

Chapitre 7

LAM et essais cliniques : qu'avons-nous appris ?

Dr Nishant Gupta

Directeur scientifique de la *LAM Foundation*, Université de Cincinnati Medical Center, Cincinnati



Les « essais cliniques » sont des recherches conduites sur des êtres humains pour répondre à des questions spécifiques relatives à la sécurité et l'efficacité de médicaments. Ces essais sont indispensables pour développer de nouveaux traitements pour les patientes.

Phase I : évaluer la sécurité du produit, établir le bon dosage, identifier les effets secondaires.

Phase II : tester l'efficacité, et continuer à évaluer la sécurité.

Phase III : confirmer l'efficacité, surveiller les effets secondaires, comparer avec d'autres traitements, collecter l'information.

Phase IV : Après approbation par les autorités de santé, apporter encore plus d'information sur les risques, les bénéfices et le meilleur usage.

Différents types d'essais cliniques

Il existe de nombreuses manières de concevoir et organiser un essai clinique :

- Un seul groupe d'étude
- Deux groupes en parallèle
- Randomisé (patients choisis au hasard), contrôle placebo (simulacre de médicament qui ne contient pas de molécule pharmacologiquement active), double aveugle (patient et médecin ignorent si c'est le médicament ou un placebo)
- Croisé (fréquent pour les maladies rares), chacun des groupes de patients reçoit le médicament pour un certain temps. Idem pour le placebo. Ainsi, tout le monde a les mêmes chances.
- Factoriel – 2 ou plusieurs médicaments, chacun seul et en combinaison, évalués en parallèle avec un groupe de contrôle
- Séquentiel – les participants reçoivent des médicaments selon les objectifs préalablement atteints dans l'étude, par exemple une augmentation des doses.
- Protocole maître : Construction d'étude unificatrice qui comprend plusieurs sous-groupes et sous-études, avec des patients atteints de maladies identiques ou différentes et qui utilisent un ou plusieurs médicaments pour les traiter. Initialement conçus pour l'oncologie, les essais de protocole maître visent à évaluer simultanément plus d'un médicament expérimental et/ou plus d'un type de cancer au sein de la même structure.

CAST (Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial)

CAST, lancé en 2003 a été le premier essai clinique d'un traitement pour la LAM.

CAST a montré que le sirolimus améliore la fonction pulmonaire et que des angiomyolipomes diminuent de volume. Mais on constate que l'état de santé se détériore à nouveau à l'arrêt du traitement.

MILES (Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus)

Cet essai (2004-2010), randomisé, en double aveugle, vérifiait si le sirolimus améliore vraiment la fonction pulmonaire de patientes LAM.

Le succès de cet essai a conduit à l'approbation du sirolimus comme traitement de la LAM par la FDA (*Federal Drug Administration* américaine). Depuis, ce médicament a été approuvé également dans de nombreux pays en Europe, Corée du Sud, Japon, Russie, Brésil, Uruguay, etc.

Doxycycline

La doxycycline est un antibiotique antibactérien. Ce médicament est indiqué dans le traitement d'infections respiratoires, génitales, urinaires, cutanées, oculaires ou générales. Pour la LAM, un essai thérapeutique mené par l'université de Nottingham entre 2009-2015, a montré que ce médicament n'entraînait pas d'amélioration de la fonction pulmonaire, comparée à celle d'un groupe placebo de référence.

Letrozole (TRAIL, Trial of Aromatase Inhibition in Lymphagioleiomyomatosis)

Ce médicament anti-cancéreux est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées, afin de prévenir les récives. Pour la LAM, une étude de douze mois a montré – par rapport à un groupe de contrôle placebo – que le médicament était sûr, mais l’essai n’a pas pu faire la preuve de son efficacité pour la LAM.

Sirolimus et hydroxychloroquine

L’hydroxychloroquine est un médicament utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices ; il est prescrit en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé. L’hydroxychloroquine est inscrite sur la liste des médicaments essentiels établie par l’OMS. Comme on sait, cette molécule a été étudiée dans la lutte contre le Covid-19, ainsi que, en conjonction avec le sirolimus, pour son potentiel appliqué à la LAM. Cet essai en phase I, mené sur 48 semaines, n’a pas donné de résultats probants.

Simvastatine, en combinaison avec sirolimus

Ce médicament est un hypolipidémiant de la famille des statines. Il permet d’abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides circulant dans le sang. Des études cliniques ont montré l’aptitude des statines à diminuer le risque de mortalité et de survenue d’événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Cette étude, menée sur seulement 10 personnes, a montré que Simvastatine est sûre en conjonction avec sirolimus.

Celecoxib

Célécoxib est utilisé pour le traitement de l’arthrite inflammatoire et de l’arthrose. Les coxibs sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens spécialement conçus pour réduire les risques d’ulcères à l’estomac. Un essai clinique en phase I a montré que celecoxib, administré à des patients qui ne sont pas sous sirolimus, est un traitement sûr, qui tend à abaisser le taux de VEGF-D.

Autres essais médicamenteux en cours

- *MILED* : administration précoce de basses doses de sirolimus pour des patientes ayant encore une fonction pulmonaire normale ou presque normale.
- *Saracatinib* (inhibiteur de kinases qui jouent un rôle dans la prolifération de tumeurs). Études en *phase I et II*. Pas encore publiées. Un examen préliminaire donne à penser qu’il n’y a pas de bénéfice clairement établi, mais qu’il y a en revanche de potentiels effets secondaires.
- *Nilotinib* (inhibiteur puissant de l’activité tyrosine kinase, notamment administré contre les leucémies). Début d’étude dans les cas de LAM, pour s’assurer de la sécurité du médicament.
- *Nintedanib* (inhibiteur de tyrosines kinases, ralentit le déclin de la fonction respiratoire dans une vaste gamme de maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques. En Italie, un essai ouvert pour la LAM.
- *Loratidine* (antihistaminique, destiné au traitement des maladies allergiques). Pour la LAM, un essai *Phase II* est en cours en Espagne, avec des patientes sous sirolimus. Certaines, choisies au hasard, reçoivent la loratidine, les autres, un placebo.

- *Resveratrol* (puissant antioxydant, favorise le maintien des cellules et le bon développement de l'organisme). Essai de 28 semaines en *phase II* sur 25 sujets, à qui l'on a administré des doses progressives de resveratrol, à savoir 250 mg/jour durant 2 mois, puis 500 mg/jour, durant 2 mois, enfin 1000 mg durant deux mois. Ce complément alimentaire, tiré entre autres des pépins de raisin, est sûr et peut avoir un effet bénéfique s'il est pris avec le sirolimus. Mais on ne sait pas encore si le bénéfice est dû au resveratrol, ou au sirolimus. Il n'y a pas eu de groupe de contrôle, et l'amélioration de la qualité de la vie peut résulter d'autres raisons, indépendantes de la LAM.

MILED et traitement précoce de la LAM

Hypothèse : l'administration précoce de sirolimus à faible dose chez des patientes à fonction pulmonaire normale peut prévenir un futur déclin pulmonaire.

Patientes éligibles : VEMS > 70% et qui ne reçoivent pas de traitement

Durée de l'étude : 96 semaines par sujet

Objectif d'enrôlement : 60 patientes

Enrôlement actuel : 52 patientes

Pour plus d'informations, contacter Carrie Keininger à keinicl@ucmail.uc.edu ou la *Lam Foundation*

Autres possibilités prometteuses

Mizoribine (médicament immunosuppresseur, autorisé par le gouvernement japonais en 1984, qui a déjà montré ses avantages pour l'arthrite rhumatoïde, lupus néphritis et autres maladies rhumatismales.

Mastocytes. Cellules présentes dans les tissus conjonctifs, qui font partie des globules blancs. Ils se caractérisent par la présence dans le cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine. Ces cellules contribuent à la défense contre les agents infectieux et à la cicatrisation, mais sont également associées à l'allergie.

Immunothérapie. L'immunothérapie, en particulier les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires (checkpoints), a déjà modifié la prise en charge standard et le pronostic de certains cancers. C'est une technique qui soulève beaucoup d'espairs. Le système immunitaire défend et protège notre corps contre les infections et les maladies. Il est formé d'organes, de cellules particulières et de substances qui agissent ensemble pour trouver et combattre les germes, comme les virus ou les bactéries, ou encore les cellules anormales ou malsaines qui provoquent des maladies telles que le cancer.

VEGFR3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3) régule le développement et le maintien des systèmes cardio-vasculaire et lympho-vasculaire du corps. VEGFR3 joue un rôle important dans le développement du système lymphatique.

Thérapie hormonale contre les cancers hormono-sensibles ou hormono-dépendants. C'est en fait un traitement antihormonal, qui supprime la fabrication des hormones et bloque leur action.

Leçons à tirer de ces essais

Les essais cliniques fournissent des informations précieuses
Celles-ci seront très utiles aussi pour des recherches ultérieures.

Le recrutement de patientes pour ces essais est difficile.

Par exemple :

Étude	Enrôlement prévu	Enrôlement réel
MILES	120	89
Doxycycline	40	23
TRAIL	50	17

Sur le nombre de personnes qui, a priori, se déclarent favorables à participer à un essai, un grand nombre doivent renoncer, dont près de 40% parce qu'elles ne répondent pas aux critères fixés pour l'étude. Mais il y a aussi de nombreuses autres raisons :

- Attente de transplantation
- Coût
- Enfants à charge
- Difficulté à voyager
- Travail
- L'essai prend trop de temps
- Complications dues à l'oxygène
- Risque d'effets secondaires
- La maladie pourrait empirer
- Risque d'avoir un placebo
- Prend trop de médicaments
- Le médecin traitant s'oppose à la participation
- La maladie est stable (...) etc

Les essais cliniques coûtent cher

En sites (hôpitaux, laboratoires), personnel, exigences réglementaires, temps, déplacements.

Sirolimus est très efficace

Il est difficile de montrer pour d'autres médicaments une efficacité qui viendrait s'ajouter à celle du sirolimus.

Il faut des groupes de volontaires bien plus importants pour démontrer de petits effets.

Il est difficile aussi d'avoir un groupe placebo.

Il faut progresser

Les essais cliniques traditionnels, établis sur des groupes restreints, sont utiles, mais n'ont pas amené de grands progrès.

On écarte sans doute des traitements potentiellement utiles en raison de l'échec d'études conventionnelles fondées sur un certain type de mesures de résultats.

Il faut intégrer aussi aux essais cliniques des éléments qui sont importants pour les patients.

Solutions

Meilleurs objectifs

- Peut-être que la mesure VEMS n'est pas déterminante pour avancer, tout particulièrement pour les études en relation avec le sirolimus.
- Des biomarqueurs, comme le VEGF-D, semblent prometteurs dans certaines situations.
- Des biomarqueurs liés au fonctionnement du médicament doivent être identifiés et mesurés, et intégrés à tout nouvel essai.
- Des résultats en imagerie sont incontestables. Par exemple la diminution des AML ou le scanner spécifique démontrant la LAM. Carmen Priolo, du Brigham and Womens's Hospital, à Boston, travaille sur l'imagerie et les biomarqueurs : « Metabolic Imaging Biomarkers for TSC ».
- Mieux tenir compte, dans les résultats des essais cliniques, de la qualité de la vie, de la distance parcourue dans la journée, de la fatigue.

Nouvelles conceptions d'essais

Le déroulement traditionnel d'un essai est : Conception >> Conduite >> Analyse.

On peut imaginer une *démarche adaptative*. C'est-à-dire une réflexion en cours d'essai qui débouche sur une adaptation de la méthode, puis la poursuite de la conduite, et l'analyse.

Il faut sans doute développer également les essais croisés, dans lesquels chacun des deux groupes reçoit durant un certain temps le médicament et le placebo. Les essais durent alors deux fois plus longtemps, mais tous les patients bénéficient de l'apport potentiel du médicament, ce qui devrait faciliter le recrutement.

Améliorer l'efficacité – réduire le temps et les coûts associés aux essais

La télémédecine peut faciliter le recrutement et les mesures des tests de fonction pulmonaire qui peuvent se faire à domicile. Ceci permet des mesures plus fréquentes, moins de déplacements, et par conséquent on observe plus rapidement le sens d'une évolution.

Thérapie personnalisée (essais adaptés à la personne, et non plus aux groupes)

Il faut nuancer l'approche de la gestion du pneumothorax spontané. L'âge et le statut ménopausique exercent une influence sur le risque de pneumothorax spontané.

La prise d'inhibiteurs mTOR diminue de plus de 96% le risque de récurrence de pneumothorax, si l'on prend en compte l'âge, le statut ménopausique et la pleurodèse initiale.

Une variabilité des symptômes respiratoires liée au cycle menstruel peut être observée chez environ 30% des patientes LAM, et répond mal aux inhibiteurs mTOR. Ceci pourrait aider à identifier des patientes qui pourraient bénéficier d'une thérapie hormonale.

PEP Buddy est un nouvel article médical qui s'insère dans la bouche comme un sifflet. Il prolonge l'expiration, favorisant ainsi la respiration de personnes atteintes d'une maladie respiratoire. Une étude clinique est en cours pour les patientes LAM.

Être prêts à promouvoir de nouveaux essais.

- Des patientes prêtes à participer à des groupes de recherches de longue durée sont d'une importance fondamentale, notamment dans le cadre du projet MIDAS (Sécurité et durabilité du sirolimus pour le traitement de la LAM).
- Le réseau mondial des patientes LAM a un rôle à jouer.
- Idem pour le réseau mondial des centres de référence (cliniques LAM).
- Développer un consortium des essais cliniques.

Conclusion

Le nombre d'essais cliniques réalisés durant la dernière décennie atteste les progrès de la science et la bonne organisation de la communauté LAM.

Perspectives, déjà selon l'inventeur Thomas Edison :

Je n'ai pas raté. J'ai juste découvert 10'000 systèmes qui ne fonctionnent pas.

Les résultats négatifs sont aussi importants que des résultats positifs. Je ne pourrai jamais trouver le moyen qui fonctionne le mieux, si je n'ai pas trouvé tous ceux qui ne fonctionnent pas.

Nous ne pouvons pas avancer sans essais cliniques.

Nous pouvons, et nous voulons faire encore mieux lors de prochains essais cliniques

La science LAM avance à un rythme inégalé, et les prochaines découvertes fondamentales sont assurément à notre porte.

Les succès futurs exigent l'engagement de tous et toutes. Engagez-vous !