet une étude précise des lésions et affirme le caractère atypique de la prolifération musculaire lisse.

Les cellules musculaires lisses sont le plus souvent fusiformes, à cytoplasme éosinophile. Le cytoplasme présente des myofilaments focalement densifiés parallèles à l'axe de la cellule, des vésicules de micro pinocytose, ainsi que des plaques denses aux électrons correspondant aux sites d'attachement de ces myofilaments sous la membrane plasmique. De nombreuses mitochondries sont visibles en périphérie du noyau, accompagnées d'un réticulum

endoplasmique granuleux et abondant. Les cellules contiennent de nombreuses particules de glycogène. Le noyau est ovalaire et indenté, muni d'un volumineux nucléole.

Dans le cas de lésions nodulaires de la MMPH, l'étude ultrastructurale confirme la nature épithéliale de la prolifération cellulaire. Les cellules sont cuboïdes, à noyau ovoïde avec une chromatine d'aspect normale. La plupart sont des pneumocytes de type II avec une structure cytoplasmique lamellaire. On peut trouver également quelques macrophages dans le tissu interstitiel et dans les espaces aériques (31,47,53,55,60,62,84).

3.11 ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Typage immunohistochimique des lésions de LAM et de MMPH (53)

| Marqueurs immunologiques | Pneumocytes normaux | Cellules des lésions de MMPH | Cellules musculaires des lésions de LAM |
|--------------------------|---------------------|------------------------------|---|
| Kératine | + | + | - |
| EMA | + | + | - |
| SAP | + | + | - |
| CEA | + | + | - |
| Desmine | - | - | + |
| Actine | - | - | + |
| Vimentine | - | - | p+ |
| HMB45 | - | - | p+ |
| PCNA | + | + | p+ |
| p53 | - | - | - |
| EgR | - | - | p+ |
| PgR | - | - | p+ |
| Tubérine | - | - | + |

EMA : epithelial membrane antigen ; SAP : surfactant apoprotein

La keratine, l'EMA et le SAP sont des marqueurs de cellules épithéliales

CEA : carcinoembryonic antigen

L'actine, la desmine et la vimentine sont des marqueurs des cellules musculaires lisses

PCNA : proliferating cell nuclear antigen est un marqueur de la prolifération cellulaire

p53 est un marqueur de malignité cellulaire

EgR : estrogen receptor ; PgR : progesterone receptor

La réactivité a été évaluée comme : positive (+), partiellement positive (p+), négative (-).

Les différentes études immunohistochimiques (31,45,47,55,60,62,84) rendent toutes compte de résultats sensiblement identiques, ceux de Maruyama et coll. (53) sont les plus complets.

Le typage cellulaire différent entre les cellules de la LAM et celles de la MMPH confirment qu'il s'agit bien là de deux processus hamartomateux différents. La positivité de l'immunomarquage au PCNA, seul élément commun aux deux lignées, révèle que ces cellules ont une forte activité proliférante (45).

Les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) ne sont pas constamment présents dans la LAM et sont absents dans la MMPH. Cela suggère que leur rôle n'est pas important dans la prolifération cellulaire des cellules musculaires lisses et des cellules épithéliales.

L'étude immunohistochimique des cellules de la MMPH confirme qu'il s'agit d'une prolifération de nature épithéliale de type pneumocyte II (31,53,55,60,62). L'absence de marquage pour la protéine p53 est un élément supplémentaire en faveur de la bénignité de ces lésions (47).

Les cellules proliférantes au cours de la LAM partagent avec les autres cellules musculaires lisses leur réactivité avec la desmine, la vimentine et l'actine, mais s'en différencient par un marquage quasi spécifique avec l'anticorps monoclonal HMB45. L'HMB45 est un marqueur des cellules de la lignée mélanocytaire, il réagit avec la protéine gp-100 dont la fonction est actuellement inconnue.

En microscopie électronique, l'immunoréactivité de la protéine gp-100 dans des cellules de LAM est confinée au niveau de petits granules denses avec une fine structure lamellaire ressemblant à des mélanosomes immatures (45,78). La gp-100 est une des cibles potentielles de l'immunothérapie du mélanome malin mais actuellement l'application au traitement de la LAM est purement hypothétique.

3.12 EVOLUTION

Les patients développent une insuffisance respiratoire chronique avec HTAP et insuffisance ventriculaire droite. Le décès survient en moyenne 10 ans après le premier symptôme (6,18,27,65).

On observe dans certains cas des phases d'exacerbation de la maladie, aggravation de la dyspnée et du syndrome obstructif, en relation avec les épisodes de la vie génitale et en particulier lors de grossesses(16,33,40,45,77,80).

Quant à la MMPH, on n'y associe actuellement aucune morbi-mortalité (55).

3.13 SURVEILLANCE

Aucun examen complémentaire ou signe clinique ne peut rendre compte de tous les aspects de cette atteinte.

En pratique la surveillance de ces patients fait appel à l'évaluation clinique, aux explorations fonctionnelles respiratoires et à la tomodensitométrie thoracique.

Cliniquement, la dyspnée d'effort est assez bien corrélée avec la gravité de l'atteintes. La recherche d'une hypoxémie à l'effort ainsi qu'une comparaison des performances personnelles est utile. On peut réaliser simplement un test de marche de 6 minutes en mesurant la saturation transcutanée en oxygène, la fréquence cardiaque et la distance parcourue (77).

La spirométrie permet de suivre l'évolution du syndrome obstructif quand il est présent. La diminution du rapport VEMS/CV et l'augmentation de la capacité pulmonaire totale sont des facteurs pronostiques défavorables (50,77,79).

La capacité de transfert du CO, est un paramètre intéressant à suivre à la phase précoce de la maladie car il reflète bien l'importance de la destruction alvéolaire (48). La gravité de l'insuffisance respiratoire (CV<1,7 l ou apnée impossible) peut rendre cette mesure irréalisable.

Compte tenu de profils évolutifs très variables, la fréquence d'évaluation de chaque patient est à adapter au cas particulier.

3.14 TRAITEMENT

3.14.1 TRAITEMENT BRONCHO-DILATATEUR

Le syndrome obstructif observé dans la LAM semble plus être dû à une obstruction de la lumière des bronches par la prolifération musculaire que par un effet de bronchoconstriction par contraction des cellules musculaires lisses (48). Cela explique en partie l'inefficacité des broncho-dilatateurs.

Peu d'auteurs se sont intéressés à cette question.

Johnson et coll. dans deux études rétrospectives en Grande Bretagne a étudié leurs effets. La première relevait 50 % des patients avec une amélioration de 10 % de leur VEMS (37), dans la seconde (40) 8 patients sur les 22 traités par broncho-dilatateurs voyaient leur VEMS amélioré de 165 ml en moyenne (la réversibilité du syndrome obstructif sous broncho-dilatateur est définie par une augmentation du VEMS de 10 % de la valeur théorique ou de 200 ml).

Cependant compte tenu de la facilité d'évaluation individuelle de ce type de traitement, il semble nécessaire de tester les différents broncho-dilatateurs quand il existe un syndrome obstructif.

3.14.2 TRAITEMENT HORMONAL

Depuis longtemps, différents auteurs se sont intéressés au rôle des hormones oestro-progestatives dans la pathogénie de la LAM, et à leurs conséquences thérapeutiques.

Cela repose sur différentes constatations et sur des analogies plus que sur une connaissance réelle du rôle de ces hormones dans la LAM (26,39) :

- Atteinte exclusive de la femme.
- Evolution en période d'activité génitale : exacerbation de la maladie durant les grossesses et ralentissement de l'évolution à la ménopause.
- Existence inconstante de récepteurs aux œstrogènes et aux progestatifs dans le tissu pulmonaire de la LAM (33,39,48,49,53,77) sans qu'il ait été retenu d'influence de la présence de ces récepteurs sur la sensibilité au traitement hormonal (77).
- Action myorelaxante des progestatifs sur les cellules musculaires des voies aériennes supérieures observée lors du traitement par progestatif de l'asthme prémenstruel (39).
- Action inhibitrice des progestatifs sur la prolifération de cellules musculaires de LAM en culture (39).
- Prolifération anormale in vitro des cellules musculaires de LAM sous l'effet des œstrogènes (39).

Ainsi, les différentes tentatives thérapeutiques visent à diminuer le taux d'œstrogènes circulants (ovariectomie, agonistes de la LH-RH, progestatifs) ou à empêcher leur action périphérique (Tamoxifène*).

Aucune étude à ce jour ne permet de confirmer ces hypothèses car il s'agit d'études rétrospectives. Les patientes traitées présentent des degrés très variables de la maladie, les traitements sont différents et les moyens mis en œuvre pour l'évaluation de l'efficacité également.

Castro et coll. (18) rendent compte du suivi de 9 patientes atteintes de STB avec atteinte pulmonaire de type LAM (cf. Tableau ci-dessous). Cinq patientes ont reçu un traitement hormonal sur une moyenne de 2 ans. Parmi ces 5 patientes, 3 se sont stabilisées ou améliorées cliniquement. Quatre patientes de la série ont eu une évolution péjorative (aggravation de l'insuffisance respiratoire ou décès), 2 avaient reçu un traitement hormonal.

| | Patientes ayant reçues un traitement hormonal :5 | Patientes n'ayant pas reçues de traitement hormonal : 4 |
|--------------------------------------|---|---|
| Evolution favorable ou stabilité : 5 | 3 2 médroxyprogestérone et 1 ovariectomie bilaterale | 2 |
| Evolution défavorable : 4 | 2 1 médroxyprogestérone et 1 association médroxyprogestérone-Tamoxifène* | 2 |

Dans l'étude de Urban et coll. concernant 69 cas de LAM sporadiques, 57 patientes ont reçu un traitement hormonal (53 traitements médicamenteux par progestatif ou association Tamoxifène*-progestatif et 4 ovariectomies). Seules 4 patientes ont été améliorées par ces traitements, l'amélioration étant définie par une augmentation du VEMS de plus de 15 %. Le bénéfice est dû dans 2 cas à l'association Tamoxifène*-progestatif, dans 1 cas au traitement progestatif seul et dans le dernier cas à l'ovariectomie (80).

Quelques publications concernent des essais isolés de traitement hormonal dans des LAM sporadiques (8,25,26,46) ou des atteintes pulmonaires de STB (33,49,82). La grande diversité des essais rend assez bien compte de l'absence de consensus à ce niveau, aucun traitement n'ayant à ce jour fait ces preuves.

Actuellement, les recommandations pour le traitement hormonal des lésions de LAM sont les suivantes.

- Le traitement hormonal de première intention semble être la medroxyprogestérone dont l'efficacité bien que contestée semble supérieure à celle des autres traitements (39). Ce traitement devrait être introduit le plus tôt possible du fait de son action inhibitrice sur la prolifération des cellules musculaires de LAM.
- Le Tamoxifène* peut être utilisé en association avec un progestatif.
- Les agonistes de la LH-RH n'ont fait aucune preuve de leur efficacité et n'ont été que très peu étudiés, ils représentent une alternative à l'ovariectomie.
- L'ovariectomie est considérée comme inutilement mutilante.
- Tout traitement contraceptif oestroprogestatif est contre-indiqué.

Ces recommandations concernent les LAM sporadiques. En l'absence de traitement efficace, cela peut guider des tentatives thérapeutiques chez des patientes porteuses de manifestations pulmonaires de la STB.

3.14.3 TRAITEMENT DES PNEUMOTHORAX

L'incidence des pneumothorax dans les formes pulmonaires de STB est supérieure à 50 % (chapitre 3.7 étude clinique).

Le traitement a pour objectif de réduire le risque de récurrence, et peut imposer une symphyse pleurale. Il faut éviter les symphyses pleurales par talcage ou chimiques au profit de pleurectomie pariétale partielle par vidéo-chirurgie. Une étude récente montre que les complications lors de greffe pulmonaire dues à des adhérences pleurales sont fréquentes (52 %). Il s'agit le plus souvent d'hémorragies per opératoires ou de pneumothorax sur le poumon natif (14).

Dans le cadre du traitement préventif, il convient de mettre en garde ces patients contre le risque encouru à l'occasion de voyage en avion (77).

3.14.4 PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE (19)

La prise en charge de l'insuffisance respiratoire ne présente aucune spécificité par rapport à d'autres formes de pneumopathie infiltrante diffuse chronique.

Elle associe :

- une oxygénothérapie de longue durée
- la rééducation respiratoire associant une respiration à lèvres pincées et une ventilation abdomino-diaphragmatique
- la pratique régulière d'exercices, de durée et d'intensité variable selon la sévérité de la maladie (cf. chapitre 4.7.3 : Prise en charge de l'insuffisance respiratoire et réentraînement à l'effort)
- la prise en charge nutritionnelle car la dénutrition est fréquente au cours de l'insuffisance respiratoire
- un support psycho-social car le handicap respiratoire conduit à une perte d'activité professionnelle et sociale à l'origine d'un isolement, vecteur de troubles anxio-dépressifs.

3.14.5 LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Comme dans d'autres cas d'insuffisance respiratoire chronique, la transplantation pulmonaire peut être proposée aux malades jeunes dont l'évolution fait craindre un décès dans les deux années à venir, pour qui il n'existe pas d'alternative thérapeutique efficace et qui souffrent d'une limitation fonctionnelle sévère.

3.14.5.1 Indications

La LAM fait partie des indications de la transplantation pulmonaire. Par extension, quelques transplantations pulmonaires ont été réalisées chez des patientes atteintes de forme pulmonaire de STB.

Seule deux études concernent la transplantation pulmonaire pour LAM. Cela recouvre un très petit nombre de patientes, leurs résultats sont assez différents et difficiles à comparer.

Boehler et coll. ont réalisé une étude rétrospective sur 34 patientes greffées pour des lésions de LAM (3 STB et 31 LAM sporadiques) (14). Ces 3 cas de transplantation pour forme pulmonaire de STB sont les seuls de la littérature à notre connaissance. Boehler et coll. ont évalué la fonction respiratoire de toutes les patientes de façon identique, qu'il s'agisse de LAM sporadiques ou de STB. Ils retiennent comme indication de transplantation un VEMS compris entre 25 et 30 % de la théorique.

Le GERM“O”P a réalisé une étude portant sur 69 patientes atteintes de LAM en excluant systématiquement les patientes porteuses de STB (80). Parmi elles, 13 patientes ont eu une transplantation pulmonaire.

Caractéristiques des patientes ayant bénéficié une transplantation pulmonaire pour LAM (d'après les résultats de Boehler et coll.)

| | |
|---|---------|
| Age lors de la transplantation | 40 ± 9 |
| Intervalle entre le premier symptôme et la transplantation (années) | 11 ± 6 |
| E.F.R. à l'inscription sur liste d'attente de greffe | |
| VEMS en % de th | 24 ± 12 |
| VEMS/CV en % | 38 ± 12 |
| TLCO/VA % de th | 26 ± 13 |
| PaO ₂ mm Hg | 56 ± 11 |

Les critères de sélection pour les patientes porteuses de lésions de LAM, qu'il s'agisse de LAM sporadiques ou de STB, sont proches de ceux des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Critères de sélection pour la transplantation des BPCO (19) :

- VEMS < 25 % théorique après bronchodilatation
- Hypoxémie, hypercapnie ou HTAP
- Altération rapide de la fonction pulmonaire ou exacerbations fréquentes.

3.14.5.2 Contre-indications

Les contre-indications générales à la greffe pulmonaire sont multiples.

Contre-indications absolues :

- Dysfonction viscérale extra-pulmonaire
- Etat instable
- Cancer évolutif ou récemment guéri
- Infection évolutive extra-pulmonaire (HIV, Hépatite B ou C)
- Maladie psychiatrique grave, non compliance au traitement, toxicomanie ou alcoolisme
- Tabagisme actif ou sevrage < 6 mois
- Malnutrition sévère ou obésité
- Impotence fonctionnelle avec mauvais pronostic potentiel de réhabilitation

Contre-indications relatives :

- Affections médicales chroniques mal contrôlées
- Corticothérapie orale > 20 mg/j de prednisone
- Ventilation mécanique (exceptée ventilation non invasive)
- Pachypleurite, symphyse pleurale (antécédents de chirurgie thoracique ou infection)

Dans le contexte de STB ces contre-indications donnent lieu à de nombreuses discussions du fait de l'aspect polyviscéral de l'atteinte et de sa pathogénie proliférative.

L'atteinte du système nerveux central est source de multiples complications :

- Le retard mental et les troubles du comportement contre-indiquent la transplantation.
- L'existence d'astrocytomes pose le problème de leur caractère évolutif.
- L'existence d'une valve de dérivation ventriculo-cardiaque peut être un facteur d'infection. Il semble difficile de réaliser l'ablation pré-greffe de ce type de valve car il se crée rapidement un état de ventriculo-dépendance vis à vis du shunt exposant au risque d'HTIC.
- La prise de traitement anti-épileptique pose de nombreux problèmes d'interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs.

L'évolutivité des angiomyolipomes viscéraux est faible à l'âge adulte. Une parfaite stabilité des lésions doit être observée car des cas d'hémorragies rétro péritonéales et des transformations carcinomateuses ont été décrites (14). L'existence dans certain cas d'une insuffisance rénale peut également être un obstacle. Dans la série de Boelher et coll., 20 patientes présentaient

des angiomyolipomes rénaux. Leur recul est faible mais aucune complication rénale n'a été observée.

Les antécédents de chirurgie thoracique ou de pleurodèse, comme c'est souvent le cas dans les formes pulmonaires de STB (pour pneumothorax ou biopsie pulmonaire), rendent l'acte chirurgical plus difficile et exposent à un risque hémorragique accru, en particulier en cas d'utilisation d'une circulation extra-corporelle (CEC).

3.14.5.3 Prise en charge préopératoire

La sélection des patients impose donc un bilan complet clinique et para clinique, physique et psychologique, qui confirme la sévérité de la maladie et élimine une contre-indication absolue.

A l'issue de ce bilan, l'équipe retient l'indication de transplantation et précise le type.

La transplantation monopulmonaire est la technique la plus utilisée toute transplantation confondues (19) et également dans le cas de LAM, 80 % des greffes pour LAM (14). Elle a l'avantage d'être plus facile techniquement, ne nécessite pas de CEC et peut être proposée chez les patients ayant déjà subi une thoracotomie.

Durant la période préopératoire, un suivi régulier est réalisé par l'équipe de transplantation afin d'apprécier l'évolution de la maladie.

Un programme de réhabilitation est proposé au patient afin de le rendre plus autonome, d'améliorer la tolérance et la dyspnée à l'effort ainsi que la qualité de vie de la patiente. Ce programme de réhabilitation est superposable aux mesures décrites pour la prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique (cf. chapitre 3.14.4).

3.14.5.4 Evolution après transplantation

En terme de survie les résultats de Boehler et coll. (14), 69 % de survie à un an et 58 % de survie à deux ans, sont comparables aux statistiques du registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire qui sont de 72 % de survie à un an et 57 % à deux ans. Les résultats relevés par le GERM^{CO}P sont de 61 % de survie à un an (80).

Sur les 34 patientes greffées de la série de Boehler et coll., 5 décéderont rapidement, 3 de rejet aigu, 1 d'hémorragie et 1 d'infection. Les décès plus tardifs, au nombre de 11, sont dus à 2 rejets chroniques avec bronchiolite oblitérante, 8 infections dont 4 après augmentation de

l'immunosuppression pour bronchiolite oblitérante et 1 métastase pulmonaire transmise par le donneur.

Le bénéfice de la transplantation pulmonaire en terme de survie est difficile à affirmer en l'absence d'essai randomisé surtout pour la STB ; cependant elle améliore la qualité de vie.

On observe une amélioration de la fonction pulmonaire. L'amélioration du VEMS est franche, pour une moyenne de 24 ± 12 % avant la greffe, les résultats sont de 48 ± 16 % à 6 mois et 49 ± 19 % à 1 an, les résultats étant légèrement meilleurs pour les transplantations bipulmonaires (14).

La PaO₂ se normalise rapidement, ainsi que la capnie.

3.14.5.5 Complications de la transplantation

Les complications non spécifiques des lésions de LAM

- Dysfonction précoce du greffon :

Il s'agit d'un œdème habituellement modéré et transitoire du greffon lié aux lésions d'ischémie-reperfusion pouvant aboutir dans 15 % des cas à un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

- Rejet aigu :

La majorité des patients présente au moins un épisode de rejet aigu survenant en général dans les 100 premiers jours. Les manifestations cliniques sont inconstantes et non spécifiques : toux, fièvre, dyspnée, hypoxémie, hyperleucocytose ou chute du VEMS de plus de 10 %. Le dépistage du rejet aigu fait appel à des biopsies transbronchiques systématiques et à la surveillance quotidienne du VEMS.

- Le rejet chronique :

C'est la principale complication évolutive de la transplantation pulmonaire. Cela se traduit histologiquement par une bronchiolite oblitérante, c'est à dire un processus fibroprolifératif atteignant les petites voies aériennes et conduisant à une fibrose sous muqueuse avec une oblitération de la lumière bronchique.

La faible sensibilité des examens histologiques pour le diagnostic de bronchiolite oblitérante a conduit à proposer le concept du syndrome de bronchiolite oblitérante dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif par les EFR.

Le syndrome de bronchiolite oblitérante est défini par une valeur du VEMS inférieur à 80 % de la meilleure valeur obtenue après transplantation en l'absence d'autre cause de chute du VEMS. Le syndrome de bronchiolite oblitérante est rare dans les 6 premiers mois mais il est observé chez plus de 60 % des patients qui survivent plus de 5 ans (19).

Le traitement repose sur une augmentation de l'immunosuppression mais aucun traitement n'a fait la démonstration d'une efficacité remarquable. Habituellement les traitements ralentissent la dégradation fonctionnelle mais stoppent rarement le processus, le taux de mortalité étant de 40 % dans les deux ans suivant le diagnostic. L'indication de retransplantation est rarement retenue, le pronostic étant très péjoratif.

- Complications bronchiques :

Elles sont observées dans moins de 15 % des cas, il peut s'agir d'une déhiscence ou d'une sténose de l'anastomose bronchique.

- Infections :

Le taux d'infection est supérieur après transplantation pulmonaire à celui des autres types de transplantation, probablement du fait de l'exposition permanente du greffon à l'environnement extérieur.

- Les autres complications :

Après transplantation, l'incidence des cancers est augmentée, en particulier celle des lymphomes et des cancers cutanés. Les syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (SLPT) sont habituellement de type B, liés à l'infection à EBV. Après transplantation, la prévalence des SLPT est de 6 % et le risque est plus important chez les patients EBV-avant la transplantation.

- Les complications liées au traitement par ciclosporine :

Le traitement par ciclosporine a de nombreux effets secondaires, dont l'HTA et l'insuffisance rénale chronique.

Une insuffisance rénale se développe chez 100 % des patients après 4 ans de traitement.

La détérioration de la fonction rénale serait due en partie à une action vasoconstrictrice locale entraînant une hypoxie du parenchyme rénal. Cette néphrotoxicité survient pour des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

L'HTA est due à une expansion volémique et à la vasoconstriction rénale. Elle survient chez 2/3 des patients ayant subi une transplantation pulmonaire. Le traitement de choix est les inhibiteurs calciques associés si nécessaire aux β bloquants.

- Complications observées après transplantation pour LAM (complications du premier mois exclues) (14).
 - Rejet aigu : 96 %, 1,3 épisodes par patiente
 - Pneumopathie infectieuse : 62 %
 - Bronchiolite oblitérante : 33 %
 - Pneumothorax sur le poumon natif : 17 %

Les complications spécifiques des lésions de LAM

Dans le cas de la STB le risque lié au traitement par ciclosporine s'ajoute au risque d'HTA et d'insuffisance rénale de l'affection. La présence de kystes corticaux induit une insuffisance rénale dans 40 % des cas et une HTA se développe fréquemment chez les malades porteurs d'angiomyolipomes (cf. ch. 2.2.4 atteintes rénales).

La LAM pose un problème assez spécifique de récurrence de la maladie sur le poumon greffé ne survenant que sur des poumons de donneur masculin (12,14,57,58). On observe une dégradation de la fonction respiratoire avec altération du VEMS comme dans le syndrome de bronchiolite oblitérante. Mais contrairement au syndrome de bronchiolite oblitérante, l'apport des biopsies pulmonaires est primordial pour affirmer le diagnostic.

La fréquence de ces récurrences semble être assez faible, 1 cas sur 18 patientes greffées non décédées (14). Aucun cas n'a été décrit chez des patientes atteintes de STB, mais il n'y a que 3 cas publiés.

Ces cas de récurrences posent plusieurs questions sur la place de la transplantation pulmonaire dans la LAM, le type de transplantation, et la poursuite post-greffe d'un traitement hormonal. Ne retenir que des greffons de donneurs féminins réduirait trop la possibilité de greffe en regard d'une complication peu fréquente.

4 CAS CLINIQUE

4.1 HISTOIRE CLINIQUE

Femme née en 1960.

Lors d'une consultation en 1967 à l'hôpital d'enfants pour une paralysie du jambier antérieur gauche, diagnostic d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, devant des anomalies cutanées prédominant au visage et des syncopes. (Le lien entre paralysie du jambier antérieur et STB ne semble pas évident)

Une sœur atteinte également de STB, présentant un handicap mental important et une épilepsie.

Au niveau cutané

Angiofibromes au niveau du visage ayant nécessité un traitement chirurgical.

Présence de quelques tumeurs de Koenen, avec développement en 07/2001 d'une onychopathie ayant nécessité un geste chirurgical.

Développement de kystes sébacés au niveau abdominal et dorsal.

Au niveau cérébral

Quotient intellectuel normal, la patiente exerce la profession de secrétaire.

Pas d'épilepsie

Survenue en janvier 1992 d'une HTIC liée au développement d'un astrocytome de grade I au niveau du trou de Monroe.

Mise en place en janvier 1992 d'une dérivation ventriculo-cardiaque.

Exérèse chirurgicale totale de l'astrocytome en février 1992.

Au niveau abdominal

Présence de multiples nodules hyperéchogènes hépatiques et rénaux découverts en 1984 (angiomyolipomes probables).

Au niveau oculaire

Présence d'une petite lésion rétinienne gauche, para-papillaire sans altération de la vision.

Au niveau osseux

Anomalies au niveau des deux tibias, ayant nécessité à l'adolescence 2 greffes osseuses.
Aspect de « sclerotic bone » à la scintigraphie osseuse en 1990

Au niveau cardiovasculaire

Absence d'argument en faveur d'une localisation cardiaque.

4.2 ATTEINTE PULMONAIRE

4.2.1 HISTOIRE DE LA MALADIE

L'atteinte pulmonaire se manifeste en 1983, la patiente a 23 ans, sous forme de pneumothorax récidivants bilatéraux. Cela conduit à une pleurectomie gauche en 1983 puis droite en 1985. Lors de la seconde intervention en 1985, des biopsies pulmonaires sont réalisées, elles concluent à l'existence d'une fibrose non spécifique.

Devant l'apparition d'une dyspnée d'aggravation rapide, dans ce contexte de fibrose non spécifique et de STB, la patiente est adressée à un pneumologue par son médecin traitant en août 1991.

Il existe à ce moment là un syndrome obstructif franc associé à un syndrome restrictif peu important, la gazométrie artérielle montre une hypoxémie modérée avec hypocapnie (annexe1). La radiographie du thorax montre un syndrome interstitiel bilatéral. Le scanner thoracique est en faveur d'une lymphangiomyomatose, il existe également un pneumothorax partiel interlobaire droit et un pneumothorax suspendu à gauche (cf. chapitre 4.3 imagerie thoracique).

L'évolution est marquée par une aggravation rapide du syndrome obstructif conduisant à la mise en route d'un traitement broncho-dilatateur.

Lors d'une nouvelle poussée d'aggravation, l'introduction d'une corticothérapie provoque la majoration du pneumothorax suspendu gauche. En février 1993 la patiente subit une nouvelle intervention chirurgicale afin d'obtenir le recollement complet du poumon gauche. Lors de cette intervention des biopsies sont réalisées qui permettent d'affirmer le diagnostic de LAM.

Deux tentatives de traitement hormonal ont été faites sans amélioration (cf. chapitre 4.7.2).

L'altération de la fonction respiratoire se poursuit avec une insuffisance respiratoire imposant une oxygénothérapie de longue durée (OLD) à partir de février 1994.

L'année 1994 sera marquée par une aggravation du syndrome obstructif, un amaigrissement de plus de 5 kg et des épisodes répétés de surinfections bronchiques. Devant cette aggravation rapide et l'échec des différentes tentatives thérapeutiques, le dossier de la patiente est présenté au collège des greffes pulmonaires afin d'envisager la possibilité d'une transplantation mono-pulmonaire.

4.2.2 EXAMEN CLINIQUE

Lors de la première consultation dans le service des maladies respiratoire en février 1995, réalisée dans le cadre d'un bilan respiratoire en vue d'une éventuelle transplantation pulmonaire :

- La patiente est âgée de 35 ans
- L'état général est médiocre, 41 Kg pour 1.64m.
- La dyspnée est de stade IV sans syndrome bronchitique
- L'auscultation retrouve un murmure vésiculaire lointain, avec un frottement pleural bilatéral
- La TA est à 11/8, l'auscultation cardiaque est normale.
- Il existe une discrète hépatomégalie (angiomyolipomes hépatiques)
- L'examen neurologique est normal en dehors d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs (en rapport avec la paralysie du jambier antérieur)

4.3 IMAGERIE THORACIQUE

Une évaluation complète est réalisée en février 1995

4.3.1 LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE

Le cliché confirme la distension thoracique avec un aplatissement des coupoles. Il existe un syndrome interstitiel bilatéral et un pneumothorax apical droit.

4.3.2 LE SCANNER THORACIQUE

L'examen est réalisé en coupes fines et épaisses.

Fenêtre parenchymateuse : de haut en bas, le parenchyme pulmonaire est parsemé par de petites images kystiques bilatérales prédominant au niveau des deux tiers supérieurs du thorax. Il existe des formations bulleuses bilatérales dans la moitié supérieure du thorax correspondant à des lésions de destruction alvéolaire. Pneumothorax enkysté scissural droit. Nodule parenchymateux de la pyramide basale droite.

Fenêtre médiastinale : discret épanchement pleural gauche. Absence d'adénomégalie médiastinale. Petite opacité tissulaire dans la loge thymique.

Au total : Imagerie compatible avec le diagnostic de localisation pulmonaire de STB.

Coupe du scanner thoracique pré-greffe de la patiente



4.3.3 LA SCINTIGRAPHIE DE VENTILATION-PERFUSION

L'examen montre un défaut de perfusion avec un ralentissement de la vitesse prédominant à droite et un défaut d'épuration du traceur de façon bilatérale prédominant également à droite (perfusion : 43 % à droite et 57 % à gauche ; épuration du traceur : 44 % à droite, 56 % à gauche).

4.4 ETUDE FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE (annexe 1)

Lors du bilan initial, réalisé en février 91 en raison de la survenue d'une dyspnée, il existe un syndrome obstructif modéré avec une hypocapnie sans hypoxémie.

On observe une dégradation très rapide de la fonction respiratoire. En janvier 93 le syndrome obstructif est sévère, avec un retentissement sur l'hématose.

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) apparaît rapidement, imposant une OLD dès février 94. Malgré l'oxygénothérapie, une HTAP va se développer rapidement.

L'évolution de l'IRC se poursuit avec en juillet 97, une hypercapnie, signe d'hypoventilation alvéolaire.

4.5 ANATOMOPATHOLOGIE

Outre les deux biopsies réalisées en 1983 et 1993, une étude anatomo-pathologique complète a été réalisée le 10 mai 1998 sur le poumon droit de la patiente, après la greffe mono-pulmonaire droite. Elle confirme le diagnostic de LAM.

On note la présence d'un adénome bronchioloalvéolaire rapporté à une lésion unique de MMPH.

4.5.1 EXAMEN MACROSCOPIQUE :

Il a été fourni pour l'examen une pièce de pneumectomie droite comportant deux volumineuses bulles du sommet. Ces dernières se développent au sein d'un parenchyme pulmonaire siège de remaniements macroscopiques intéressant l'ensemble de l'organe, se présentant sous l'aspect d'une densification diffuse du parenchyme qui est assez ferme à la coupe, rougeâtre, focalement microkystique. Par ailleurs, il a été observé au sein du lobe inférieur en situation sous pleurale un petit nodule d'environ 5 mm de diamètre, d'aspect gris rosé à la coupe.

4.5.2 HISTOLOGIE : PR VIGNAUD

Prélèvements pulmonaires :

Les très nombreux prélèvements effectués au niveau de cette pièce apportent des informations histologiques en tous points superposables. Le parenchyme pulmonaire est profondément remanié par une prolifération de cellules fusiformes de type cellule musculaire lisse, disposées en faisceaux courts développés dans les septa alvéolaires, les septa interlobulaires et au niveau des axes bronchovasculaires.

La prolifération est à l'origine d'une désorganisation complète de l'architecture normale du poumon qui se présente le plus souvent sous forme de formations microkystiques entre lesquelles persiste de place en place un faible pourcentage d'alvéoles à parois non remaniées. La participation inflammatoire mononucléée, essentiellement de nature lymphocytaire prédomine autour des axes bronchovasculaires. Elle est retrouvée de façon plurifocale et est à attribuer vraisemblablement à des phénomènes de surinfection. Quelques dépôts d'hémosidérine et des sidérophages peuvent être retrouvés sur certaines coupes.

Nodule lobaire inférieur droit :

Cette formation mesurant environ 5 mm de diamètre, assez délimitée est formée de cavités pseudo glandulaires bordées par un revêtement pneumocytaire étayé par des cellules assez volumineuses, à cytoplasmes abondant, cuboïde, à noyaux arrondis, siège d'une anisocaryose modérée, sans lésions dysplasique authentique. Ces formations pseudo glandulaires sont séparées par un grêle stroma collagène comportant quelques éléments inflammatoires mononucléés.

Adénopathies :

Les adénopathies prélevées au contact de l'arbre bronchique ne sont pas intéressées par le processus pathologique.

Conclusion :

LAM pulmonaire développée dans le cadre d'une STB. Association à un petit adénome bronchioloalvéolaire dans le lobe inférieur.

4.5.3 DONNEES ULTRASTRUCTURALES

Le prélèvement montre des formations alvéolaires relativement étroites bordées par un épithélium souvent altéré avec localement une hypertrophie des pneumocytes granuleux qui bombent dans la lumière. Les septas interalvéolaires sont parfois étroits, parfois occupés par des plages de fibrose, quelques cellules musculaires lisses et des éléments inflammatoires à dominante plasmocytaire. Les macrophages sont parfois abondants, tant au niveau du stroma interalvéolaire que des lumières alvéolaires. Ils ne renferment pas d'inclusions spécifiques. On note par ailleurs la présence d'importantes formations vasculaires avec des plages de cellules musculaires lisses à leur proximité.

4.5.4 IMMUNOHISTOCHEMIE

La prolifération de type cellules musculaires lisses est fortement marquée par l'anticorps anti-actine musculaire lisse. Les cellules sont marquées par l'anticorps anti-desmine et faiblement marquées par l'anticorps anti-HMB45.

4.6 BILAN PRE-TRANSPLANTATION

4.6.1 EVALUATION PSYCHOLOGIQUE

L'évaluation révèle une angoisse importante chez la patiente mais ne décèle aucune contre indication à la transplantation.

4.6.2 EVALUATION CARDIO-VASCULAIRE

E.C.G : examen normal en février 95

Echocardiographie : réalisée en février 95, elle montre une fonction ventriculaire gauche normale, une dilatation moyenne du ventricule droit avec septum paradoxal, une HTAP avec une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) estimée à 60 mmHg et une veine cave inférieure (VCI) dilatée sans variation respiratoire.

Cathétérisme droit : réalisé en avril 95, il confirme l'HTAP, discrète au repos (PAPs moyenne : 23 mmHg) et plus nette à l'exercice (PAPs moyenne : 37 mmHg). Le débit cardiaque et les pressions de remplissage sont satisfaisants. La fraction d'éjection ventriculaire droite est

normale. Les résistances vasculaires pulmonaires sont légèrement augmentées au repos, davantage à l'exercice.

4.6.3 SCANNER CEREBRAL

Réalisé en février 95, il retrouve des images de calcifications cérébrales.

4.6.4 EVALUATION DIGESTIVE ET URINAIRE

Echographie abdominale : réalisée en janvier 95. Elle montre un aspect hétérogène du foie avec de multiples nodules hyperéchogènes, le plus gros mesurant 2,7×4,8 cm et les autres de taille infracentimétrique. Les reins sont d'aspect très hétérogène avec des nodules hyperéchogènes et de kystes corticaux sans dilatation des cavités pyélocalicielles. La rate et le pancréas sont sans particularité. Au total, angiomyolipomes rénaux et hépatiques.

Oeso-gastro-duodénoscopie : examen normal en mai 95.

Bilan biologique : sans particularité.

4.6.5 INFECTIOLOGIE

On note une sérologie CMV négative.

Il existe une candidose immunologique à taux élevé et stable d'anticorps. L'origine de cette candidose n'a pas été déterminée. Une colonisation de la valve de dérivation ventriculo-cardiaque n'est pas exclue.

4.6.6 METABOLISME

Cliniquement, il existe une amyotrophie sans œdème.

La protidémie est normale ainsi que le profil électrophorétique. La composition corporelle retrouve 20% de masse grasse sans altération musculaire particulière.

La patiente ne présente pas de signes biologiques de dénutrition.

Par ailleurs on observe un hypercorticisme lié au stress.

4.7 TRAITEMENT

4.7.1 TRAITEMENTS BRONCHO-DILATATEURS

Lors d'EFR réalisées en août 91, il n'y a pas de réversibilité spirométrique sous bronchodilatateurs (β 2-agonistes et atropiniques) (VEMS amélioré de 10 %). La patiente a reçu une prescription d'aérosols de VENTOLINE et ATROVENT qui seront poursuivis jusqu'à la transplantation pulmonaire en raison d'une amélioration subjective.

4.7.2 TRAITEMENT HORMONAL

A la suite de la confirmation histologique du diagnostic de LAM en février 1993, un traitement hormonal a été proposé.

En avril 1993, introduction d'un traitement par NOLVADEX (Tamoxifène*) à la posologie de 20 mg par jour en continu en association avec de l'UTROGESTAN (progestatif naturel) afin d'éviter l'hyperplasie endométriale fréquente en cas de traitement par Tamoxifène.

Le traitement a été interrompu dès le 11 mai 93 par la patiente en raison d'une sensation de gêne respiratoire.

En juin, une seconde tentative a été réalisée avec la prescription cette fois de DEPROVERA (médroxyprogestérone). Ce nouveau traitement a été aussi mal toléré sur le plan général avec la survenue de malaises avec sueurs et d'une asthénie importante. Compte tenu de la poursuite de l'aggravation de l'état respiratoire et de la mauvaise tolérance du traitement, celui-ci sera interrompu après 3 mois à la demande de la patiente.

4.7.3 PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE ET REENTRAINEMENT A L'EFFORT

Lors de sa prise en charge dans le service des maladies respiratoires, la patiente bénéficiait déjà d'une OLD depuis février 94 ainsi que de séances de kinésithérapie respiratoire.

Dès mars 95, un programme de réhabilitation est débuté à raison de 3 séances par semaine. La maîtrise de la ventilation a été rapidement obtenue permettant de démarrer en juin 95 le réentraînement à l'effort. Dans le même temps, la patiente bénéficie d'un soutien psychologique, afin d'apprendre à mieux gérer son angoisse, et d'une prise en charge nutritionnelle.

L'effet est bénéfique avec une prise de poids, une amélioration de la capacité physique et une amélioration subjective de la gêne fonctionnelle (cf. tableau : Performances physiques lors du réentraînement à l'effort).

En juin 97, le réentraînement à l'effort est interrompu en raison d'une surinfection bronchique et de dorsolombalgies. A la reprise des séances en septembre 97, les performances sont nettement altérées, source de découragement. Mais dès mars 98 la patiente atteint à nouveau son meilleur niveau grâce à un travail régulier (cf. Tableau ci-dessous).

Performances physiques lors du réentraînement à l'effort

Le réentraînement à l'effort est réalisé selon la méthode en créneaux (29). Ce type de réentraînement consiste en un travail constant en aérobie de 45 minutes, entrecoupé toutes les 5 minutes d'un pic d'une minute correspondant à un effort en anaérobie. Un test préliminaire d'intensité croissante est réalisé afin de déterminer : la prise maximale en O₂ (VO₂max), la puissance maximale tolérée (MPT) et le seuil anaérobie (AT). La puissance de base correspond à 40 à 55 % de la MPT (le % est adapté pour chaque patient selon son AT) et la puissance des pics à la MPT.

| | 06/95 | 11/95 | 11/96 | 03/98 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Poids Kg | 41 | 47.5 | 48 | 48 |
| Puissance de base Watts | 5 | 25 | 25 | 25 |
| Puissance des pics Watts | 25 | 60 | 70-75 | 70 |

4.8 EVOLUTION

A la suite du bilan d'évaluation, la patiente est inscrite sur la liste d'attente pour une transplantation pulmonaire le 5 juillet 1995.

Cette décision a été prise après de nombreuses discussions au sujet de l'aspect multiviscéral de la STB et de la dérivation ventriculo-cardiaque, facteur potentiel d'infection dans ce contexte de candidose immunologique. Aucune contre-indication absolue n'a été relevée.

Le type de transplantation choisi est une greffe mono-pulmonaire droite exclusive pour 2 raisons : le poumon droit semble le plus atteint au scanner et à la scintigraphie pulmonaire et la plèvre droite est moins remaniée diminuant ainsi les risques de saignement per opératoires.

Durant toute la période précédant la transplantation, la patiente sera prise en charge dans le service des maladies respiratoires avec une amélioration de l'état général en dehors d'un épisode aigu en juin 96 d'origine infectieuse.

L'IRC continue cependant à évoluer avec une aggravation du syndrome obstructif, de l'hypoxémie et apparition secondaire d'une hypercapnie.

4.9 LA GREFFE MONO PULMONAIRE

4.9.1 POST-GREFFE IMMEDIAT

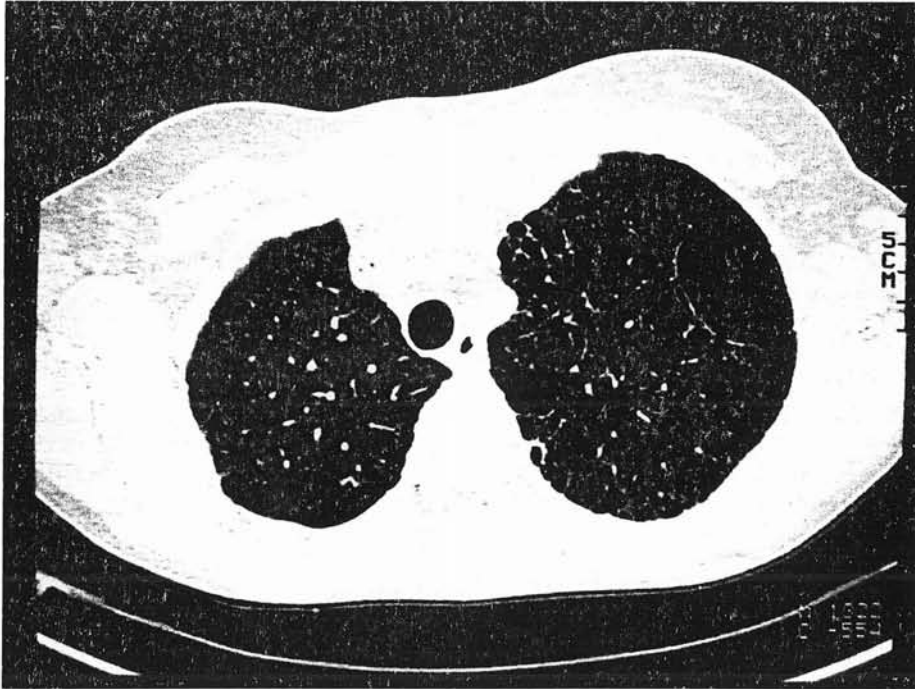
La transplantation est réalisée le 10 mai 1998.

Les suites post-opératoires immédiates sont relativement simples, émaillées par un épisode de rejet pulmonaire associé à une infection bronchique et peut-être pulmonaire (bacille pyocyanique et haemophilus para-influenzae) d'évolution favorable.

Le bilan de sortie, un mois et demi après la greffe est satisfaisant :

- L'état général est bon, le poids est stable (48 Kg)
- Il n'y a pas de dyspnée d'effort ni de syndrome bronchitique, les douleurs thoraciques se sont amendées.
- L'évolution fonctionnelle respiratoire est satisfaisante, l'hématose se normalise, seul le transfert du CO reste très diminué (annexe 2).
- L'aspect radiographique du poumon droit est normal avec persistance d'une distension de l'hémithorax gauche.
- Le scanner thoracique retrouve un petit épanchement pleural cloisonné para vertébral droit sans anomalie du greffon, l'aspect gauche est inchangé.
- La fibroscopie bronchique ne retrouve aucun élément en faveur d'un rejet ou d'une complication infectieuse.
- Anémie modérée secondaire aux pertes per-opératoires et au syndrome inflammatoire.
- Insuffisance rénale modérée secondaire au traitement immunosuppresseur, compliquée d'une HTA relativement sévère (TA diastolique > 120 mm Hg) traitée par inhibiteurs calciques.

Coupe du scanner thoracique post-transplantation de la patiente



4.9.2 COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE LA GREFFE

Outre le premier épisode de rejet aigu très précoce, l'évolution de la patiente sera marqué par un second épisode de rejet aigu le 7 juillet 98.

Lors de biopsies transbronchiques réalisées à titre systématique deux mois après la transplantation, mise en évidence d'un rejet aigu de grade II traité par corticoïdes à dose progressivement décroissante

Après cet épisode, les biopsies réalisées régulièrement à titre systématique n'ont jamais mis en évidence de signe de rejet, de bronchiolite oblitérante, d'infiltrat inflammatoire ou d'infection.

4.9.3 EVOLUTION DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

L'hématose est très rapidement normalisée, permettant un sevrage de l'oxygénothérapie 48 heures après l'intervention. L'amélioration spirométrique est un peu plus lente, la stabilisation des valeurs ne sera obtenue qu'au bout de 6 mois (annexe 2).

Le réentraînement à l'effort est débuté à J9 et est effectué jusqu'à une puissance de base de 30 W avec des pics à 60 W sans dyspnée ni désaturation, dès le premier mois.

Cette amélioration va permettre à la patiente de reprendre son activité professionnelle tout d'abord à mi-temps en janvier 99 et à plein temps dès juillet 99.

4.9.4 COMPLICATIONS GENERALES DE LA GREFFE

Au décours de ces 4 années la patiente a développé deux complications liées au traitement immunosuppresseur.

- Une insuffisance rénale chronique modérée consécutive à la prise de CICLOSPORINE et favorisée par les lésions morphologiques de la STB (angiomyolipomes et kystes corticaux).

Cette insuffisance rénale s'est majorée temporairement à la prise de traitement néphrotoxique tel que le BACTRIM.

Elle s'est également compliquée d'une HTA sévère sans retentissement fonctionnel ni cardiopathie associée.

- Une dysplasie cervicale à papillomavirus ayant nécessité une conisation (22.02.2001) puis une hystérectomie par voie basse avec conservation des ovaires (18.10.2001).

4.9.5 EVOLUTION DE LA MALADIE DE BOURNEVILLE

Durant ces 4 ans la patiente a présenté de nouvelles lésions cutanées :

- Un angiofibrome de l'aile gauche du nez, traité initialement en septembre 98 et ayant nécessité une seconde cautérisation en mars 99.
- Un kyste sébacé peri-ombilical gauche en mai 2000.
- Un kyste d'un diamètre de 1 cm dans le dos en mars 2001.

Les autres lésions de STB n'ont jamais montré de signe d'évolutivité.

4.10 DIFFERENCES ET SIMILITUDES AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE :

SPECIFICITES DU CAS RAPPORTE

Cette patiente présente une STB aux localisations multiples. Le tableau clinique plutôt riche est assez classique.

En l'absence d'épilepsie et d'un handicap mental, l'atteinte pulmonaire fait la gravité de la maladie.

La forme pulmonaire de cette patiente est précoce. L'évolution semble plus longue que la moyenne mais ce résultat est biaisé par la transplantation (cf. Tableau ci-dessous).

Le syndrome obstructif est très sévère.

Comparaison de l'atteinte respiratoire du cas rapporté avec celle des formes pulmonaires de STB

| | Cas rapporté | Patientes atteintes de forme pulmonaire de STB (18) |
|------------------------------|--|---|
| Age lors du premier symptôme | 23 ans | 33 ans |
| Durée d'évolution | 15 ans avant la greffe 19 ans à ce jour | 10 ans |
| VEMS % de th | 17 (avant greffe) | 43 ± 25 |
| Coefficient de Tiffeneau % | 24 (avant greffe) | 46 ± 21 |

La transplantation pulmonaire est très rare pour les patientes porteuses de STB, cette patiente est la seule à avoir bénéficié d'une greffe en France pour cette indication à notre connaissance. L'état respiratoire de la patiente ne présente pas de différence significative avec celui des autres patientes greffées (cf. Tableau ci-dessous).

Son évaluation post-transplantation est comparable à celle observée en moyenne.

Tableau comparatif de la situation pré-transplantation du cas rapporté avec celle des patientes greffées pour LAM

| | Cas rapporté | Patientes greffées pour LAM (sporadique et STB) (14) | Patientes greffées pour STB (14) |
|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Premier symptôme | 23 ans | 29 ± 8 | 24 ± 3 |
| Intervalle premier symptôme-transplantation | 15 ans | 11 ans | |
| Transplantation | 38 ans | 40 ± 9 | 30 ± 8 |
| Bilan pré-transplantation | | | |
| VEMS % de thé | 17 | 24 ± 12 | |
| Coefficient de Tiffeneau % | 24 | 38 ± 12 | |
| PO ₂ mm Hg | 66 (O ₂ : 2.5 l/min) | 56 ± 11 (air ambiant) | |
| Evaluation post-transplantation | | | |
| VEMS à 6 mois % de thé | 61 | 46 ± 16 | |
| VEMS à 1 an % de thé | 68 | 49 ± 19 | |

La patiente a présenté un épisode de rejet aigu 3 mois après la greffe, ce qui paraît quasi inévitable. En dehors de cet épisode, elle n'a présenté aucune des complications attendues chez ce type de patientes (cf. ch. 3.14.5.5 Complications de la greffe).

Par ailleurs, elle a développé des complications du traitement immunosuppresseur : insuffisance rénale, HTA et lésion dysplasique du col de l'utérus.

La transplantation n'a eu aucun effet délétère sur les lésions rénales préexistantes : pas de transformation néoplasique.

Aucune greffe infectieuse n'a été observée au niveau de la dérivation ventriculo-cardiaque malgré une candidose immunologique. Cette candidose a pu être traitée efficacement par des antifongiques.

5 CONCLUSION

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare.

La biologie moléculaire a identifié les gènes impliqués dans cette maladie ainsi que les protéines pour lesquelles ils codent. Les études actuelles ont pour objectif de déterminer le rôle de ces protéines afin de comprendre la pathogénie de cette affection.

Une meilleure connaissance de cette affection permet aujourd'hui d'en faire le diagnostic aisément. La prise en charge des patients, et en particulier le traitement, reste cependant très décevante.

L'atteinte pulmonaire concerne un très petit nombre de patients même si elle semble un peu sous-estimée. Dans ce domaine les possibilités thérapeutiques sont particulièrement pauvres.

Par analogie avec le traitement de la lymphangiomyomatose sporadique quelques très rares transplantations pulmonaires ont été réalisées. Ces greffes sont trop peu nombreuses pour que l'on puisse en évaluer les résultats.

Dans le cas de cette patiente les résultats de la transplantation pulmonaire en terme d'espérance de vie, de qualité de vie et de fonctionnalité pulmonaire sont très satisfaisants. En dehors d'un épisode de rejet aigu précoce quasi inévitable et des complications du traitement immunosuppresseur, la patiente n'a présenté aucune des complications auxquelles cette affection multiviscérale pouvait l'exposer.

Malgré quelques contre-indications liées à certains aspects de la maladie de Bourneville, la transplantation pulmonaire est un traitement à envisager en attendant que les progrès de la biologie moléculaire permettent de mettre au point d'autres thérapeutiques.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. ABOUT I, CAPDEVILLE J, VOIGT JJ, BERNARD P, MICHETTI C, FAIZON R.
Angiomyolipome rénal et lymphangiomyomatose pulmonaire : une association non fortuite.
Rev Med Interne 1994 ; 15 : 279-81

2. ARNDT K.
Adenoma sebaceum : successfull treatment with the argon laser.
Plastic Reconstr Surg 1982 ; 70 : 91-93

3. ASTRINIDIS A, KHARE L, CARSILLO T, SMOLAREK T, AU K, NORTHRUP H, HENSKE E.
Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis.
J Med Genet 2000 ; 37 : 55-7

4. AUBRY MC, MYERS J, RYU J, HENSKE E, LOGGINIDOU H, JALAL S, TAZELAAR H.
Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man.
Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 749-52

5. AVILA N, CHEN C, CHU S, WU M, JONES E, NEUMANN R, MOSS J.
Pulmonary lymphangioliomyomatosis : correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests.
Radiology 2000 ; 214 : 441-6

6. BABCOCK T, SNYDER B.
Spontaneous pneumothorax associated with tuberous sclerosis
J Thorac Cardiovasc Surg 1982 ; 83 : 100-4

7. BATTAGLIONE V, PICHE M, JOURDAN J, MOURoux J, MICHIELS JF, ISETTA C, HOFMAN P.
La lymphangioliomyomatose pulmonaire : Etude immunohistochimique et ultrastructurale de deux observations.
Arch Anat Cytol Path 1998 ; 46 : 178-83

8. BATESTI JP, PECHNICK B, KAMBOUCHNER M.
Lymphangioliomyomatose pulmonaire et hormones sexuelles.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1993 ; 22 : 761-3

9. BEBIN E, KELLY P, GOMEZ M.
Surgical treatment for épilepsy in cerebral tuberous sclerosis
Epilepsia 1993 ; 34 : 651-7

10. BERLIN A, BILICK R.
Use of CO₂ laser in the treatment of periungual fibromas associated with tuberous sclerosis.
Dermatol Surg 2002 ; 28 : 434-6

11. BERNAUER T, MIROWSKI G, CALDEMEYER K.
Tuberous sclerosis. Part II. Musculoskeletal and visceral findings.
J Am Acad Dermatol 2001 ; 45 : 450-2

12. BITTMANN I, DOSE T, MULLER C, DIENEMANN H, VOGELMEIER C, LOHRS U.
Lymphangioliomyomatosis : recurrence after single lung transplantation.
Hum Pathol 1997 ; 26 : 1420-3

13. BLANCHON F, GRIVAUX M, MULLER C, CHANTELOT JM, BEROUD P, ATTIA M.
Apport de la tomodensitométrie au diagnostic de lymphangiomyomatose pulmonaire diffuse.
Rev Mal Resp 1989 ; 6 : 75-8

14. BOEHLER A, SPEICH R, RUSSI EW, WEDER W.
Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis.
N Engl J Med 1996 ; 335 : 1275-80

15. BONETTI F, CHIODERA P.
Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis : where is the border?
Eur Respir J 1996 ; 9 : 399-401

16. CAPRON F, AMEILLE J, LECLERC P, MORNET P, BARBAGELLATA M, REYNES M, ROCHEMAURE J.
Pulmonary lymphangiomyomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement : The same disease ?

Cancer 1983 ; 52 : 851-55

17. CARSILLO T, ASTRINNIDIS A, HENSKE E.

Mutations in tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis.

Proc Natl Acad Sci 2000 ; 97 : 6085-90

18. CASTRO M, SHEPHERD C, GOMEZ M, LIE J, RYU J.

Pulmonary tuberous sclerosis.

Chest 1995 ; 107 : 189-95

19. CHABOT F, VIAL B , SIAT J, ROBERT V, BORRELY J, POLU J.-M.

La transplantation pulmonaire : indications, techniques et résultats.

Rev Pneumol Clin 2000 ; 56 : 301-12

20. CHEADLE J, REEVE M, SAMPSON J, KWIATKOWSKI D.

Molecular genetic advances in tuberous sclerosis.

Hum Genet 2000 ; 107 : 97-114

21. COMBEMALE P.

Quelles explorations pour la sclérose tubéreuse de Bourneville ?

Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 766-70

22. COSTELLO L, HARTMAN T, RYU J.

High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex.

Mayo Clin Proc 2000 ; 75 : 591-4

23. DECROIX G, SORS C, LOUVIER M.

Les phacomatoses pulmonaires.

Cah Coll Med Hop Paris 1969 ; 10 : 93-100

24. DEGOS R.

Dermatologie

Paris : Flammarion, 1972.-1148p.(collection médico-chirurgicale)

25. DESURMONT S, BAUTERS C, COPIN MC, DEWAILLY D, TONNEL AB, WALLAERT B.

Traitement de la lymphangioliomyomatose pulmonaire par un agoniste du GnRH.

Rev Mal Resp 1996 ; 13 : 300-4

26. DRUELLE S, AUBRY P, LEVI-VALENSI P.

La lymphangiomyomatose pulmonaire : suivi à trois ans sous acétate de médroxyprogestérone.

Rev Pneumol Clin 1995 ; 51 : 284-7

27. DWYER JM, HICKIE JB, GARVAN J.

Pulmonary tuberous sclérosis. Report of three patients and a review of the literature.

Q J Med 1971 ; 40 : 115-25

28. FRANZ D, BRODY A, MEYER C, 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

29. GIMENEZ M, PREDINE E, MARCHAND M, SERVERA E, PONZ J, POLU J.-M.

Implications of lower- and upper-limb training procedures in patients with chronic airway obstruction.

Chest 1992 ; 101 : 279s-288s

30. GOMEZ MN.

Tuberous sclerosis 2nd ed.

New York : Raven Press, 1988

31. GUINEE D, SINGH R, AZUMI N, SINGH G, PRZYGODZKI R, TRAVIS W, KOSS M.
Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia : a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis.
Modern Pathology 1995 ; 8 : 902-6
32. HANCOCK E, TOMKINS S, SAMPSON J, OSBORNE J.
Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis.
Respiratory medicine 2002 ; 96 : 7-13
33. HAUCK R, KÖNIG G, PERMANETTER W, WEISS M, WÖCKEL W, FRUHMANN G.
Tuberous sclerosis with pulmonary involvement.
Respiration 1990 ; 57 : 289-92
34. HYMAN M, WHITTEMORE V.
National institutes of health consensus conference : tuberous sclerosis complex.
Arch Neurol 2000 ; 57 : 662-5
35. JANNIGER C, GOLDBERG D.
Angiofibromas in tuberous sclerosis : comparaison of traitement by carbon dioxide and argon laser.
J Dermatol Surg Oncol 1990 ; 16 : 317-20
36. JAO J, STUARTG, MESSER R.
Lymphangiomyoma and tuberous sclerosis.
Cancer 1972 May; 29 : 1188-92
37. JOHNSON S.
Lymphangiomyomatosis : clinical features, management and basic mechanisms.
Thorax 1999 ; 54 : 254-64
38. JOHNSON C, PEDERSEN R
Tuberous sclerosis
eMedicine Journal 2001 ; vol.2 : number 7

39. JOHNSON S, TATTERSFIELD A.
Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis.
Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 628-33
40. JOHNSON S, TATTERSFIELD A.
Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK.
Thorax 2000 ; 55 : 1052-7
41. JONES A, DANIELLES C, SNELL R.
Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis.
Hum Mol Genet 1997 ; 6 : 2155-61
42. JOZWIAK S, SCHWARTZ R, JANNIGER C, BIELICKA-CYMERMAN J.
Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pédiatric patients.
J Child Neurol 2000 ; 15 : 652-9
43. KANG H, KIM C, KANG S, LEE K, LEE C, KIM Y.
Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a male
J Korean Med Sci 1991 ; 6 : 83-5
44. KAPLAN JC, DELPECH M.
Biologie moléculaire et médecine 2^e éd
Paris : Flammarion, 1993.-790p.(Collection de la biologie à la médecine)
45. LACRONIQUE J, URBAN T.
Aspects actuels de la lymphangioliomyomatose.
Rev Pneumol Clin 1999 ; 55 : 263-9
46. LACRONIQUE J, URBAN T, KUTTENN F, MARSAC J, GOMPEL A.
Lymphangiomyomatose pulmonaire : Le bénéfice des traitements anti-oestrogènes reste incertain à long terme.
Rev Pneumol Clin 1995 ; 51 : 233-7

47. LANTEJOUL S, FERRETTI G, NEGOESCU A, PARENT B, BRAMBILLA E.
Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis
Histopathology 1997 ; 30 : 570-5
48. LENOIR S, GRENIER P, BRAUNER M, FRIJA J, REMY-JARDIN M, REVEL D, CORDIER JF.
Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis : comparaison of radiographic and
thin-section CT findings.
Radiology 1990 ; 175 : 329-34
49. LUNA C, GENÉ R, JOLLY E, NAHMOD N, DEFRANCHI H, PATINO G, ELSNER B.
Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis.
Chest 1985 ; 88 : 473-5
50. MARIE I, CAILLEUX N, HENRY J, JANVRESSE A, MUIR JF, LEVESQUE H, COURTOIS H.
Lymphangioliomyomatose pulmonaire une découverte souvent fortuite
Rev Méd Interne 1999 ; 20 : 806-9
51. MARSAC J, BLANCHON F, BASSET F, BART-EMERY MC, BROCARD H.
La lymphangiomyomatose I. Etude clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire.
Rev Fr Mal Resp 1978 ; 6 : 573-88
52. MARSAC J, BASSET F, SOLER P, BLANCHON F, CHRETIEN J.
La lymphangiomyomatose II. Anatomo-pathologie, pathogénie, traitement.
Rev Fr Mal Resp 1978 ; 6 : 589-602
53. MARUYAMA H, SEYAMA K, SOBAJIMA J ET AL.
Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous
sclerosis with a TSC2 gene.
Mod Pathol 2001 ; 14 : 609-14
54. MOSS J, AVILA N, BARNES P ET AL.
Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis in patients with tuberous
sclerosis complex.
Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 669-71

55. MUIR T, LESLIE K, POPPER H, KITAICHI M, GAGNE E, EMELIN J, VINTERS H, COLBY T.
Micronodular pneumocyte hyperplasia.
Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 465-72
56. NIIDA Y, STEMMER-RACHMANINOV O, LOGRIP M ET AL.
Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions.
Am J Hum Genet 2001 ; 69 : 493 -503
57. NINE J, YOUSEM S, PARADIS I, KEENAN R, GRIFFITH B.
Lymphangiomyomatosis : recurrence after lung transplantation.
J Heart Lung Transplant 1994 ; 13 : 714-9
58. O'BRIEN J, LIUM J, PAROSA J, DEYOUNG B, WICK M, TRULOCK E.
Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation.
Am J Respir Crit Care Med 1995 ; 151 : 2033-6
59. PACHECO-RODRIGUEZ G, KRISTOF A, STEVENS L, ZHANG Y, CROOKS D, MOSS J.
Genetics and gene expression in lymphangiomyomatosis.
Chest 2002 ; 121 : 56s-60s
60. POPPER H.
Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes.
Histopathology 1992 ; 20 : 281
61. POPPER H, GAMPERL R, PONGRATZ M, KULLNIG P, JUETTNER-SMOLE F, PFRAGNER R.
Chromosome typing in lymphangiomyomatosis of the lung with and without tuberous sclerosis.
Eur Respir J 1993 ; 6 : 753-9
62. POPPER H, JUETTNER-SMOLLE F, PONGRATZ M.
Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes : a new lung lesion associated with tuberous sclerosis.
Histopathology 1991 ; 18 : 347-54

63. RECORDIER AM, ACQUAVIVA P, MAESTRACCI D, CALAS E, KASBARIAN M, LEBREUIL G.
Localisation rénale et pulmonaire au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
Mars Med 1972 ; 109 : 569-73
64. REICH M, LENOIR P, MALVY J, PERROT A, SAUVAGE D.
Sclérose tubéreuse de Bourneville et autisme.
Arch Pédiatr 1997 ; 4 : 170-5
65. RIGAULT J-Y, BRUN J, RIGAULT-GUILLERMOT I, GALATEAU-SALLE F, BOUTE V, BERTAUX M.
Les atteintes pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Rev Mal Respir 1993 ; 10 : 366-70
66. ROACH ES, DIMARIO FJ, KANDT RS, NORTHRUP H.
Tuberous sclerosis consensus conference : recommendations for diagnostic evaluation.
J Child Neurol 1999 ;14 : 401-7
67. ROACH ES, GOMEZ M, NORTHRUP H.
Tuberous sclerosis complex consensus conférence : revised clinical diagnostic criteria.
J Child Neurol 1998 ; 13 : 624-8
68. ROACH ES, WILLIAMS D, LASTER D.
Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis.
Arch Neurol 1987 ; 44 : 301-3
69. ROTOMONDO C, MOURoux J, PADOVANI B, HOFFMAN P, LEROUSSEAU L, CHAVAILLON JM.
Lymphangiomyomatose pulmonaire : Diagnostic précoce par tomodensitométrie et vidéo-
thoroscopie.
La presse Médicale 1993 ; 22 : 1420
70. ROUSSEAU J, DESPROGES-GOTTERON R, BOURDEAU J.
Contribution de la radiologie à l'étude de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Société Française de Radiologie médicale 17 septembre 1967 ; 59-62

71. ROUX P, GHORAYEB G, TOUATI G ET AL.

Tumeurs du cœur du nouveau-né et du nourrisson.

Ann Chir 1990 ; 44 : 90-3

72. SCHMITT J.

Les formes viscérales des phacomatoses.

Thèse Nancy, 1958.

73. SHEPHERD C, GOMEZ M, LIE J, CROWSON C.

Causes of death in patients with tuberous sclerosis.

Mayo Clin Proc 1991 ; 66 : 792-6

74. SLEIMAN C, MAL H, JEBRAK G ET AL.

Pulmonary lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation.

Am Rev Respir Dis 1992 ; 145 : 964-6

75. SMOLAREK T, WESSNER L, MCCORMACK F, MYLET J, MENON A, HENSKE E.

Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations : Chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis.

Am J Hum Genet 1998 ; 62 : 810-5

76. STRIZHEVA G, CARSILLO T, KRUGER W, SULLIVAN E, RYU J, HENKE E.

The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis.

Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 253-8

77. SULLIVAN E.

Lymphangiomyomatosis.

Chest 1998 ; 114 : 1689-1703

78. URBAN T.

Epidémiologie clinique et moléculaire de la lymphangiomyomatose et de l'atteinte pulmonaire de la sclérose tubéreuse.

Rev Mal Respir 2000 ; 17 : 597-603

79. URBAN T, LACRONIQUE J, BRUN J, CORDIER JF.

Lymphangioliomyomatose

GERM"O"P 1998 ; Références pratiques actuelles.

80. URBAN T, LAZOR R, LACRONIQUE J, MURRIS M, LABRUNE S, VALEYRE D, CORDIER JF.

Pulmonary Lymphangioliomyomatosis.

Medicine 1999 ; 78 : 321-37

81. WEINER D, EWALT D, ROACH ES, HENSLE T.

The tuberous sclerosis complex : a comprehensive review.

J Am Coll Surg 1998 ; 187 : 548-61

82. WESTERMANN C, OOSTVEEN A, WAGENAAR S ET AL.

Pulmonary tuberous sclerosis treated with tamoxifen and progesterone.

Thorax 1986 ; 41 : 892-3

83. WOLKENSTEIN P, ZELLER J.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

In : La pathologie dermatologique en médecine interne / éd par D. Bessis et J.-J. Guilhou

Paris : Arnette, 1999.-791p.

84. WU K, TAZELAAR H.

Pulmonary angioliipoma and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis.

Hum Pathol 1999 ; 30 : 1266-68

85. YU J, ASTRINDIS A, HENSKE E.

Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis.

Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 164 : 1537-40

7 ANNEXES

7.1 ANNEXE 1 : EVOLUTION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE PRE-TRANSPLANTATION

| | Valeurs théoriques | 02/91 | 01/93 | 02/95 | 07/96 | 07/97 | 03/98 |
|------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Poids | | 52 | 49 | 41 | 48 | 43 | 48 |
| CVF, l | 3,5 | 3,3 | 1,8 | 1,6 | 1,6 | 1,5 | 2,2 |
| VEMS, l | 3,1 | 2 | 0,7 | 0,5 | 0,45 | 0,42 | 0,54 |
| VEMS/CV, % | | 61 | 39 | 31 | 28 | 28 | 24 |
| DEM 50, l/s | 4,3 | 1,2 | 0,3 | 0,26 | 0,21 | 0,27 | 0,26 |
| RVA | 9,8 | | | 54 | | | |
| VR l | 1,5 | 1,8 | | 5,1 | | | |
| CPT l | 5,1 | 5,2 | | 6,2 | | | |
| Gazométrie artérielle | | | | | | | |
| FiO ₂ l/min | | | | | 2 | 2,5 | 2,5 |
| pH | | 7,48 | 7,45 | 7,43 | 7,43 | 7,41 | 7,39 |
| PaCO ₂ mmHg | | 28 | 28 | 38 | 43 | 48 | 48 |
| PaO ₂ mmHg | | 98 | 60 | 52 | 63 | 64 | 66 |
| SaO ₂ % | | 98 | | 89 | 92 | 95 | 93 |

7.2 ANNEXE 2 : EVOLUTION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE POST-TRANSPLANTATION

| | Valeurs théoriques | 06/98 1 mois | 08/98 3 mois | 11/98 6 mois | 05/99 1 an | 05/00 2 ans | 05/01 3 ans | 05/02 4 ans |
|------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Poids | | 48 | 51 | 52 | 54 | 54 | 57 | 62 |
| CVF, l | 3,5 | 2 | 2,1 | 2,4 | 2,6 | 2,4 | 2,4 | 2,4 |
| VEMS, l | 3,1 | 1,5 | 1,7 | 1,9 | 2,1 | 2 | 2 | 1,9 |
| VEMS/CV, % | | 80 | 80 | 78 | 80 | 84 | 79 | 72 |
| DEM 50, l/s | 4,3 | 2,6 | 3,7 | 3,8 | 4,5 | 2,9 | 3,2 | 2 |
| VR, l | 1,5 | 3,7 | 3,8 | 3,6 | 3,4 | 3,4 | 3,6 | 3,4 |
| CPT, l | 5,1 | 5,8 | 5,9 | 5,9 | 5,9 | 5,9 | 6,1 | 6,1 |
| TCOVA, % th | | 48 | | 76 | 83 | 79 | 79 | 94 |
| Gazométrie artérielle | | | | | | | | |
| pH | | 7,42 | 7,45 | 7,43 | | 7,43 | 7,44 | 7,39 |
| PaCO ₂ mmHg | 43 | 36 | 38 | 37 | | 34 | 28 | 37 |
| PaO ₂ mmHg | 82 | 98 | 91 | 96 | | 84 | 94 | 84 |

VU

NANCY, le 30 septembre 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 07 octobre 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur J.F. CHABOT

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 14 octobre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare dont l'incidence est de 1/10000. Elle présente une grande hétérogénéité clinique pouvant associer des atteintes dermatologiques, nerveuses, rénales, pulmonaires, cardiaques, oculaires, osseuses... La conférence de consensus de juillet 98 a réactualisé les critères diagnostiques. La biologie moléculaire a identifié les gènes impliqués dans cette affection ainsi que les protéines pour lesquelles ils codent. Le rôle de ces protéines est inconnu et le traitement reste purement symptomatique.

L'atteinte pulmonaire concerne les patients féminins. Il s'agit d'une lymphangiomyomatose qui peut-être associée à une hyperplasie pneumocytaire micro-nodulaire multifocale. Cette atteinte évolue vers l'insuffisance respiratoire chronique et le décès des patientes en 10 à 15 ans. La thérapeutique est particulièrement pauvre. Par analogie avec la lymphangiomyomatose sporadique quelques rares transplantations pulmonaires ont été réalisées.

Ce travail a pour objectif de présenter un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez qui une transplantation mono-pulmonaire a été réalisée avec d'excellents résultats en terme de qualité de vie. Il donne lieu à une discussion sur l'aspect multi-viscérales de cette affection et les éventuelles contre-indication à la transplantation que cela peut représenter.

TITRE EN ANGLAIS : Single lung transplant for tuberous sclerosis complex

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2002

MOTS CLEFS : Sclérose tubéreuse de Bourneville. Transplantation mono-pulmonaire. Lymphangiomyomatose. Insuffisance respiratoire chronique. Angiomyolipome. Insuffisance rénale chronique.

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex