

FACTEURS INFLUENÇANT L'ASTHME CHEZ LA FEMME

AISSANI S.

Service de Pneumologie, Hôpital Mohammed Seghir El Nekkache.

RÉSUMÉ :

Les pneumologues rapportent depuis plusieurs décennies, une différence entre l'asthme de la femme et celui de l'homme. Cette différence est remarquée tout au long de la vie génitale de la femme. Elle peut être due à l'anatomie de l'appareil respiratoire, à l'environnement particulier de la femme mais aussi à l'influence des hormones sexuelles.

Mots clés : Asthme, Femme, Hormones sexuelles.

ABSTRACT : FACTORS INFLUENCING ASTHMA IN WOMEN

For several decades, pneumologists have reported a difference between the asthma of women and that of men. This difference is noticed throughout the female genitalia. It may be due to the anatomy of the respiratory system, the woman's particular environment and also to the influence of sex hormones.

Key words: Asthma, Woman asthma, Sex hormones.

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique dont le mécanisme physiopathologique est complexe. L'asthmatique femme ou homme est exposé à certains facteurs externes qui sont responsables du déclenchement des symptômes d'asthme. Mais d'autres facteurs endogènes propres à chacun d'eux peuvent influencer l'histoire de la maladie. Les auteurs s'intéressent de plus en plus à la relation entre le sexe et les maladies respiratoires [1]. Des publications relatives au sexe et à la pathologie respiratoire sont en augmentation depuis plus de 30 ans avec une augmentation considérable au cours des dernières années. Cependant, les chiffres de ces publications restent relativement inférieurs aux publications sur le sexe et la pathologie cardiaque (Figure 1).

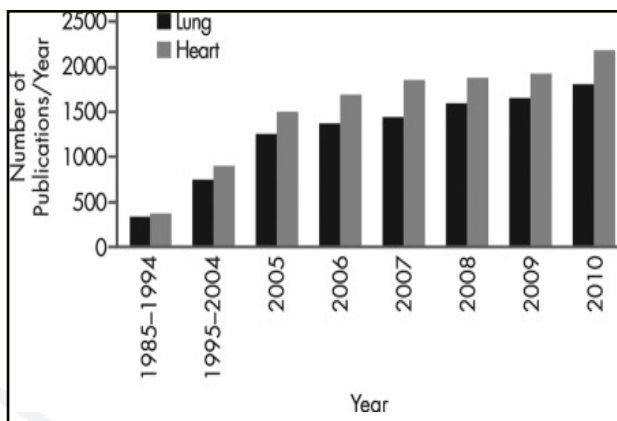


Figure 1. Sexe et les pathologies pulmonaires et cardiaques [1].

A l'ère où l'égalité entre la femme et l'homme est établie, les pneumologues ont découvert depuis plusieurs décennies, une différence entre l'asthme de la femme et celui de l'homme. Cette différence est remarquée tout au long de la vie génitale de la femme, avant la puberté, l'asthme est plus fréquent et plus grave chez le garçon mais après la puberté, on remarque une tendance à l'inversion du rapport [2].

La puberté précoce est un facteur de survenue de l'asthme et même de sa persistance après l'âge adulte [3,4]. Elle est le plus souvent favorisée par l'obésité qui elle aussi peut déclencher ou aggraver un asthme préexistant [5,6].

Au cours de l'adolescence, l'asthme est plus prévalent chez les filles que chez les garçons [7].

L'une des études faites pour comprendre l'histoire de l'asthme, est celle de Sears et collaborateurs sur une cohorte de 613 patients nés entre avril 1972 à Mars 1973 et suivis jusqu'à l'âge de 26 ans. Cette étude a permis d'apprécier l'évolution de l'asthme chez les enfants de 9 ans jusqu'à l'âge de 26 ans. Le sexe féminin ressort comme un des facteurs prédictifs de la persistance de l'asthme à l'âge adulte [3].

A l'âge adulte, l'asthme touche plus les femmes que les hommes avec une qualité de vie faible [8]. Il est plus fréquent de 20% chez la femme. Lorsque les femmes développent de l'asthme après l'âge de 35 ans, la notion d'atopie est souvent absente [9]. Au cours de la ménopause, 18 % des asthmes de la femme débutent durant cette période. Il est le plus souvent sévère et non atopique [10]. A un âge identique, contrairement à ce qui se passe chez l'homme, la période de la péri-ménopause est une période particulièrement propice à l'apparition de l'asthme. Les raisons sont probablement multifactorielles liées à la prise de poids, aux troubles psychiques et aux perturbations hormonales.

La différence entre l'homme et la femme peut être due à l'en-

vironnement particulier de la femme. Mais on pense de plus en plus qu'elle est fortement liée aux variations hormonales que subit la femme au cours de la vie génitale : variations liées au cycle menstruel, aux perturbations de la grossesse, à l'effet de la contraception orale et à l'effet de la ménopause [11].

FACTEURS INFLUENÇANT L'ASTHME CHEZ LA FEMME

Les éléments pouvant contribuer à la différence entre l'asthme chez l'homme et celui de la femme sont : l'anatomie de l'appareil respiratoire, l'environnement et les hormones sexuelles.

Anatomie de l'appareil respiratoire

La première différence entre les deux sexes est marquée par le facteur anatomique. A la naissance, le poumon de la petite fille est plus petit et la surface alvéolaire est moindre, mais les débits expiratoires sont supérieurs à ceux du garçon. Par contre, ce dernier possède des bronches de calibre diminué, ce qui le rend vulnérable aux agressions externes et aux risques infectieux avec augmentation de l'hyper réactivité bronchique avec risque d'asthme [1,11]. Après l'adolescence, la croissance du poumon s'arrête vers l'âge de 16 ans chez la petite fille et vers 18 ans chez le garçon [12], ce qui pourrait expliquer la prévalence élevée de l'asthme chez les adolescentes [13].

Exposition environnementale

La sensibilité aux allergènes: La différence anatomique entre la fille et le garçon qui possède des bronches plus rétrécies, augmente la prévalence de l'asthme par augmentation de la sensibilité aux allergènes chez les garçons [14].

L'effet du tabac sur l'appareil respiratoire est certain mais la différence entre les deux sexes est peu connue. Une étude réalisée chez les adolescents des deux sexes, a montré une diminution plus importante du VEMS (volume expiratoire maximum seconde) et de la CV (capacité vitale) chez les fumeuses par rapport aux fumeurs. La prise de cinq cigarettes ou plus par jour entraîne une diminution de 1,09 % par an du VEMS chez les filles et de 0,2 % chez les garçons. En plus, les filles fumeuses âgées de 17-18 ans avaient une baisse significative du DEM25-75 (Débit expiratoire entre les valeurs 25 % et 75 % de la capacité vitale forcée). Ceci a permis de dire que les filles sont plus vulnérables aux effets du tabac [15] et d'expliquer l'apparition de l'asthme à l'âge adulte même lors d'une exposition passive au tabac en milieu familial [16].

L'environnement domestique lui aussi peut déclencher l'asthme chez les femmes qui utilisent fréquemment des produits de nettoyage divers [17] et chez celles exposées au risque des cuisinières à gaz [18].

L'EXPOSITION À LA BIOMASSE

Les femmes africaines, indiennes et maghrébines sont plus exposées à la biomasse que le reste des femmes du monde. Il est vrai que l'exposition à la biomasse entraîne une inflammation au niveau de l'arbre bronchique par augmentation des neutrophiles et des cytokines retrouvés dans le lavage bronchiolo-alvéolaire [19] avec augmentation du NO exhalé [20]. Ceci altère la fonction respiratoire avec diminution du VEMS et de l'indice de Tiffeneau [20]. Quant au risque de développer de l'asthme après exposition à la biomasse, il reste variable entre l'absence [21] et la présence de risque surtout chez les femmes vivant en milieu rural [22].

Rôle des hormones sur l'appareil respiratoire

Vu les variations épidémiologiques que connaît l'asthme chez la femme tout au long de sa vie, l'hypothèse d'une cause hormonale est très probable.

Le premier élément qui renforce cette hypothèse est l'existence de récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans le poumon, notamment dans l'épithélium et le muscle lisse bronchique (figure 2) [23]. Le deuxième élément c'est l'action qu'exercent ces hormones sexuelles sur l'appareil respiratoire [1].

L'appareil respiratoire n'est pas régulé par les hormones mais peut être influencé par celles-ci ; par action sur la contractilité bronchique, l'inflammation bronchique et les cils vibratiles.

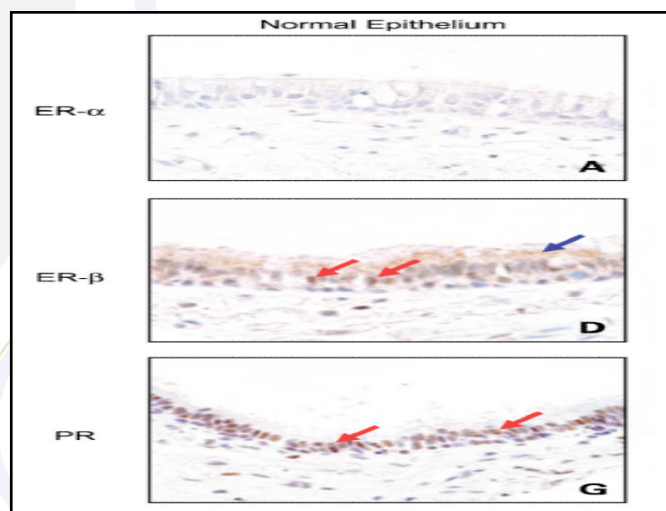


Figure 2. Expression immuno-histochimique des récepteurs des œstrogènes (ER-α) et β (ER-β) et de la progestérone (PR). (les flèches rouges et noires présentent respectivement l'expression nucléaire et cytoplasmique) [23].

Effets des hormones sexuelles sur la contractilité bronchique

En réponse à l'exposition allergénique et à certains irritants environnementaux, les voies respiratoires subissent des changements structuraux représentés par un épaississement de l'épithélium, une production accrue de mucus, une prolifération des muscles lisses respiratoires et une hyperréactivité bronchique avec parfois un remodelage de la matrice extracellulaire.

Dans le modèle animal, les œstrogènes réduisent la bronchoconstriction induite par l'acétylcholine. Le rôle des récepteurs alpha aux œstrogènes, exprimés par l'épithélium bronchique, semble être particulièrement important dans la régulation du tonus musculaire [24]. Ils peuvent d'autre part avoir un effet bénéfique en réduisant l'action sur les canaux calciques et entraînent par la suite une broncho-dilatation [1]. En cas de taux élevé d'œstrogènes, on peut observer un effet inverse [1]. La progestérone peut entraîner une broncho-dilatation. Mais son action est médiée par les récepteurs de la progestérone (figure 3), modulée par les taux d'œstrogènes [25].

Effets des hormones sexuelles sur l'inflammation bronchique

Dans des maladies tel que l'asthme, les mastocytes, les lymphocytes T CD4 + et les éosinophiles sont particulièrement importants. Les interactions entre les cellules présentatrices

d'antigène et les lymphocytes T CD4 naifs induisent la génération de lymphocytes T polarisés, caractérisés en Th1 ou Th2. Les cellules Th2 polarisées soutiennent la sécrétion d'IL4 mais aussi la prolifération des lymphocytes B et la génération des IgE responsables de l'augmentation de l'activation des mastocytes. Les effets des œstrogènes et de la progestérone sur les différents types de cellules immunitaires ont été examinés sur le modèle animal [1]. Les œstrogènes et la progestérone ont des effets opposés sur le NO exhalé qui est un marqueur de l'inflammation bronchique (figure 3).

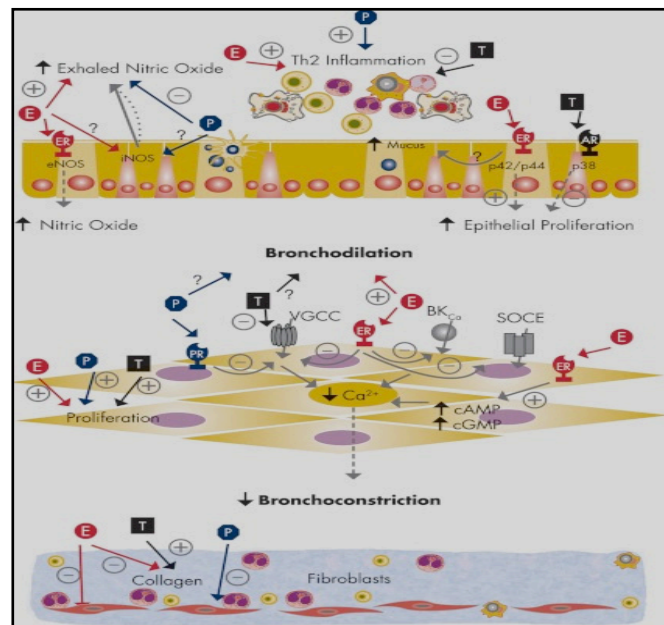


Figure 3. Effets de la progestérone et des œstrogènes sur la broncho-motricité. (P: progestérone, E: œstrogènes, ER: Récepteur des œstrogènes, PR: récepteur de la progestérone, T: lymphocyte T) [1].

Les œstrogènes ont un effet pro-inflammatoire. Ils entraînent une augmentation de la dégranulation des mastocytes et de la diffusion du NO exhalé [26] lorsque les taux sont trop bas ou trop élevés [1]. Mais à des taux physiologiques, on observe un effet contraire anti-inflammatoire [27].

Quant à la progestérone, elle peut favoriser l'inflammation Th2 en stimulant la prolifération cellulaire avec libération des médiateurs cytotoxiques comme IL4. Elle augmente la dégranulation des mastocytes, la réactivité bronchique et l'infiltration des éosinophiles; entraînant un effet pro-inflammatoire. Mais cet effet peut devenir anti-inflammatoire en réduisant la diffusion du NO exhalé (figure 4). Ces effets contraires dépendent des concentrations de la progestérone. Les taux physiologiques ont un effet anti-inflammatoire et les taux faibles ont un effet pro-inflammatoire [1].

Les effets de ces hormones sexuelles peuvent être influencés par le taux d'hormones, par les facteurs environnementaux, la période de l'activité génitale et par l'interaction des hormones entre elles entraînant parfois des effets contraires (figure 4) [1].

Effets des hormones sur les cils vibratiles

Les battements ciliaires peuvent être entravés en cas d'inflammation bronchique causée par l'asthme. La progestérone en plus de son effet anti-inflammatoire, participe à la régulation des battements ciliaires et par conséquent contribue à la régulation du mucus avec diminution de l'hypersécrétion [28].

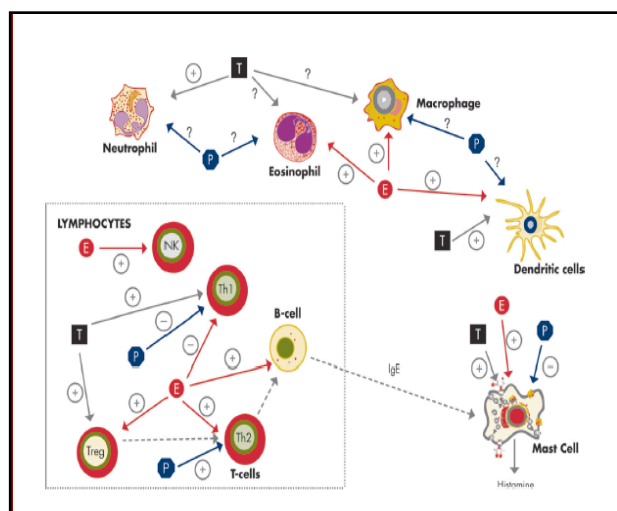


Figure 4. Effets des hormones sur les cellules de l'inflammation.

(P: progestérone, E: œstrogènes, T: lymphocyte) [1].

Si actuellement l'effet des hormones sexuelles sur la respiration est certain, plusieurs questions restent posées concernant le temps qu'exercent les hormones sur la respiration, l'importance relative de chacune des hormones (œstrogènes et progestérone), le mécanisme exact de l'action des hormones sexuelles, l'impact des hormones sexuelles sur le vieillissement et sur le contrôle de la respiration.

POINTS IMPORTANTS

- La différence entre les deux sexes est liée à l'anatomie de l'arbre bronchique, à l'exposition environnementale et très probablement à l'influence des hormones sexuelles puisque l'asthme est variable tout au long de la vie génitale de la femme.
- L'asthme est plus fréquent chez les garçons avant l'adolescence, puis chez les filles après la puberté. La rémission de l'asthme à l'adolescence est moins fréquente chez les filles, ce qui explique sa persistance à l'âge adulte.
- Il existe des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dans le poumon ; notamment dans l'épithélium et le muscle lisse bronchique.
- Les œstrogènes à faible ou à très forte concentrations sont pro-inflammatoires. Mais ces hormones entraînant une bronchodilatation en régulant les canaux calciques.
- La progestérone a un effet plutôt anti-inflammatoire. Elle entraîne une relaxation du muscle lisse et régule les cils vibratiles.

RÉFÉRENCES

1. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocrine Reviews*. 2012; 33: 1-47.
2. Zannolli R, Morgese G. Does puberty interfere with asthma? *Med Hypotheses*. 1997;48:27-32.
3. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003; 349(15):1414-22.
4. Just J, Thouvenin G. Quel est le profil d'un asthme sévère chez l'enfant? *Rev Française d'Allergologie d'Immunologie Clin*. 2007; 47 (1):22-5.

5. Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. Lung function in Korean adolescent girls: In association with obesity and the menstrual cycle. *J Korean Med Sci*. 2009; 24 (1):20-5.

6. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Herbert JB, et al. Prevalence of asthma among children in France. *Arch Pédiatrie*. 2009; 16:1261-9.

7. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: A GA 2LEN review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63 (1):47-57.

8. Naleway AL, Vollmer WM, Frazier EA, O'Connor E, Magid DJ. Gender Differences in Asthma Management and Quality of Life. *J Asthma*. 2006; 43(7) :549-52.

9. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*. 2012; 67(7):625-31.

10. Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, Prato R, Spanevello A, Palladino GP, et al. Menopausal asthma: A new biological phenotype? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65 (10):1306-12.

11. Taillé C, Raherison C, Sobaszek A, Thumerelle C, Prudhomme A, Biron E, et al. Particularités de l'asthme de la femme : quelle relation avec le statut hormonal? *Rev Mal Respir. Elsevier Masson SAS*; 2014; 31(6) :469-77.

12. Hibbert M, Lannigan A, Raven J, Landau L, Phelan P. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 19(2) :129-34.

13. Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gend Med*. 2007; 4(SUPPL. 2) :133-46.

14. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: Role of interactions. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):839-44.

15. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*. 1996; 335(13) :931-7.

16. Thorn J, Brisman J, Torén K. Adult-onset asthma is associated with self-reported mold or environmental tobacco smoke exposures in the home. *Allergy*. 2001; 56(4) :287-92.

17. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J*. 2012; 40(6) :1381-9.

18. Jarvis D, Chinn S, Sterne J, Luczynska C. The association of respiratory symptoms and lung function with the use of gas for cooking. *Eur Respir J*. 1998; 11: 651-8.

19. Andrew J Ghio, Joleen M Soukup, Martin Case, Lisa A Dailey, Judy Richards, Jon Berntsen, et al. Exposure to wood smoke particles produces inflammation in healthy volunteers. *Occup Env Med*. 2012; 69(3) :170-5.

20. Kavouras. M.c CG. Réponse inflammatoire, symptômes respiratoires et dégradation de la fonction respiratoire suite à l'exposition à la combustion de biomasse. Une perspective globale. *Milieux*. 2012; 23-6.

21. Pefura-Yone E, Balkissou A VPM. Association entre l'exposition à la biomasse et la prévalence des symptômes d'asthme chez les adolescents dans une métropole d'Afrique subsaharienne. *Rev Mal Respir*. 2016; 33(supplement): 19-A220.

22. Ekici A, Ekici M, Kocigit P, Karlidag A. Prevalence of self-reported asthma in urban and rural areas of Turkey. *J Asthma*. 2012; 49(5) :522-6.

23. **Maria G. Raso, Carmen Behrens MHH et al.** Immunohistochemical Expression of Estrogen and Progesterone Receptors Identifies a Subset of NSCLCs and Correlates with EGFR Mutation. Clin Cancer Res. 15; 17: 5359-5368.
24. **Dimitropoulou C, White E, Ownby DR, Catravas JD.** Estrogen reduces carbachol-induced constriction of asthmatic airways by stimulating large-conductance voltage and calcium-dependent potassium channels. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005; 32(3): 239-47.
25. **Bayliss DA.** Central neural mechanisms of progesterone action : application to the respiratory system. J applied physiology. 1992; 72(2): 393-404.
26. **Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, et al.** Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. Chest. 2009; 136(5): 1301-7.
27. **Straub RH.** The Complex Role of Estrogens in Inflammation. Endocr Rev. Auguste 2007; 28: 521-74.
28. **Jain R, Ray JM, Pan JH, Brody SL.** Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium. 2012; 46(4): 446-53.