

## TRAITEMENT DE LA LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE PAR RAPAMUNE®

### DOCUMENT D'INFORMATION POUR LE MEDECIN

#### **JUSTIFICATION DU TRAITEMENT**

La vitesse de progression de la lymphangioléiomyomatose (LAM) pulmonaire est très variable d'une patiente à l'autre. En l'absence de traitement, les patientes qui présentent une progression rapide de la maladie développent une insuffisance respiratoire irréversible nécessitant une oxygénothérapie de longue durée puis, en cas d'aggravation supplémentaire, une éventuelle transplantation pulmonaire.

La justification d'un traitement de la LAM par le sirolimus (Rapamune®) est l'existence d'une activation constitutive de la voie d'activation cellulaire *PI3K – Akt – mTOR* au cours de cette maladie, voie qui est impliquée dans la prolifération des cellules de LAM.

L'étude CAST (*Bissler N Engl J Med 2008;358:140-51*) a montré une efficacité du sirolimus sur les angiomyolipomes au cours de la LAM et de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). L'étude randomisée EXIST-2 a montré un effet favorable de l'everolimus, un analogue du sirolimus, sur les angiomyolipomes rénaux dans la LAM et la STB (*Bissler, Lancet 2013, 381:817-24*). Une autre étude a montré une efficacité du sirolimus sur les astrocytomes au cours de la STB (*Ann Neurol 2006;59:490*).

Dans l'essai CAST, il a été observé parmi les 11 patientes présentant également une LAM pulmonaire une amélioration du VEMS (en moyenne de 118 mL en 1 an), une amélioration de la capacité vitale forcée (en moyenne de 390 mL en 1 an), une diminution du volume résiduel de 439 mL en moyenne (*Bissler N Engl J Med 2008;358:140-51*).

Les résultats de l'essai MILES ont été publiés en 2011 (*McCormack N Engl J Med 2011; 364:1595-606*). Il s'agissait d'un essai randomisé contre placebo, réalisé chez 89 patientes (43 dans le groupe placebo, et 46 dans le groupe sirolimus) ayant un VEMS <70% de la valeur théorique. Les patientes avaient une atteinte fonctionnelle modérée, avec un VEMS moyen à 49% de la théorique et une distance parcourue au test de marche de 6 minutes d'environ 400 m. Le sirolimus ou le placebo ont été administrés pendant 12 mois, et toutes les patientes ont ensuite été suivies sans traitement pendant les 12 mois suivants. Le principal paramètre étudié était le déclin du VEMS.

Alors qu'un déclin du VEMS était observé sous placebo, le sirolimus a entraîné une stabilisation du VEMS, avec une différence statistiquement significative de 153 mL entre les deux groupes (soit environ 11 % du VEMS moyen initial), au bénéfice du groupe sirolimus. Il a également été observé un bénéfice sur la capacité vitale, le score de qualité de vie, et le taux de VEGF-D.

Après l'arrêt du sirolimus dans le groupe traité, la fonction respiratoire a décliné de manière parallèle à celle du groupe placebo. A la fin de l'étude (soit 24 mois de placebo, ou 12 mois de sirolimus + 12 mois de placebo), il n'existait plus de différence significative entre les deux groupes par rapport à l'état basal. Il n'a pas été observé de différence de la distance parcourue en 6 minutes, ni du transfert du monoxyde de carbone (CO).

Les effets secondaires observés ont été plus fréquents sous sirolimus, mais la fréquence des effets secondaires graves n'a pas été différente entre les deux groupes. Les principaux effets secondaires observés étaient des aphtes, de la diarrhée, des nausées, une augmentation du taux sanguin de cholestérol, des rougeurs cutanées, et un œdème des extrémités.

Au total, cet essai a montré que le sirolimus peut stabiliser la fonction respiratoire chez les patientes ayant une atteinte fonctionnelle modérée, et donc repousser le délai d'une transplantation éventuelle. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés avec sécurité aux patientes ayant une détérioration sévère ou au contraire seulement légère de la fonction respiratoire. L'intérêt du traitement à long terme (>1 an) n'est pas connu.

L'effet bénéfique du sirolimus sur le déclin du VEMS a été confirmé dans des études observationnelles (*Taveira-DaSilva, Ann Intern Med 2011;154:797-805. Neurohr Respir Res. 2011;12:66*). Un bénéfice sur les chlyothorax a aussi été rapporté (*Taveira-DaSilva, Ann Intern Med 2011;154:797-805*).

Ces résultats permettent d'envisager un traitement par sirolimus chez les patientes atteintes de LAM avec altération fonctionnelle respiratoire modérée, sur une base individuelle, après une évaluation dans un Centre de compétences ou le Centre de référence.

### **PATIENTES AUXQUELLES PEUT ÊTRE PROPOSÉ LE TRAITEMENT**

- Age de 18 ans ou plus
- Diagnostic de LAM certaine établi selon les critères internationaux (*Johnson Eur Respir J 2010; 35: 1–13*) :
  1. Tomodensitométrie (TDM) pulmonaire caractéristique ou compatible et biopsie pulmonaire remplissant les critères histopathologiques de LAM, ou
  2. TDM pulmonaire caractéristique et l'un des éléments suivants :
    - Angiomyolipome(s) du rein
    - épanchement chyleux thoracique ou abdominal
    - lymphangioléiomyome ou adénopathies atteintes par la LAM
    - STB certaine ou probable
- Patiente informée qu'il s'agit d'un traitement proposé en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du sirolimus dans cette indication.
- Il est proposé de ne traiter que les patientes présentant une progression significative de la maladie respiratoire, définie par une diminution du VEMS  $\geq 15\%$  et  $\geq 200$  mL en une année, confirmée sur 2 mesures indépendantes, et non due à un phénomène intercurrent (pneumothorax, pleurodèse, épanchement pleural).

- les indications autres qu'une détérioration de la fonction respiratoire doivent être évaluées individuellement (p.ex. chylothorax récidivant pour lequel une pleurodèse ou une ligature du canal thoracique est envisagée).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Grossesse ou allaitement
- Contraception de fiabilité insuffisante
- Anomalie hématologique ou hépatique (une ou plusieurs des anomalies suivantes : transaminases > 3 X la normale ; hémocrite <30% ; plaquettes <80 G/L ; neutrophiles < 1 G/L ; leucocytes <3 G/L)
- Traitement chirurgical <8 semaines (à l'intérieur d'une cavité corporelle ou nécessitant > 3 points de suture)
- Pneumothorax < 2 mois
- Infection en cours
- Hyperlipidémie non contrôlée
- Clairance de la créatininémie < 60 mL/min
- Antécédents de cancer dans les 2 dernières années (autre qu'un carcinome cutané basocellulaire ou spinocellulaire, ou un carcinome du col utérin)
- Antécédents d'infarctus myocardique, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral lié à une athérosclérose
- Hypersensibilité connue au sirolimus ou à un excipient
- Inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire
- Impossibilité d'assurer une surveillance clinique régulière
- Absence de consentement éclairé

## **ÉVALUATION DE BASE**

- Examen clinique
- Numération sanguine ; bilan hépatique ; créatininémie ; glycémie ; bilan lipidique à jeûn (cholestérolémie) ;  $\beta$ HCG (si patiente non ménopausée) ; taux de lymphocytes CD4 ; bandelette urinaire; dosage du VEGF-D
- Spirométrie avec test de réversibilité
- Pléthysmographie
- DLCO
- Test de marche de 6 mn ; indice de dyspnée de Borg.
- Information de la patiente et remise d'un formulaire d'information mentionnant les principaux effets secondaires du médicament, et obtention d'un consentement écrit.

## **TRAITEMENT**

### **Rapamune® (sirolimus)**

- Traitement débuté à 2 mg/jour, soit 2 comprimés de Rapamune 1 mg en une seule prise, (posologie permettant d'obtenir un taux sérique moyen de 7 ng/mL).

- Dosage sérique du sirolimus à 3 semaines (24h +/- 4h après la dernière prise), puis tous les 3 mois, et 3 semaines après chaque modification de la posologie, en vue d'obtenir un taux sérique cible de **8 à 12 ng/mL**.

## **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Il est recommandé d'interrompre temporairement le sirolimus en cas de :

- infection des voies respiratoires supérieures nécessitant une antibiothérapie
- infiltrats pulmonaires nouveaux
- pneumothorax au cours des 2 derniers mois
- chirurgie électorale (nécessitant des sutures) au cours des 2 derniers mois

Il est recommandé d'interrompre définitivement le sirolimus en cas d'inscription sur liste de transplantation pulmonaire

## **PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez >10% des patients) sont, par ordre de fréquence : hypercholestérolémie (45%), hypertriglycémie (45%), diarrhée (32%), acné (31%), douleur abdominale (29%), anémie (27%), arthralgie (25%), infection urinaire (23%), oedème périphérique (16%), thrombocytopénie (14%), lymphocytopénie (14%), hypokaliémie (14%), lymphocèle (12%), et élévation de la LDH (11%). Une pneumopathie interstitielle peut également survenir et nécessite l'arrêt du traitement. Le détail des effets indésirables et des interactions médicamenteuses figure dans le dictionnaire Vidal.

## **GESTION DES EFFETS INDESIRABLES**

### **Aphtes**

En cas d'aphte mineur, prescrire des bains de bouche et au besoin réduire ou interrompre le sirolimus durant quelques jours ou quelques semaines. En cas d'aphte sévère ou gênant l'alimentation ou la boisson, interrompre le sirolimus. Une reprise peut être proposée à 50-100% de la dose précédente après résolution complète des symptômes.

### **Hyperlipidémie**

L'hypercholestérolémie doit être traitée en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires et du taux de LDL selon un protocole standardisé. L'hypertriglycémie doit être traitée si > 4.56 mmol/l (400 mg/dL). Si les taux de cholestérol et triglycérides ne sont pas réduits à des taux satisfaisants, diminuer la dose de sirolimus de 50% jusqu'à retour à des taux satisfaisants de lipides. Une réaugmentation du sirolimus peut être envisagée si l'effet secondaire est contrôlé.

### **Pneumothorax**

Arrêter le sirolimus durant 30 j après la résolution du pneumothorax car il pourrait retarder la cicatrisation de la brèche pleurale. Ne pas faire d'EFR durant 6 semaines.

### **Suspicion de pneumopathie au sirolimus**

S'il apparaît des infiltrats nouveaux au cliché thoracique, interrompre le sirolimus ou réduire la dose de 50%. En l'absence d'amélioration ou en cas de baisse du VEMS ou de la CVF de >30%, ou de dyspnée, toux ou autre signe de toxicité pulmonaire, stopper le sirolimus. Si l'effet indésirable disparaît, considérer une reprise du sirolimus à 50% de la dernière dose.

### **EVALUATION**

- Evaluation de la tolérance clinique et du taux sérique de sirolimus à 3 semaines.
- Tous les mois, surveillance de : bilan hépatique et rénal ; glycémie, bilan lipidique à jeûn avec cholestérolémie ; numération formule sanguine ; bandelette urinaire.
- Tous les 3 mois :
  - Examen clinique
  - Dosage sanguin de sirolimus
  - Bilan hépatique et rénal, glycémie, bilan lipidique à jeûn avec cholestérolémie, numération formule sanguine, lymphocytes CD4, bandelette urinaire.
  - exploration fonctionnelle respiratoire complète (spirométrie, pléthysmographie, DLCO, gazométrie) à 6 et 12 mois, spirométrie simple à 3 mois et 9 mois
  - dosage du VEGF-D
  - Evaluation de tout autre paramètre pouvant être pertinent pour juger de l'efficacité objective du traitement (taille des angiomyolipomes, des lymphangiomes, présence et volume d'un épanchement chyleux, etc)

Les critères de jugement principaux sont la mesure du VEMS et de la CVF.

### **DUREE DU TRAITEMENT**

En l'état actuel des connaissances, la durée optimale du traitement est indéterminée. De manière empirique, nous proposons de réévaluer au minimum tous les 6 mois le rapport bénéfice/risque de ce traitement sur la base de données objectives.

- Si le traitement n'apporte aucun bénéfice objectif après une durée de 12 mois, il est légitime de l'interrompre.
- Si un bénéfice objectif est obtenu initialement, suivi d'une stabilisation, nous proposons de maintenir ce traitement.
- En cas d'effet indésirable du traitement dépassant le bénéfice escompté, il doit être arrêté.
- En cas de détérioration fonctionnelle respiratoire plus rapide sous traitement qu'avant son introduction, il doit être arrêté.

### **INFORMATION DE LA PATIENTE**

- Information détaillée
- Consentement écrit

## **VALIDITÉ DU PRÉSENT DOCUMENT**

**Ce document est valable jusqu' au 31.12.2014. Une actualisation est prévue tout les 12 mois en raison du caractère rapidement évolutif des données scientifiques sur ce thème.**

*Document réalisé par : R. LAZOR, V. COTTIN, B. CRESTANI, J. LACRONIQUE, D. VALEYRE, JF. CORDIER, pour le Centre de Référence et les Centres de Compétences des maladies pulmonaires rares et le Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM«O»P).*

### **AVERTISSEMENT**

*Cette proposition de traitement n'entre pas dans le cadre d'un essai thérapeutique. Son application ne peut s'effectuer que dans le cadre du contrat de soins individuel entre le médecin qui le met en œuvre et le patient qui le reçoit. Il s'applique donc sous la seule responsabilité du médecin prescripteur auquel il appartient d'informer en détail le patient (cf. document joint) et de vérifier que ce traitement est individuellement adapté à son patient.*

### **ANNEXES**

Document d'information du patient  
Formulaire de consentement

**TRAITEMENT OPTIONNEL PERSONNALISE DE LA  
LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE PAR RAPAMUNE®**

**FORMULAIRE D'INFORMATION DU PATIENT**

Madame,

Votre médecin spécialiste vous propose de traiter la lymphangioliomyomatose dont vous êtes atteinte par Rapamune® (sirolimus).

Afin de vous permettre de décider si vous souhaitez ou non recevoir ce traitement, voici quelques informations concernant cette maladie.

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie caractérisée par la prolifération de cellules musculaires lisses anormales dans différents organes. L'atteinte pulmonaire entraîne la formation de kystes dans les poumons, ce qui peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique. Il peut aussi survenir un pneumothorax en cas de rupture des kystes situés sous la surface des poumons, avec passage de l'air inspiré dans la cavité thoracique. Plus rarement peuvent survenir des crachements de sang (hémoptysies), de liquide d'aspect laiteux (chyloptysie), ou une pleurésie (chylothorax). La LAM pulmonaire peut également s'associer à des tumeurs rénales bénignes appelées angiomyolipomes, ou des manifestations cutanées ou nerveuses (LAM au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville, STB). Pour plus d'informations, vous pouvez vous référer au document d'Orphanet sur la LAM : <http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lymphangioliomyomatose-FRfrPub3386.pdf>

Une étude randomisée contre placebo évaluant l'efficacité du sirolimus dans la LAM a été publiée en 2011. 89 patientes ayant un VEMS <70% de la valeur théorique ont été étudiées (43 dans le groupe placebo, et 46 dans le groupe sirolimus). Le sirolimus ou le placebo ont été administrés pendant 12 mois, et toutes les patientes ont ensuite été suivies sans traitement pendant les 12 mois suivants. Le principal paramètre étudié était le déclin du VEMS.

Alors qu'un déclin du VEMS était observé sous placebo, le sirolimus a entraîné une stabilisation du VEMS, avec une différence statistiquement significative de 153 ml entre les deux groupes, au bénéfice du groupe sirolimus. Il a également été observé un bénéfice sur la mesure de la capacité vitale et sur le score de qualité de vie.

Après l'arrêt du sirolimus dans le groupe traité, la fonction respiratoire a décliné de manière parallèle à celle du groupe placebo. A la fin de l'étude (soit 24 mois de placebo, ou 12 mois de sirolimus + 12 mois de placebo), il n'existait plus de différence significative entre les deux groupes par rapport à l'état basal.

Les effets secondaires ont été plus fréquents sous sirolimus, mais la fréquence des effets secondaires graves n'a pas été différente entre les deux groupes. Les principaux effets secondaires sont détaillés plus loin.

Au total, cet essai a montré que le sirolimus peut stabiliser la fonction respiratoire chez les patientes ayant une atteinte fonctionnelle modérée, et donc repousser le délai d'une transplantation éventuelle. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés avec sécurité aux patientes ayant une détérioration sévère ou au contraire seulement légère de la fonction respiratoire. L'intérêt du traitement à long terme (plus d'un an) n'est pas connu.

Ce résultat permet d'envisager un traitement par sirolimus chez les patientes atteintes de LAM avec altération fonctionnelle respiratoire modérée, en tenant compte du cas particulier de chaque patiente, après une évaluation dans un Centre de compétences ou le Centre de référence. Un groupe d'experts français de la LAM<sup>1</sup> a défini un protocole de traitement pour les personnes atteintes de LAM dont la maladie est en aggravation.

Le sirolimus (Rapamune®) n'est pas un médicament expérimental : il a l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM du 28.4.2003) et est utilisé depuis plusieurs années chez les patients traités par transplantation d'organes (greffe rénale notamment) ; mais il n'a pas pour l'instant l'AMM pour le traitement de la LAM pulmonaire.

Le sirolimus est administré par voie orale, en comprimés, en une prise chaque jour. La dose quotidienne de sirolimus doit être adaptée au dosage sanguin du sirolimus, qui est effectué 3 semaines après le début du traitement et après chaque changement de dose, puis tous les 3 mois lorsque le taux souhaité est obtenu (5 à 15 ng/mL).

Les effets secondaires les plus fréquents du sirolimus sont la survenue d'aphtes, de diarrhées, et une augmentation des lipides ou du cholestérol sanguins. D'autres effets secondaires possibles sont: baisse des globules rouges pouvant entraîner une fatigue ; baisse des globules blancs pouvant se compliquer de fièvre; baisse des plaquettes pouvant favoriser un saignement ; hypertension artérielle ; nausées et vomissements ; plus rarement : infections, réaction inflammatoire pulmonaire (pneumopathie interstitielle), insuffisance rénale. Le sirolimus est contre indiqué pendant la grossesse et une contraception doit donc être prescrite chez les femmes en période d'activité génitale (le sirolimus provoque des malformations chez l'animal).

Si vous souhaitez être informée plus en détail sur la totalité des effets secondaires possibles du médicament, votre médecin pourra vous les indiquer.

Le traitement qui vous est proposé n'est pas un essai thérapeutique, mais les résultats de votre traitement seront analysés de près de manière anonyme afin de mieux connaître l'efficacité de ce type de traitement et d'en faire bénéficier le cas échéant d'autres personnes atteintes comme vous par la LAM.

Votre médecin se tient à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire qui pourrait vous être utile. Le fait de ne pas accepter ce traitement ne vous pénalisera pas, et votre médecin continuera à vous apporter ses soins avec dévouement et diligence. Après le début du traitement, vous pouvez renoncer à le poursuivre à tout moment.

---

<sup>1</sup> Centre de Référence et des Centres de Compétences pour la prise en charge des Maladies Pulmonaires Rares et du Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires - GERM"O" P

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PATIENT POUR UN TRAITEMENT  
OPTIONNEL PERSONNALISE DE LA LYMPHAGIOLEIOMYOMATOSE**

Je soussignée, \_\_\_\_\_, née le \_\_\_\_\_, demeurant \_\_\_\_\_  
ai été informée par mon médecin spécialiste  
(Dr \_\_\_\_\_) sur ma maladie (lymphangioléiomyomatose) et le  
traitement qui m'est proposé par Rapamune® (sirolimus).

J'ai bien pris note que ce médicament a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France  
pour d'autres maladies (transplantation d'organes), mais pas pour la lymphangioléiomyomatose.

J'ai bien été informée des effets secondaires possibles de ce médicament.

J'ai pu poser à mon médecin toutes les questions que je souhaitais, et obtenir les informations qui  
étaient nécessaires à ma décision éclairée.

Par conséquent, par la présente, je souhaite recevoir le traitement qui m'est proposé en toute  
connaissance de cause et en toute liberté. J'accepte que les données anonymes concernant les  
résultats de ce traitement soient analysées dans un second temps de manière anonyme pour en  
tirer une connaissance scientifique pouvant bénéficier à d'autres malades.

Fait à

Le