

PRIORITÉS DES PATIENTES LAM

Iris Bassi, Gill Hollis, Vincent Cottin, Sergio Harari, Elma Zwanenburg, Marcel Veltkamp, Alvaro Casanova, Monica Fletcher, Sarah Masefield, Pippa Powell, Jeanette Boyd, *Understanding the priorities for women diagnosed with lymphangiomyomatosis: a patient perspective*, ERJ Open Research 2016 2: 00102-2015; DOI: 10.1183/23120541.00102-2015¹

Traduction Paul Bissegger, janvier 2024

UNE ENQUÊTE MONDIALE

Il y a dix ans, en 2014, l'ELF (*European Lung Foundation*, soit Fondation pulmonaire européenne) a étroitement collaboré avec la Fédération européenne LAM (*European LAM Federation*, une organisation créée en 2010 à l'initiative de l'Italienne Iris Bassi, mais l'organisme semble avoir par la suite disparu). Il s'agissait alors de sensibiliser à cette maladie les pneumologues de la *European Respiratory Society* réunis en congrès international à Munich. En marge de ce congrès se tenait un atelier accessible sur invitation seulement, dans le cadre duquel 45 personnes de 13 pays discutaient les priorités pour des femmes atteintes de LAM en Europe. Ces contacts ont mis en évidence un besoin de collaboration entre les professionnels de la santé pour une meilleure prise en charge de cette maladie rare.

Un article, paru deux ans plus tard, fait le point de ces travaux.

Une enquête a été conduite auprès des groupes LAM de divers pays européens. Le questionnaire comprenait 26 questions, en évitant des sujets qui auraient été spécifiquement liés à l'un ou l'autre pays. L'enquête portait sur cinq domaines-clé : diagnostic LAM, traitement, soins, vivre avec la LAM et recherche. Le questionnaire invitait les personnes à fixer un ordre de priorité pour un certain nombre de points dans chacun des secteurs-clé.

L'enquête, diffusée de manière internationale de façon à toucher le plus de patientes possibles, a été conduite sur une durée de deux mois, en sept langues (anglais, allemand, italien, français, espagnol, suédois et norvégien). Leur traduction en anglais a été faite par des membres polyglottes de la Fédération LAM européenne.

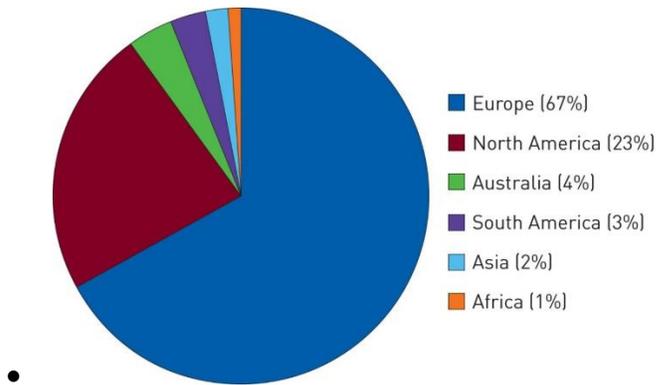
Au total, 572 questionnaires ont été retournés, dont 87% remplis par des patientes LAM, 7% par des proches ou des soignants, 4% par du personnel médical, et 2% qualifiés de divers.

Géographiquement, les réponses venaient du monde entier. Par ordre d'importance :

- Europe (Italie, Angleterre, France, Allemagne, Espagne, Suède, Suisse, Autriche, Irlande, Pologne, Belgique, Danemark, Croatie, Pays-Bas, Norvège, Russie, Luxembourg, Portugal et Roumanie).
- Afrique (Égypte et Afrique du Sud).

¹ <https://openres.ersjournals.com/content/2/2/00102-2015>

- Asie (Israël, Turquie, Japon, Singapour et Pakistan).
- Amérique du Nord (USA, Canada et Mexique)
- Amérique du Sud (Argentine, Chili, Brésil, Colombie et Pérou)
- Australie.



Les témoignages des cinq régions ont été analysés et rangés par ordre de priorité. Une échelle de 6 points permettait de hiérarchiser chaque question selon : « top priorité », « haute priorité », « important mais pas urgent », « pas une priorité mais doit être fait », « action requise », et « pas sûr ». Le nombre des réponses « top priorité », « haute priorité » dans chaque domaine ont été combinées et convertis en pourcentages pour définir les 10 principales priorités dans toutes les régions.

Les 10 principales priorités ont été reprises pour être discutées dans le cadre de l'atelier évoqué plus haut, en marge du congrès de l'ERS à Munich en 2014. Le groupe de discussion comprenait des patientes LAM, des proches, et des personnes travaillant dans ce domaine (médecins, chercheurs et représentants de l'industrie). Les 45 participants venaient de pays aussi divers que : Allemagne, Angleterre, Autriche, Croatie, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suède et des États-Unis. De nombreuses organisation de patientes étaient représentées : LAM Italia, LAM Selbsthilfe Deutschland, LAM Academy (Suède), Asociacion Espagnola de Linfangioleiomiomatosis, LAM Action (Angleterre), LAM Support Ireland, France LAM (FLAM), LAM Group Bremen (Allemagne), et E-TSC (Association européenne de la Sclérose tubéreuse de Bourneville).

Enfin, la synthèse de ces discussions a été présentée au Congrès médical de l'ERS, auquel participaient des pneumologues du monde entier.

TABLEAU : Symptômes physiques et expérience psychologique de la LAM

Symptômes physiques primaires	Expérience psychologique
Essoufflement Manque d'énergie, fatigue Toux Sensations dans la poitrine	Frustration Souci Perte d'identité Embarras ou culpabilité Saine révolte contre la maladie

Priorités

Pour clarifier la discussion les priorités ont été groupées par thèmes :

- Diagnostic (priorités 1, 5, et 9)
- Disponibilité du médicament, accès et recherche (priorités 2, 6, et 8)
- Traitement et transplantation pulmonaire (priorités 4 et 10)
- Soins (priorités 3 et 7)

Diagnostic

Priorité 1 : Améliorer les méthodes d'identification des patients avec une maladie active

Priorité 5 : Améliorer le diagnostic non invasif

Priorité 9 : améliorer les biomarqueurs pour le diagnostic

Le progrès en matière de diagnostic était partout au premier rang des priorités, pour identifier les patientes atteintes LAM en évolution rapide, et pour développer des méthodes de diagnostic non-invasives et découvrir des biomarqueurs. Du fait de la rareté de la maladie, le personnel médical connaît souvent mal la LAM, ce qui mène à des erreurs de diagnostic ou parfois à de longues errances médicales. Comme on dispose désormais d'un médicament capable de ralentir, voire parfois de stopper la maladie, il est très important que les patientes soient diagnostiquées aussi vite que possible, de manière à ce que le meilleur traitement puisse être planifié.

En 2012, une étude a démontré l'efficacité du biomarqueur VEGF-D, puisqu'un diagnostic assuré a pu être établi sans biopsie pour 79% des malades étudiées. Il apparaissait donc important de mettre à jour les *Guidelines* de l'ERS pour limiter les biopsies chirurgicales.

Disponibilité des médicaments, accès et recherche

Priorité 2: Disponibilité des médicaments LAM dans tous les pays de l'Union européenne

Priorité 6: Accès à des traitements à faible dose de sirolimus/everolimus

Priorité 8: Opportunité, pour les patientes, de participer à des essais cliniques

Les patientes mettent une haute priorité à pouvoir accéder à des médicaments tels que le sirolimus dans l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cette accessibilité est encore très variable, selon les pays. Les patientes aimeraient également recevoir plus d'informations sur des thérapies combinant plusieurs médicaments et plus d'opportunités pour participer à des essais cliniques.

L'essai MILES, ainsi qu'une autre étude établie sur une plus longue période avec 38 patientes traitées entre 3,5 et 5 ans, ont démontré l'efficacité dans la durée du sirolimus pour la LAM. Ce médicament a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) américaine en 2015.

Une autre étude, conduite de janvier 2010 à juin 2012 avec 24 patientes vivant aux États-Unis, en France et en Italie, a démontré l'efficacité aussi de l'everolimus pour des patientes atteintes de LAM sporadique ou STB.

Les registres de patients et les bio-banques constituent une ressource précieuse et sont particulièrement importants pour les maladies rares, le faible nombre de cas étant souvent un défi pour la recherche. En 1997, un tel registre a été établi aux États-Unis pour saisir des données démographiques, cliniques, physiologiques et radiographiques de patientes LAM. Ces données peuvent être utiles dans le monde entier pour des recherches cliniques. Un tel registre existe aussi en France (RE-LAM-CE) dont les données sont collectées Lyon.

Traitement et transplantation pulmonaire

Priorité 4: La transplantation pulmonaire devrait être accessible à plus de patientes

Priorité 10: Développement d'un service de dons d'organes à l'échelle européenne

La transplantation pulmonaire est désormais largement acceptée comme option thérapeutique pour les personnes atteintes de LAM à un stade avancé. Mais en raison du petit nombre d'organes disponibles, cette possibilité est souvent encore relativement restreinte, d'autant plus que la limite d'âge, variable selon les pays, joue également un rôle. En 2005, un rapport du Registre de la Société internationale pour la transplantation cœur-poumon signale que seulement 1,1% des cas de transplantations adultes concernaient des patientes LAM. En 2005, une étude américaine

s'intéressant aux patientes LAM transplantées entre janvier 1987 et de décembre 2002 a montré un meilleur taux de survie chez les Lamistes que les personnes transplantées pour d'autres causes de maladie pulmonaire. En France, une étude multicentre portant sur des patientes LAM transplantées entre 1988 et 2006 a établi de même que la transplantation était un moyen de traitement efficace dans les cas de LAM à un stade terminal.

Toutefois, la disponibilité d'organes varie considérablement entre les différents pays d'Europe. Lors de cet atelier de discussion, les patientes LAM ont insisté sur le fait qu'elles souhaitaient que les transplantations pulmonaires soient plus facilement accessibles aux patientes LAM, avec moins de délai d'attente.

Eurotransplant est actuellement responsable de l'allocation d'organes dans huit pays membres et a introduit un score d'allocation pulmonaire. Ce score vise à prioriser les personnes figurant sur la liste d'attente en estimant le degré d'urgence et la probabilité de succès après transplantation (www.eurotransplant.org). Une extension à l'ensemble des pays européens pourrait être utile. Les patientes, bien qu'elles reconnaissent que ces objectifs sont ambitieux et constituent un vrai défi, estiment néanmoins qu'une collaboration plus efficace dans l'ensemble de l'Europe améliorerait l'accès au traitement, y compris la transplantation.

Soins

Priorité 3 : Toutes les patientes devraient avoir accès à un centre spécialisé LAM

Priorité 7 : Améliorer les soins aux patientes des hôpitaux/services non spécialisés

Une haute priorité pour les patientes est la possibilité d'accéder à un centre LAM spécialisé pour le traitement et le suivi. La Fondation LAM aux États-Unis a encouragé un réseau international de cliniques LAM afin d'améliorer les soins et le traitement des patientes atteintes de cette maladie. Cela inclut des liens avec plusieurs centres LAM en Europe (dont Barcelone, Dublin, Lausanne, Lyon, Milan, Nieuwegein (Pays-Bas), Nottingham et Zagreb en Croatie).

Les spécialistes LAM en Europe souhaitent, quant à eux, des centres couvrant de larges secteurs géographiques et des collaborations entre eux. Il faut que les patientes voient au moins une fois par année par un médecin ayant une expertise de LAM, ou puissent se rendre dans un centre spécialisé dans le diagnostic et le traitement.

En 2014, l'Europe cherche à financer et établir un réseau des Malades rares, afin, là aussi, d'améliorer le diagnostic et le traitement en fournissant aux patients des soins de haute qualité. Si un tel réseau peut être développé dans le domaine des maladies respiratoires, cela améliorera les chances d'un réseau de cliniques LAM.

Recherche : priorités du point de vue des patientes

L'importance de la recherche pour les patientes atteintes de LAM transparaît à travers les résultats de l'enquête. Elles mettent en évidence le désir d'accéder aux essais cliniques et d'être tenues

informées des derniers essais et résultats scientifiques. Par ailleurs, les participants à l'atelier ont également discuté de leurs priorités en matière de sujets de recherche. Les sujets jugés importants par tous les participants sont répertoriés dans le tableau 3.

TABLE : Domaines de recherches prioritaires

Diagnostic
Comment développer de meilleures méthodes de diagnostic non invasives pour une détection précoce de la progression de la LAM
Comment développer une meilleure information sur l'évolution probable de la maladie, peut-être grâce à de nouveaux biomarqueurs
Comment l'œstrogène influence-t-il la LAM ?
Analyse des complications liées à la maladie, notamment sur le plan gynécologique
Quel est le rôle du système lymphatique dans l'amélioration du taux de survie ?
Médicaments
Quelle est l'efficacité du sirolimus comme médicament préventif ?
Analyse de la toxicité des médicaments sur le système ovarien
Pourquoi certaines personnes développent-elles une résistance au traitement, ou n'y répondent pas ?

Plusieurs constats ont été fait touchant la recherche sur la LAM, y compris la difficulté d'entreprendre une étude avec un nombre suffisant de patientes. En ce domaine, l'établissement, aux niveaux nationaux et Européen, de registres de patientes et de bio banques, va progressivement répondre à cette difficulté. D'autres défis majeurs sont la variété des traitements selon les pays et le fait que des essais à plus grande échelle devraient être financés avec l'aide de l'industrie pharmaceutique. Les liens que les organisation LAM ont déjà établis avec cette industrie doivent être développés.

À mesure que la compréhension de la biologie cellulaire de la LAM se développe, il devient évident que la recherche dans d'autres domaines pathologiques pourrait avoir des implications pour la LAM. La transposition de cette recherche dans le contexte de la LAM serait utile. Avec un meilleur financement, les chercheurs pourraient établir des liens avec d'autres groupes de maladies rares et

favoriser une plus grande coopération entre les équipes de recherche américaines et européennes sur des sujets tels que le cancer et l'épigénétique liés à la LAM.

Toutes les parties prenantes de la LAM doivent travailler ensemble pour garantir que la recherche puisse être financée et coordonnée de manière adéquate. Il y a des leçons à tirer des autres maladies respiratoires. Les réseaux de recherche pilotés par les patients, tels que le *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI) aux États-Unis, peuvent être un moyen de garantir que les données des patients soient collectées et prêtes à être utilisées pour la recherche dans le monde entier.

Conclusions et recommandations

Cet article résume d'importantes discussions avec les organisations de patientes, tenues sous l'égide de la *European LAM Foundation*. La présence de professionnels de la santé garantit que les priorités dégagées soient réalistes et constituent des objectifs atteignables.

Il y a un certain nombre de défis méthodologiques à réunir les perspectives des patientes, et la démarche a été pragmatique, puisqu'il s'agissait de réunir un aussi grand nombre de patientes que possible. Cette enquête dans le monde et en Europe devrait fournir des matériaux importants pour de futures études plus rigoureuses.

Impliquer les organisations de patients dans des déclarations de consensus ou des groupes de travail est devenu indispensable, en particulier pour les maladies rares et orphelines. Les initiatives des patients sont essentielles pour éclairer la recherche clinique future, révéler des problèmes structurels dans les normes de soins, attirer l'attention du monde politique, et garantir que les objectifs reflètent les besoins des patients, ce qui, à l'évidence, conduit à de meilleurs résultats.

DIX ANS PLUS TARD, QUELLE APPRÉCIATION ?

En 2024, Gill Hollis, présidente de l'association anglaise *LAM Action*, qui a elle-même participé à l'enquête, formule d'intéressantes remarques critiques que voici :

En 2014, la prescription de sirolimus était encore très nouvelle, et sa disponibilité dans les pays européens très limitée.

Par conséquent, un accent plus fort qu'aujourd'hui était sans doute mis sur la transplantation pulmonaire comme traitement de la LAM.

Une critique spécifique porte sur le fait que l'étude cherche à dégager les priorités des patientes LAM en EUROPE, mais cette enquête, globale, ne comprend que 67% de patientes européennes. De nombreuses réponses venaient de pays extra-européens, avec, tout particulièrement, une proportion significative de retours des États-Unis (23%). Cet aspect était important, car le traitement et les soins variaient très fortement entre les différents pays. Ce trait sera à prendre en compte dans une future étude du même genre.

Gill Hollis critique également le fait que l'étude n'a pris en compte qu'un seul article scientifique pour décrire les symptômes de la LAM². Or, certains points de cet article portent à contestation, notamment l'assertion qu'un symptôme psychologique moins commun de la LAM consisterait en de « légères difficultés cognitives ». Ceci prête à discussion !

Il y a sans doute aujourd'hui une meilleure reconnaissance des symptômes psychologiques de la LAM et de leur impact sur les patientes. Mais quelles facilités ont aujourd'hui les patientes LAM pour avoir accès à un soutien psychologique ?

Dans le même ordre d'idées, plus de femmes vivent aujourd'hui avec une forme plus douce de cette maladie. La prescription assez généralisée de sirolimus signifie pour de nombreuses d'entre elles que la progression de la maladie est plus lente qu'en 2014. Il est donc possible que les besoins et les priorités des patientes évoluent et changent.

Enfin pour toutes les patientes LAM, un accent plus important est mis aujourd'hui sur « Comment vivre sa vie avec la LAM » ? C'est ce qu'attestent divers outils, notamment la réhabilitation respiratoire, l'éducation thérapeutique du patient, ou encore l'application LAMFit développée par la LAM Foundation, qui promeut elle aussi le développement de l'activité physique.

² A. Belkin et al. "Getting stuck with LAM patients' perspectives on living with lymphangioliomyomatosis", dans Health Qual Life Outcomes 2014, 12, 79.