

Hormones, recherches et pandémie. Réponses à vos questions

Lamposium dans votre Living Room, 2 février 2022

Dr Nishant Gupta, directeur scientifique de la *LAM Foundation* et

Dr Stephen Hammes, endocrinologue, spécialiste en médecine reproductive.

Traduction Paul Bissegger 14 fév. 2022

https://www.youtube.com/watch?v=YZ24c_P26tE

Introduction

Cette visioconférence est essentiellement destinée à répondre à de nombreuses questions. Elle rassemble beaucoup de monde, puisqu'il y a près de 250 participantes.

Dr Hammes s'est intéressé à la LAM, il y a 10 ans, à l'occasion d'un LAMposium où il a été appelé à parler du rôle des hormones sexuelles (stéroïdes) dans les cas de cancer et de maladies associées. Pourquoi la LAM ne touche que des femmes ? Comme bien d'autres chercheurs, il a voulu savoir dans quelle mesure la LAM dépendait de l'estrogène, et d'où venaient les cellules LAM que l'on retrouve dans les poumons. On sait que chez des patientes ayant eu une transplantation pulmonaire, la LAM peut resurgir ; ceci suggère que le processus est métastatique, et que ces cellules LAM ont une autre origine. On a pensé à l'utérus, organe que n'ont que les femmes, et dont les tissus sont sensibles à l'estrogène. Le Dr Hammes a proposé à la LAM Foundation d'expérimenter sur des souris. Cela a été une grande découverte : chaque souris, sur laquelle on avait désactivé TSC2, a produit des tumeurs similaires à celles de la LAM. Le désordre commençait dans l'endomètre qui s'épaississait de plus en plus, puis se formaient des leiomyomes (tumeurs musculaires), puis finalement ces cellules métastasaient aussi dans les poumons. On cherche donc à comprendre ces mécanismes, pourquoi et comment les stéroïdes agissent sur ces cellules, et à découvrir comment on peut ralentir, voire bloquer le processus.

Dr Gupta évoque, malgré les difficultés suscitées par la Covid, que la pandémie a aussi eu des retombées positives. Elle a considérablement accéléré les progrès de la télésanté, avec de nouvelles façons de superviser la maladie et de donner aux patientes des instruments leur permettant de transmettre à distance leurs données médicales. L'on a acquis nouvelles connaissances sur les vaccins, et l'on a considérablement développé et généralisé les vidéoconférences. La Covid disparaîtra, ou en tout cas perdra de sa virulence, mais ces progrès vont rester.

Hormones. Hystérectomie, ovariectomie et progrès de la maladie

Rôle de l'estrogène. Le Dr Hammes ne peut pas donner de réponse à 100%, mais constate que l'estrogène joue sans doute un rôle plus grand chez certaines personnes que chez d'autres. On le voit avec les cancers du sein. Certains cancers du sein sont fortement liés à l'estrogène, d'autres moins. Dans certains cas, en supprimant l'estrogène, on prolonge la vie des patientes, et l'on évite les récurrences. On peut le constater statistiquement parce qu'il y a un grand nombre de patientes atteintes de cancer du sein, tandis que dans la LAM il n'y a que très peu de cas. On doit alors se contenter d'observer l'histoire naturelle de la maladie et d'étudier des modèles de souris et des résultats en éprouvettes.

Ovaires. Ce dont on est sûr, c'est que les personnes ne développent la LAM qu'à partir de la puberté lorsqu'elles produisent de l'estrogène. Il est clair aussi qu'après la ménopause, la LAM ralentit considérablement, voire s'arrête. A l'inverse, on a constaté qu'elle s'accélère lors de la grossesse, quand l'organisme est inondé d'estrogène. On n'a jamais fait d'étude clinique à ce sujet, mais il semble assez évident que l'estrogène joue un grand rôle dans la LAM. On peut donc en déduire que si l'on supprimait les ovaires qui produisent l'estrogène, on stopperait la maladie. Cela pourrait être utile dans des cas où la maladie progresse vite, et lorsqu'on n'a plus d'autres options. Mais il y a d'autres moyens, notamment l'anti-estrogène, pour provoquer une ménopause anticipée. On le fait pour des personnes atteintes d'un cancer du sein sensible à l'estrogène. Mais cette démarche thérapeutique provoque alors tous les autres symptômes de la ménopause. Ces avantages et inconvénients doivent être discutés de cas en cas avec le médecin. L'intérêt de ce traitement est qu'il peut être arrêté à tout moment.

Utérus. On ne peut rien prévenir, puisque l'on ne peut à l'évidence pas retirer l'utérus à toutes les femmes. Et dès que les cellules ont migré, c'est-à-dire métastasé et quitté l'utérus, elles se sont répandues. Il n'est alors pas sûr qu'en retirant l'utérus on règle le problème et qu'une hystérectomie puisse arrêter le progrès de la LAM. Il n'y a pas assez de certitudes. Bien sûr, si l'on est proche de la ménopause, on pourrait se poser la question. Mais cela dépend de cas en cas.

Progestérone. Il n'est pas prouvé que cette hormone ait une influence sur le progrès la LAM. On pense plutôt que son influence est neutre. Certains praticiens, toutefois, pensent que donner de la progestérone stoppe la production des ovaires et peut avoir un effet bénéfique. Il n'y a pas eu d'essai clinique.

Cycle menstruel et symptômes LAM

Il est très difficile de faire une étude clinique en raison du grand nombre de paramètres. L'on ne dispose en fait que d'observations de cas particuliers, lorsque des patientes ont observé une variabilité des symptômes. Durant le cycle, il y a une grande variation du taux hormonal, qui peut aller jusqu'à décupler. L'on pourrait donc s'attendre à ce que les symptômes s'accroissent au milieu du cycle. Mais comme cela ne dure pas très longtemps, l'on n'est pas sûr que cela puisse vraiment influencer la LAM.

Le Dr Gupta annonce que cette question fait justement l'objet d'études actuelles de la *LAM Foundation*. Selon son expérience, environ 20-25% de patientes ressentent cette variabilité des symptômes. Le taux d'estrogène est évidemment impliqué. Mais la question importante est la suivante : ces personnes là ont-elles un déclin plus rapide que celles qui ne ressentent pas ces variations ? Peut-être faudrait-il sélectionner les personnes sensibles pour faire une étude clinique sur ce groupe particulier, par rapport à un groupe de personnes qui ne ressentent pas cette variabilité ? On leur fournirait un spiromètre pour qu'elles puissent vérifier en permanence leur capacité respiratoire. Cela pourrait guider des études futures.

Resvératrol

Le resvératrol est un puissant antioxydant, présent notamment dans certains fruits. Ses éventuelles vertus thérapeutiques sont étudiées dans divers domaines, par exemple pour la lutte contre le cancer. Les travaux de Marina K. Holz montrent que le resvératrol élimine les cellules déficientes en TSC1 et TSC2, qui sont justement les cellules LAM (Facebook FLAM 31 mars 2021). Le Dr Gupta a conduit un essai clinique de type II sur un groupe de 25 patientes LAM, toutes sous sirolimus, à qui l'on a donné d'assez fortes doses de resvératrol. Malheureusement, l'essai ne s'est pas révélé

concluant. Pour des patientes sous sirolimus, les seules fonctions pulmonaires ne suffisent pas à vérifier l'efficacité d'un médicament. L'on a donc surveillé leur taux de VEGFD. Ce taux a effectivement diminué avec l'apport de resvératrol, mais pas suffisamment pour être vraiment significatif. Ces premiers résultats sont donc plutôt négatifs. La fonction pulmonaire est restée stable chez toutes les patientes, mais là aussi ce n'est pas une surprise pour des personnes sous sirolimus. Pour ce qui est de la qualité de la vie, elles ont eu une impression d'amélioration. Mais durant l'essai, certaines ont augmenté légèrement leur dosage de sirolimus. On ignore donc si l'amélioration était due à cela ou au resvératrol. En conclusion, cet essai ne permet pas de recommander la prise de resvératrol. D'ailleurs, même si les résultats avaient été très positifs, cela ne suffirait pas. Le groupe de patientes était trop petit, il faudra refaire les essais sur une base bien plus large. La question reste en suspens

Contraception

Une forme plutôt qu'une autre ? Il existe de nombreuses possibilités. Les stérilets sont sans doute le moyen le plus recommandé. Même si certains stérilets donnent un peu de progestérone, ce n'est pas un problème, ce taux est extrêmement bas et très localisé.

Symptômes de ménopause. Comment traiter ? recommandations ?

Sécheresse vaginale. Anciennement l'anneau à estrogène avait des doses hormonales assez élevées. Maintenant ces anneaux sont beaucoup moins dosés, et très peu d'hormone passe dans le sang.

Il y a aussi d'autres moyens contre la sécheresse vaginale. Le *Mona Lisa Touch laser* crée des micro blessures dans le vagin et le processus de guérison crée une humidité. C'est sans hormones. Le risque est beaucoup plus faible que les contraceptifs. Il faut refaire au moins trois fois le traitement.

Covid

Dr Gupta revient sur une récente étude, à savoir une analyse internationale portant sur 90 patientes, réparties entre les USA, le Brésil, l'Europe et le reste du monde. Mortalité : 1 seul cas, une patiente affectée de nombreuses autres comorbidités. Cela correspond au taux de mortalité de la population en général.

Il n'y a pas de différence de mortalité entre les patientes qui sont sous sirolimus et celles qui n'en prennent pas. Mais les patientes sous sirolimus sont plus souvent hospitalisées. Ce n'est pas à cause du sirolimus, mais elles prennent ce médicament parce qu'elles sont plus malades.

On ignore pourquoi les Lamistes sont statistiquement comparables à la population en général. Peut-être parce qu'elles sont plutôt jeunes.

Les résultats de cette étude Covid sont relatives au variant Alpha, qui était dominant au moment de l'étude. On n'a pas de résultats pour Delta ni Omicron. L'étude également a eu lieu avant le développement des vaccins. Les résultats seraient sans doute bien meilleurs aujourd'hui. La Covid n'a apparemment pas changé l'histoire naturelle de la LAM.

Faut-il continuer à prendre la rapamune si l'on est contaminé Covid ? La Lam Fondation et l'hôpital de Cincinnati n'ont pas recommandé l'arrêt de sirolimus. Nombre d'autres directeurs de cliniques LAM ont suivi la même stratégie, Avec une maladie douce, on peut continuer. Cela pourrait changer avec les nouveaux médicaments.

En effet, deux nouveaux médicaments antiviraux ont été autorisés : Molnupiravir et Paxlovid. Il faut les prendre rapidement après l'infection (5 jours). Molnupiravir n'a pas d'effet sur le sirolimus. Paxlovid en revanche peut augmenter le taux de sirolimus. A discuter avec le médecin

Il y a aussi un anticorps monoclonal humain neutralisant ayant une activité contre le SARS-COV-2. Il est commercialisé sous le nom de Xevudy. (Sotrovimab).

A la question : lequel de ces médicaments est-il préférable ? le Dr Gupta répond : N'importe lequel est ok, il faut prendre ce que l'on trouve. Tous les trois sont rares, il faut prendre ce qui est disponible.

Endométriose

Un certain nombre de patientes souffrent d'endométriose et se demandent si cette maladie a un lien avec la LAM. Par exemple, une personne ayant eu une hystérectomie découvre, des années plus tard, à la fois une LAM et qu'elle a du tissu endométrial dans l'abdomen.

En fait, l'utérus comporte deux couches principales, myomètre, qui est le muscle utérin composé de cellule musculaires lisses, et l'endomètre, qui est la muqueuse interne de l'utérus. L'estrogène a relativement peu d'effet sur myomètre, mais beaucoup sur l'endomètre. À la fin du cycle, l'endomètre cesse de s'épaissir et de croître, puis, à la fin de l'apport d'hormones, la partie superficielle de l'endomètre se détruit en provoquant un saignement : ce sont les règles.

Si l'endométriose a lieu dans l'utérus, une hystérectomie peut en effet résoudre le problème. Mais parfois ces tissus migrent dans l'abdomen. Ces cellules de l'endomètre sont très différentes des cellules musculaires lisses, métastatiques LAM, qui, elles, viennent du myomètre. Pour le Dr Hammes, la survenue simultanée d'endométriose et de LAM est plutôt fortuite et parallèle, plutôt que liée. D'ailleurs la plupart des patientes LAM ont des cycles normaux. Il semble que l'endométriose n'est pas un phénomène marquant pour la LAM.

Alimentation : Soja

Alimentation Soja déconseillé ? Il contient un estrogène naturel, le phytoestrogène (voir Facebook FLAM, 5 sept. 2021). Combien peut-on manger de soja ? Par exemple, dans les cas de cancer du sein, on n'évite pas soja, mais on limite. Une consommation raisonnable de soja ne pose pas de problème.

MILED

Il s'agit d'un essai clinique sur la tolérance à long terme de la rapamune (sirolimus). Pour rappel, l'efficacité de ce médicament a été publiée en 2011 et son usage autorisé en 2015. Sa tolérance à long terme n'étant pas établie, l'on attendait que les patientes LAM aient moins de 70% de capacité respiratoire pour prescrire la rapamune. On peut toutefois se demander si son administration bien plus tôt, même avant l'apparition de symptômes, pourrait retarder efficacement les progrès de la maladie ?

L'essai clinique MILED est toujours en cours aux Etats-Unis. L'on recherche encore une vingtaine de Lamistes volontaires qui doivent avoir une fonction pulmonaire normale et ne pas être déjà sous sirolimus. L'étude n'est donc pas terminée et il faut attendre pour en avoir les résultats. Pour l'instant, on sait que sa tolérance et efficacité est bonne pour une durée d'au moins cinq ans.