

Chapitre 1

Informations générales sur la LAM

Dr George PAPPAS

Directeur de la LAM Clinic, Centre médical suédois à Seattle



Notions de base

La lymphangioliomyomatose est une maladie rare, de progression lente. Elle se manifeste par des kystes qui détruisent le tissu pulmonaire, par des tumeurs abdominales et par des épanchements de liquide chyleux dus à l'infiltration de cellules LAM tumorales.

Cette maladie est donc associée à des :

- atteintes pulmonaires (formation de kystes et blocage de la circulation d'air)
- pneumothorax (affaissement du poumon en raison d'une infiltration d'air dans la cage thoracique)
- tumeurs abdominales (angiomyolipomes, le plus souvent sur les reins)
- croissance anormale et blocage des vaisseaux lymphatiques, avec des tumeurs lymphatiques appelées lymphangioliomyomes, généralement dans l'abdomen, et l'accumulation d'un liquide appelé chyle dans la poitrine et l'abdomen.

Qui est touché par la LAM ?

Cette maladie touche essentiellement des femmes en âge de procréer, mais peut se manifester également chez des hommes atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Maladie rare

Cette maladie étant rare, elle est souvent confondue avec d'autres pathologies plus fréquentes. Il s'écoule parfois des années jusqu'à ce qu'un diagnostic correct soit établi. C'est pourquoi la *LAM Foundation* fait un effort particulier d'information auprès des médecins et du personnel médical.

La LAM peut être « sporadique » c'est-à-dire résulter d'une mutation génétique accidentelle, ou alors elle peut être liée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Prévalence

- LAM sporadique : 3,4 à 7,8 femmes sur un million
- STB-LAM : la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) touche 7-12 personnes par 100'000, c'est-à-dire en gros un enfant (garçon ou fille) sur 6000. Parmi les porteurs de cette maladie, 30-40% de femmes manifestent également une LAM. Cette proportion est plus faible pour les hommes et chez eux, la LAM n'entraîne en général guère de difficultés supplémentaires.

Symptômes

- Respiratoires : essoufflement, douleur thoracique, toux, respiration sifflante.
- Abdominaux : douleurs, hématurie (sang dans l'urine), ballonnement.

Sous le microscope

La LAM est caractérisée par la croissance anormale de cellules musculaires lisses immatures, dites cellules LAM.

Les cellules LAM peuvent se trouver dans les poumons, les reins et les tissus lymphatiques.

La croissance de ces cellules LAM entraîne la destruction du tissu pulmonaire, la formation de tumeurs et des changements dans le système lymphatique (obstruction physique, processus inflammatoires).

Ces cellules LAM sont spécifiques aux patientes atteintes de LAM sporadique et aux patientes STB-LAM. L'origine de ces cellules est encore inconnue, mais chez certaines personnes elles proviennent de l'utérus et se diffusent par le système sanguin et lymphatique.

Génétique

Depuis longtemps l'on a remarqué la similarité des modifications du tissu pulmonaire chez les patientes LAM sporadique et STB-LAM.

Les progrès de la recherche ont permis d'identifier des anomalies génétiques pour la STB-LAM. Vers la fin des années 1990, on a pu démontrer que les mêmes anomalies génétiques étaient présentes chez les patientes atteintes de LAM sporadique

LAM sporadique et STB-LAM sont toutes deux causées par des mutations des gènes de la sclérose tubéreuse, TSC1 et TSC2.

LAM sporadique et STB-LAM

LAM sporadique : gènes normaux à la naissance, puis développement spontané d'une anomalie génétique, modification du gène TSC2. La LAM n'est pas héréditaire et ne peut donc être transmise aux enfants.

STB-LAM. La sclérose tubéreuse de Bourneville peut entraîner aussi une LAM. On parle alors de STB-LAM. La STB présente des gènes anormaux à la naissance, et cette anomalie est présente dans toutes les cellules du corps. La STB est une maladie souvent associée à des tumeurs sur la peau, dans le cerveau, sur les reins, les poumons et le cœur. Elle implique aussi les cellules reproductives, et peut donc être héréditaire.

Les gènes TSC

Les gènes TSC suscitent des protéines qui sont responsables de la croissance et de la survie des cellules, par une voie dite mTOR, « mammalian target of rapamycin complex 1 » (mTORC1).

Lorsque les gènes TSC ne fonctionnent pas, la voie mTORC1 est ouverte sans discontinuer et produit une croissance cellulaire incontrôlée, et donc une prolifération anormale des cellules. Sans protéines régulatrices, les cellules croissent de manière inappropriée et envahissent les tissus.

Diagnostic LAM

La LAM est une maladie rare, et donc souvent mal diagnostiquée pendant des années. On la prend souvent pour l'une des maladies beaucoup plus fréquentes, comme l'asthme, la bronchite ou la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Plusieurs éléments sont nécessaires à un diagnostic.

- **Modifications kystiques** des poumons sont observées sur un scan thoracique :
 - Lors d'une investigation pour dyspnée ou pneumothorax.
 - Par hasard, lors d'une investigation pour une autre cause.
- **Pneumothorax** (qui conduit à un scan et met en évidence les kystes).
- Mais l'observation seule de kystes pulmonaires n'est pas suffisante. Il faut au moins un autre symptôme complémentaire.
- **Sclérose tubéreuse : la STB-LAM.** La STB est un désordre associé à des tumeurs au cerveau, des yeux, du cœur, des reins, de la peau et des poumons. Cette maladie a un large spectre de manifestations. Le diagnostic se fait par des observations cliniques ou un test génétique.
- **Tumeur bénigne aux reins ou angiomyolipome.** Ces tumeurs sont formées de graisse, de vaisseaux sanguins et de cellules musculaires lisses immatures. Elles sont facilement identifiables sur un scan.
- **VEGF-D.** Un taux élevé de VEGF-D (Vascular Endothelial Growth Factor D) dans le sang (plus de 800 pg/ml), est une forte indication pour un diagnostic LAM.
- **Biopsie pulmonaire.** En cas de doute, il peut être nécessaire de prélever un échantillon de tissu par bronchoscopie ou par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée.
- **Tests de fonction pulmonaire**
 - VEMS (Volume expiratoire maximum en une seconde), est le maximum d'air que l'on puisse expirer en une seconde. Ce résultat est largement dépendant du diamètre des voies respiratoires.
 - CVF (Capacité vitale forcée) est le volume total (en litres) expiré de façon forcée après une inspiration complète.
- **Capacité de diffusion pulmonaire (DLCO),** s'intéresse à la capacité du poumon de diffuser le monoxyde de carbone. On mesure le temps qu'il faut pour qu'une petite quantité de gaz de traçage se retrouve dans le sang.
- **Comparaison avec des valeurs standard,** c'est-à-dire celles d'une population de référence en bonne santé, non-fumeurs, de taille et de sexe identiques au patient.

Altérations du poumon dans les cas de LAM

Les infiltrations de cellules LAM provoquent des modifications des voies aériennes, obstruction ou effondrement de celles-ci.

Les infiltrations de cellules LAM provoquent le remplacement de tissu pulmonaire par des kystes à parois fines, remplis d'air.

Les cellules LAM peuvent aussi obstruer les canaux lymphatiques, ce qui peut mener à des épanchements pleuraux.

Le développement de kystes, les anomalies bronchiques et l'obstruction lymphatique peuvent conduire à une diminution de la fonction pulmonaire et à l'essoufflement.

Fonction pulmonaire dans la LAM

Les femmes atteintes de LAM souffrent d'une fonction pulmonaire anormale qui peut évoluer avec le temps.

- VEMS réduit en raison de changements dans les voies respiratoires qui limitent la circulation d'air
- Capacité de diffusion réduite en raison de la surface alvéolaire diminuée à cause des kystes.

En moyenne, les patientes LAM perdent 90 ml de VEMS par année, tandis que des femmes normales perdent 10-25 ml par année. Les fumeurs perdent en moyenne 70 ml par année.

Les changements sont difficiles à prévoir pour chaque individu. Ils ralentissent majoritairement après la ménopause.

Maladie pulmonaire

La croissance non contrôlée de cellules LAM mène à :

- Changements des canaux respiratoires entraînant des blocages.
- Sécrétion de protéines qui contribuent à abîmer les poumons.
- Formation de kystes à parois fines.
- Obstruction des voies lymphatiques.

Ces changements entraînent de l'essoufflement et freinent les échanges gazeux.

Pneumothorax

L'échappement d'air dans l'espace entre le poumon et la cage thoracique provoque un affaissement du poumon et donc son incapacité totale ou partielle de fonctionner.

Les symptômes sont :

- Douleur thoracique : souvent vive, unilatérale, qui empire avec la toux et même avec la respiration.
- Essoufflement lorsque le poumon s'est affaissé
- Pulsations cardiaques rapides

Les pneumothorax surviennent chez environ 60% des patientes LAM.

Les pneumothorax peuvent récidiver.

Un nombre significatif de patientes doit être hospitalisé et nécessite une intervention médicale.

Pour redilater le poumon, il faut un drain qui aspire l'air emprisonné. Cette opération peut être faite au moyen d'une aiguille ou de la mise en place d'un drain thoracique.

Récurrences des pneumothorax

Après une aspiration, la récurrence des pneumothorax peut monter jusqu'à 70%.

En raison de cette fréquence élevée de rechutes, on préconise une pleurodèse dès le premier événement. Il s'agit de faire adhérer le poumon à la paroi thoracique. La pleurodèse réduit le risque de récurrence, mais ne l'écarte pas entièrement.

Pleurodèses

- Pleurodèse chimique : au moyen de glucose, de tétracycline ou de bléomycine on crée une irritation qui va « coller » le poumon.
- Talc. Peut-être la méthode la plus efficace. Mais certains centres de transplantation considèrent que cette méthode est une contre-indication à la transplantation.
- Pleurodèse chirurgicale. Abrasion mécanique des surfaces pour créer une irritation et les faire cicatriser, et donc adhérer.
- Méthode combinatoire : utiliser plusieurs techniques.

Chylothorax

Les cellules LAM peuvent obstruer le flux lymphatique.

Le chyle est un liquide laiteux, riche en graisse qui s'écoule dans les canaux lymphatiques.

Un blocage de lymphes peut provoquer une accumulation de liquide dans la cavité thoracique. On l'appelle un chylothorax.

Traitement du chylothorax

- Drainage avec un tube.
- Régime « sans graisse » pour diminuer la formation de chyle.
- Médicaments (tels que sirolimus).
- Pleurodèse.
- Chirurgie pour ligaturer le vaisseau lymphatique thoracique.
- Embolisation lymphatique.

Angiomyolipomes rénaux (AML)

Tumeurs composées de vaisseaux sanguins, de cellules musculaires lisses immatures et de graisse

Les AML ont une apparence caractéristique au scanner

LAM sporadique, 30%, AML petits, souvent unilatéraux et asymptomatiques

STB-LAM : AML bilatéraux, souvent de grande taille, qui ont tendance à saigner.

AML : Complications

De nombreux AML ne provoquent pas de symptômes.

Certains AML peuvent être douloureux et saigner, parfois fortement.

Le risque de saignement augmente avec la taille de la tumeur.

L'intervention est souvent recommandée lorsqu'ils dépassent 4 cm.

Des AML multiples peuvent détériorer le tissu normal et compromettre la fonction du rein.

AML traitement

Embolisation, de manière à couper l'arrivée de sang dans la tumeur.

Médicaments, tels que sirolimus ou everolimus.

Chirurgie pour enlever la tumeur et protéger le tissu rénal normal.

Lymphangioliomyomes

Les lymphangioliomyomes sont des structures kystiques contenant de la lymphe, généralement dans l'abdomen.

La plupart ne provoquent pas de symptômes.

Certains peuvent cependant gêner et créer un gonflement abdominal.

Principes généraux

Conserver un poids normal.

Pratiquer régulièrement une activité physique.

Consulter pour un soudain essoufflement ou une douleur thoracique.

S'informer sur la LAM (site web FLAM, LAM Foundation).

Se faire vacciner (grippe, pneumocoque, Covid).

Voir un médecin qui connaît la LAM (les centres spécialisés sont une grande ressource).

Œstrogène

La prédominance frappante de femmes atteintes de LAM suggère que l'œstrogène joue un rôle important.

L'exposition à l'œstrogène accélère la LAM (grossesse, contraception orale, traitements de fertilité).

Des modèles en laboratoire montrent que l'œstrogène favorise la survie et la migration des cellules LAM.

Conséquence : éviter les œstrogènes.

Les contraceptifs contenant de l'œstrogène sont généralement mis en question.

La contraception basée sur la progestérone est sans risques.

Les projets de grossesse sont à discuter avec votre spécialiste LAM.

La grossesse risque d'accélérer la perte de fonction pulmonaire et d'aggraver le risque de pneumothorax.

Œstrogène et LAM

Lorsque la LAM était encore mal connue, l'ovariectomie a été pratiquée comme début de traitement.

Mais des études rétrospectives n'ont pas démontré de bénéfice résultant de cette option, même si des exemples de cas individuels montrent que cela a pu parfois aider.

Cela reste un domaine de recherche.

Les thérapies anti-œstrogéniques ne sont actuellement pas recommandées hors des essais cliniques.

Inhalateurs

Une obstruction réversible à la ventilation pulmonaire peut être observée chez 20% de femmes atteintes de LAM.

Des patientes LAM peuvent également souffrir d'asthme ou de BPCO.

L'essai de broncho-dilatateurs peut être utile s'il y a une obstruction.

Sirolimus

Sirolimus est un médicament immunosuppresseur qui cible la voie mTORC1

Ce médicament est utilisé à diverses fins :

- Enrobage de stents cardiaques
- Prévention de rejet à la suite d'une transplantation d'organe
- Soigner la LAM

Autres noms : rapamycine, rapamune

Everolimus est un autre inhibiteur mTOR qui semble avoir des effets similaires, mais est moins bien étudié pour la LAM.

Essai clinique MILED

Cet essai a étudié le cas de 89 patientes LAM ayant une fonction pulmonaire anormale (VEMS moins de 70%)

Un essai de deux ans, randomisé, en double aveugle, avec placebo, a montré que la capacité pulmonaire des personnes traitées durant 12 mois avec sirolimus se stabilisait, mais déclinait à nouveau dès l'arrêt du traitement.

Essai clinique MILES

Cet essai a montré que le VEF1 se stabilise avec les traitements à la rapamycine

- VEMS décroît de 12 ml/mois avec placebo
- VEMS décroît de 1 ml/mois avec sirolimus

La capacité vitale forcée (CVF) est améliorée, tout comme la qualité de vie et la capacité fonctionnelle.

Lorsque l'on arrête le sirolimus, le déclin ordinaire dû à la maladie reprend son cours.

Thérapie médicamenteuse : sirolimus

Des essais complémentaires ont démontré :

- Diminution de la taille des AML
- Réduction des effusions chyleuses
- Réduction des lymphangiomeiomyomes
- Diminution des dosages VEGF-D
- Possible réduction des pneumothorax.
-

Sirolimus

Généralement bien toléré.

Effets secondaires possibles :

- Aphtes
- Diarrhée
- Éruptions cutanées
- Cholestérol élevé
- Infection
- Oedème
- Nausée
- Élévation du taux de sucre dans le sang
- Kystes ovariens
- Hypertension
- Inflammation pulmonaire (rare).
-

Inhibiteurs mTOR : prochaines étapes

De nombreuses questions se posent encore :

- Quelle est la dose optimale ? Des doses plus basses sont-elles efficaces ?
- Durée de la thérapie : Durant combien de temps, peut-on le prendre ? Y a-t-il une résistance qui s'établit après un certain temps ?
- Y a-t-il un bénéfice à un traitement précoce ? Le traitement précoce chez des patientes en début de maladie peut-il préserver leur capacité respiratoire ?
- Toutes les personnes sous sirolimus ne voient pas leur état s'améliorer. Pourquoi ?
- Une combinaison de plusieurs thérapies serait-elle utile ?
-

Oxygène

En cas d'état avancé de la maladie, un supplément d'oxygène améliore l'oxygénation du sang et des tissus.

Les saturations en oxygène peuvent être facilement mesurées en utilisant un oxymètre.

Une saturation de 88-92% est en général acceptable.

Divers systèmes de fourniture d'oxygène peuvent répondre aux différents besoins personnels.

Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une solution pour les patientes dont la maladie est à un stade avancé.

Il n'y a pas qu'un seul critère pour décider d'une transplantation :

- Maladie sévère (VEMS au-dessous de 30%).
- Sévère limitation de la capacité de mouvement.
- Hypoxie (sous-oxygénation).
- Qualité de vie diminuée.

Pour les patientes LAM, la transplantation offre des taux de survie équivalents ou supérieurs à ceux de patients recevant une transplantation pour une autre raison.

Étapes suivantes

- Affiner l'usage des inhibiteurs mTORC1.
- Explorer l'usage combiné de thérapies avec d'autres médicaments.
- Améliorer la compréhension du rôle du système immunitaire dans la LAM.
- Est-ce que des thérapies utilisant le système immunitaire pourraient être efficaces dans la LAM ?
- La recherche est nécessaire pour améliorer notre compréhension de la LAM et trouver un moyen de la guérir !