

Conférence du Dr Nishant GUPTA, pneumologue professeur à l'université de Cincinnati et directeur du LAM Clinics Network

Webinaire organisé le 16 juillet 2020 sans le cadre de la American Thoracic Society et promu par la *LAM Foundation*

Résumé et traduction : Paul Bissegger 19 juillet 2020

Quel avenir pour la LAM ?

Après avoir brièvement présenté la LAM et énuméré les diverses mesures actuellement préconisées par les autorités médicales pour protéger au mieux les patientes LAM des dangers du Covid-19 (voir site web francelam.org, volet Covid-19), le Dr Gupta évoque pour la LAM un avenir très favorable

Le niveau de VEGF-D (*Vascular Endothelial Growth Factor-D*, soit Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est un indicateur important pour détecter la maladie, s'il est supérieur à 800. On peut ainsi éviter d'avoir recours à une biopsie. Il faut se souvenir toutefois que cette indication n'est pas absolue, certaines patientes pouvant être au-dessous de ces valeurs hautes. Le Dr Gupta rappelle que chaque patiente devrait connaître son taux de VEGF-D, car celui-ci peut donner des indications importantes pour l'évolution future de la maladie.

Sirolimus

Avec la LAM, les fonctions pulmonaires déclinent 3-4 fois plus rapidement que chez les personnes saines.

L'étude MILES a en effet montré que chez des patientes dont la fonction pulmonaire VEMS (Volume expiratoire maximal par seconde) est au-dessous de 70% prévus, le déclin de cette dernière est en gros de 10% par année chez des personnes sous placebo, tandis qu'elle est stabilisée avec sirolimus. A l'arrêt du médicament, le déclin reprend cependant, parallèlement à celui du groupe des patientes non traitées. Ceci élimine une rumeur voulant que le déclin serait plus brutal en cas d'arrêt de ce médicament.

Le sirolimus est aussi très efficace pour lutter contre les épanchements chyleux qui sont une des complications de la LAM.

Qui donc devrait prendre le sirolimus ?

- Les patientes ayant une fonction pulmonaire anormale, au-dessous de 70% prédit.
- Les patientes montrant un rapide déclin de la fonction pulmonaire, même si celle-ci n'a pas encore atteint le seuil de 70%.
- Les personnes pour lesquelles d'autres marqueurs indiquent une charge de maladie élevée, comme un haut volume résiduel (air restant emprisonné dans les poumons à l'expiration) ou le besoin d'oxygène notamment.

Il faudra à l'avenir identifier les patientes susceptibles des meilleurs progrès, qui pourraient bénéficier d'une prescription précoce de sirolimus. Il s'agit notamment des patientes en préménopause et les haut taux de VEGF-D.

Pneumothorax

Les patientes LAM courent un risque accru de pneumothorax. Il faut donc savoir reconnaître les symptômes d'un pneumothorax tels que :

- Douleur soudaine dans la poitrine ou manque de souffle.
- Typiquement, la douleur ne se présente que d'un côté (celui où le poumon s'est affaissé).
- Les symptômes sont pires lorsque l'on cherche à inspirer profondément.
- La plupart de ces accidents arrivent au repos. L'activité physique n'est donc pas un facteur de risque aggravant.
- Rarement (3-5% des cas) des patientes peuvent avoir un pneumothorax des deux côtés simultanément.

Il est désormais recommandé aux patientes de se soumettre à une pleurodèse (recollement de la plèvre) dès le premier pneumothorax. Sinon, il y a en effet un fort risque de rechute (70% des cas). La pleurodèse réduit ce risque de moitié. L'abrasion mécanique est la technique recommandée en priorité. Sinon, on peut utiliser le talc. L'adhésion de la patiente à la prise de décision est très importante.

La pleurodèse ne représente pas un empêchement pour une future transplantation pulmonaire. Il y a bien entendu des risques supplémentaires de saignement durant et après l'opération, mais, comparées aux transplantées qui n'ont pas eu de pleurodèse préalable, ce groupe ne présente pas de mortalité supérieure, ni de séjours hospitaliers plus longs, ni de fonctions pulmonaires diminuées.

On ne dira jamais assez ce qu'il ne faut PLUS FAIRE

- les biopsies pulmonaires non indispensables
- les interventions sur les reins non indispensables
- Renvoyer la pleurodèse jusqu'au prochain pneumothorax
- prendre des médicaments hors indication, comme les statines, hydroxychloroquine, doxycycline, letrozole, progestérone, sauf dans des cas particuliers.
- déconseiller les voyages par avion.
- arrêter le sirolimus lorsqu'on doit prendre des antibiotiques.
- attendre que les dégâts soient importants pour commencer un traitement
- attendre que les patientes nouvellement diagnostiquées soient en dépression pour leur offrir de l'aide.
- envoyer du VEGF-A au lieu de VEGF-D.
- Contribuer à la diffusion de rumeurs :
 - la LAM progresse plus vite si l'on arrête le sirolimus
 - un traitement précoce au sirolimus pourrait provoquer une résistance
 - les effets secondaires du sirolimus sont insupportables.

Les progrès énormes du séquençage génétique ont mis en évidence l'origine assurément utérine des cellules LAM. Ces dernières, bien que très peu fréquentes dans les tissus, y occasionnent des dégâts importants. Seules des altérations des gènes TSC sont à l'origine de ces désordres. Il s'agit donc là de cibles thérapeutiques de choix. En effet, de nombreux autres cancers sont bien plus complexes au point de vue génétique, et sont par conséquent plus difficiles à comprendre.

Dans les prochaines années, l'on connaîtra les mécanismes de la LAM dans une mesure que l'on n'aurait jamais crue possible naguère.

L'analyse génétique de cellules isolées permettra de trouver de nouveaux biomarqueurs et donc de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ces progrès ont été rendus possibles par de généreux dons de tissus et l'engagement acharné de la *LAM Foundation*.

Une autre chance, dans la LAM, est que cette maladie est la plus étudiée des maladies rares, grâce notamment aux efforts considérables entrepris et coordonnés depuis un quart de siècle par la *LAM Foundation*. Les progrès ont donc été très importants. La durée statistique de survie, après diagnostic, a ainsi passé de 5 ans à plus de 20 ans, et ceci sans intégrer encore la prescription relativement récente de sirolimus, médicament qui va notablement améliorer la situation.

De même, les statistiques montrent des résultats très positifs en matière de transplantations pulmonaires. Avec un taux moyen de survie de 12 ans pour les patientes LAM (on connaît bien entendu des durées bien plus longues), ce taux moyen est largement supérieur à celui d'autres transplantés pulmonaires.

Il faut retenir les éléments suivants :

- Un diagnostic de LAM n'est pas une forme de condamnation à mort, comme on l'a cru au début.
- Il y a toutes les raisons de penser que le sirolimus va prolonger la durée de survie bien au-delà des 20 ans statistiquement acquis.
- Les résultats de transplantations pulmonaires chez des patients LAM sont meilleurs que pour toutes les autres maladies pulmonaires.
- Chaque patiente devrait connaître son FEV1 et son taux de progrès de la maladie.
- La recherche travaille à la conception de calculateurs de risque et espère pouvoir les mettre à disposition rapidement.

Ces calculateurs tiennent compte :

- de l'âge,
- du statut de ménopause
- du VEMS (en anglais FEV1), soit volume expiratoire maximal par seconde,
- du DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone)

Ces éléments clé permettent de prévoir les probabilités d'évolution, et donc d'adapter en temps opportun les traitements.

Les futures étapes sont également bien définies :

Il faut affiner les thérapies existantes.

Ainsi l'étude MIDAS, toujours en cours, cherche à établir au mieux l'efficacité et l'innocuité à long terme du sirolimus.

Une autre étude, MILED, recherche si la prise précoce de sirolimus à petite dose peut empêcher une péjoration de l'état de santé.

Il faut aussi apprendre à utiliser les biomarqueurs pour personnaliser le dosage de sirolimus, en l'adaptant à chaque patiente.

Il faut développer une technique d'imagerie permettant d'évaluer la charge totale de cellules LAM dans le corps.

La spirométrie est généralement mesurée une à deux fois par année. Si elle était pratiquée individuellement, à domicile, au rythme de deux ou trois fois par semaine, elle permettrait de documenter de manière régulière et précise la fonction pulmonaire, offrant ainsi, plus rapidement, une bonne indication de l'évolution de la maladie.

La spirométrie à domicile permettrait aussi une meilleure compréhension des symptômes liés à l'évolution du cycle menstruel. En fait, 68% des patientes n'observent aucune variation, tandis que 32% ressentent des différences dans les symptômes, ce qui fait donc tout de même un tiers des intéressées. Ces variations cycliques pourraient être un utile marqueur de pronostic.

Pour ce dernier groupe, on examine aussi l'impact du sirolimus au cours du cycle. Une majorité d'entre elles observe une diminution des symptômes, il existe toutefois quelques rares cas d'aggravation, qu'il s'agisse de l'ensemble des symptômes, ou de l'irrégularité du cycle menstruel.

Une étape nouvelle de l'étude MIDAS, dite MIDAS 2.0, plus informatisée, est coordonnée par les chercheurs. Elle poursuit la recherche sur l'efficacité et la non-toxicité du sirolimus pris à long terme. On peut aisément imaginer qu'à l'avenir les patientes auront directement accès aux bases de données pour y entrer leurs résultats personnels. Cette procédure pourrait entraîner des réductions de coûts significatives et est peut-être la seule solution pour poursuivre indéfiniment cette étude.

Il faut donc concevoir et lancer de manière plus efficace de nouveaux essais et recherches.

L'avenir de la LAM s'annonce par conséquent plutôt lumineux.

- L'on dispose d'une thérapie sûre et efficace.
- Un biomarqueur spécifique permet un diagnostic LAM sans biopsie chez plus de la moitié des patientes.
- Le rythme des découvertes scientifiques dans la LAM est bien supérieur à celui des autres maladies.
- La communauté LAM, réunissant patientes et professionnels de la santé est extrêmement bien organisée, bien informée, et collabore activement en vue du but ultime, qui est de pouvoir guérir cette maladie.

A l'avenir on vise donc :

- Une compréhension claire du fonctionnement de la cellule LAM d'origine.
- La recherche de nouveaux marqueurs et d'options de traitement fondés sur la parthénogénèse (division cellulaire) de la LAM.
- Un pronostic personnalisé pour aider les patientes à leurs prises de décision.
- De nouvelles techniques d'imagerie permettant de mieux quantifier la charge de cellules malades.
- Une meilleure perception du moment le plus favorable d'intervention pour limiter les dommages entraînés par la maladie.
- Le monitoring à domicile et la télé-santé vont révolutionner la manière de gérer la LAM.