

# Chapitre 8

## LAM : état de la recherche et visions d'avenir

Dr Nishant Gupta

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



Sirolimus a une efficacité durable en stabilisant la fonction pulmonaire dans la LAM.

Sous sirolimus, le déclin de la capacité pulmonaire est de 3ml /an, tandis que précédemment, sans traitement, il était d'environ 90 ml/an.

L'essai MILED s'approche du moment où l'on pourra savoir s'il y a un bénéfice à entreprendre un 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.

On cherche encore des candidates !

Notre compréhension du mécanisme mTOR s'est considérablement améliorée et offre des cibles multiples pour des traitements potentiels.

Nous devons désormais regarder au-delà de la voie mTOR et nous intéresser à ce qui se passe à proximité des cellules LAM pour identifier de nouveaux traitements.

Le « séquençage de Sanger » ou séquençage « single cell » est un progrès considérable, notamment pour les recherches sur la LAM. C'est comme si, précédemment, on devait se contenter d'examiner un smoothie, alors que maintenant on peut distinguer chacun des fruits qui le composent. Cela permet d'observer précisément ce qui se passe autour d'une cellule LAM.

Le projet d'établir une sorte d'atlas des cellules LAM va accélérer considérablement les progrès de la recherche.

Le réseau des cliniques LAM continue de s'étoffer aux USA et dans le monde. Depuis 2018, on a vu l'ouverture aux États-Unis de nouvelles cliniques liées aux universités de Floride, de West Virginia, de New York, et de Caroline du Nord. Dans le reste du monde, de nouvelles cliniques spécialisées se sont ouvertes à Francfort, à Dublin et à Varsovie ainsi qu'à Hyderabad et au Cap, en Afrique du Sud.

L'impact du Covid sur les patientes LAM a été similaire à celui que la pandémie a eu sur la population en général, et cet impact n'a pas été aggravé par la prise de sirolimus.

Une étude spécifique a montré que sur 91 patientes LAM qui ont été affectées par le Covid-19 –à savoir 23 aux USA, 20 au Brésil, 20 en Pologne, 16 en Angleterre, 3 en Italie, 2 aux Pays-Bas, 1 au Japon –il n'y a eu qu'un décès, ce qui équivaut à une mortalité de 1%, similaire à celle de la population générale.

Il est nécessaire de parvenir à atteindre toutes les patientes LAM dans le monde. Si l'on dresse la liste de toutes les grandes villes de plus de dix millions d'habitants, très peu disposent d'un hôpital spécialisé.

De nouveaux chercheurs amènent de nouvelles énergies, de nouvelles perspectives, ainsi que leur enthousiasme qui auront un grand impact sur le futur de la LAM :

- La *LAM Foundation* attribue de multiples bourses à de jeunes chercheurs
- Il y a de nombreuses présentations de scientifiques en début de carrière
- Nouvelles idées, nouvelles perspectives = espoir pour le futur.

Un modèle informatique est en construction pour prédire l'évolution de la maladie, ce qui permettra de prendre à temps les mesures adéquates.

Les variations de symptômes respiratoires liées au cycle menstruel (syndrome prémenstruel, SPM) peuvent aider à identifier les candidates susceptibles de profiter de futures thérapies hormonales.

- Environ un tiers des patientes LAM signalent des variations SPM.
- Les patientes souffrant de SPM sont diagnostiquées plus tôt et ont plus de symptômes LAM.
- Sirolimus n'améliore pas le SPM chez la plupart des patientes.
- Il faut découvrir si les patientes LAM SPM déclinent plus vite ou répondent moins favorablement au sirolimus.
- Si cela était vrai, cela aiderait à enrôler des patientes LAM SPM dans de futurs essais cliniques d'hormonothérapie.