

# L'asthme de la femme

Chantal Raherison Semjen

U897 ISPED Université Bordeaux Segalen

Service des Maladies Respiratoires

Pôle Cardiothoracique CHU Bordeaux



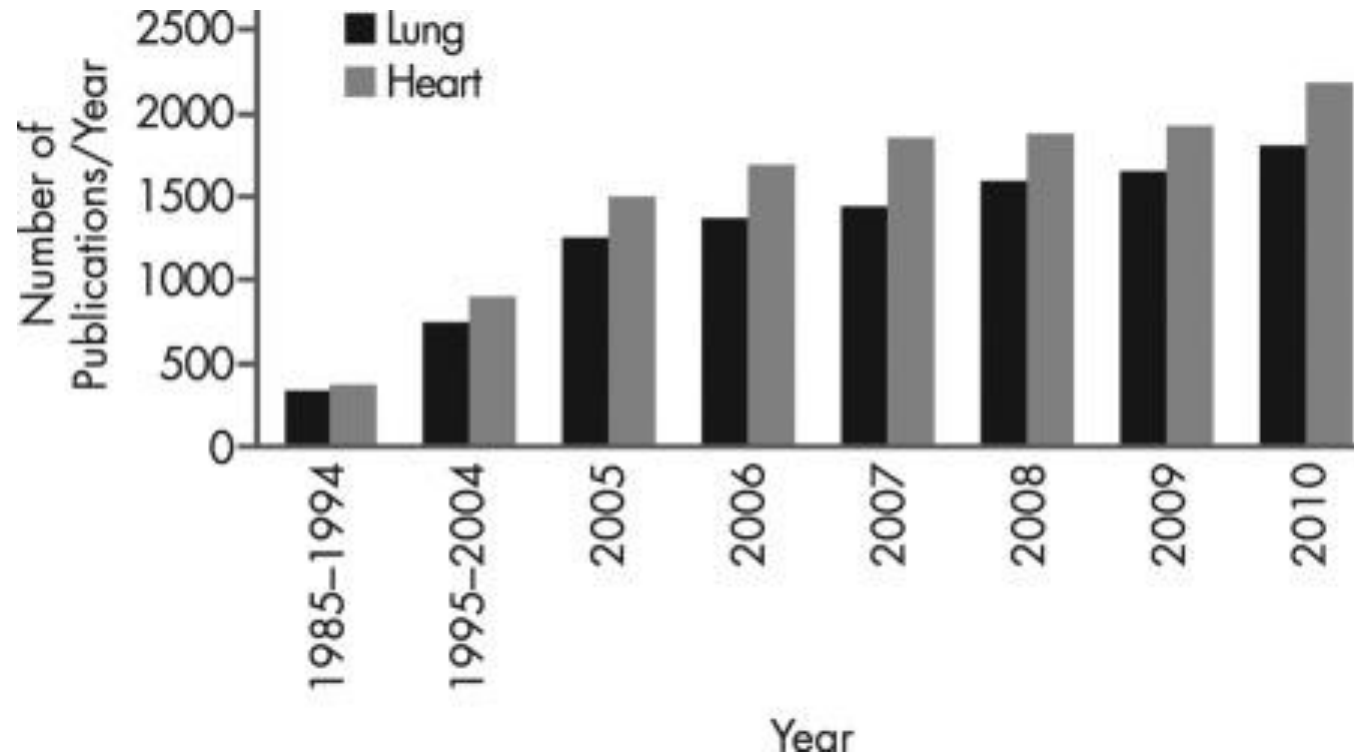
UNIVERSITÉ  
BORDEAUX  
SEGALEN



C. Raherison (Bordeaux) **C. H. U**  
Hôpitaux de Bordeaux

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : Astra Zeneca, GSK, Mundi Pharma, Novartis, Pierre Fabre, Nycomed, Chiesi.
- Intérêts indirects : néant

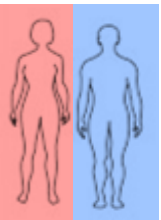
# Un sujet en pleine expansion...



Townsend et al.

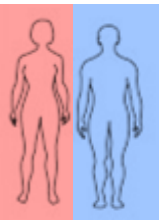
[Endocr Rev. 2012 February; 33\(1\): 1-47.](#)

C. Raheison (Bordeaux)

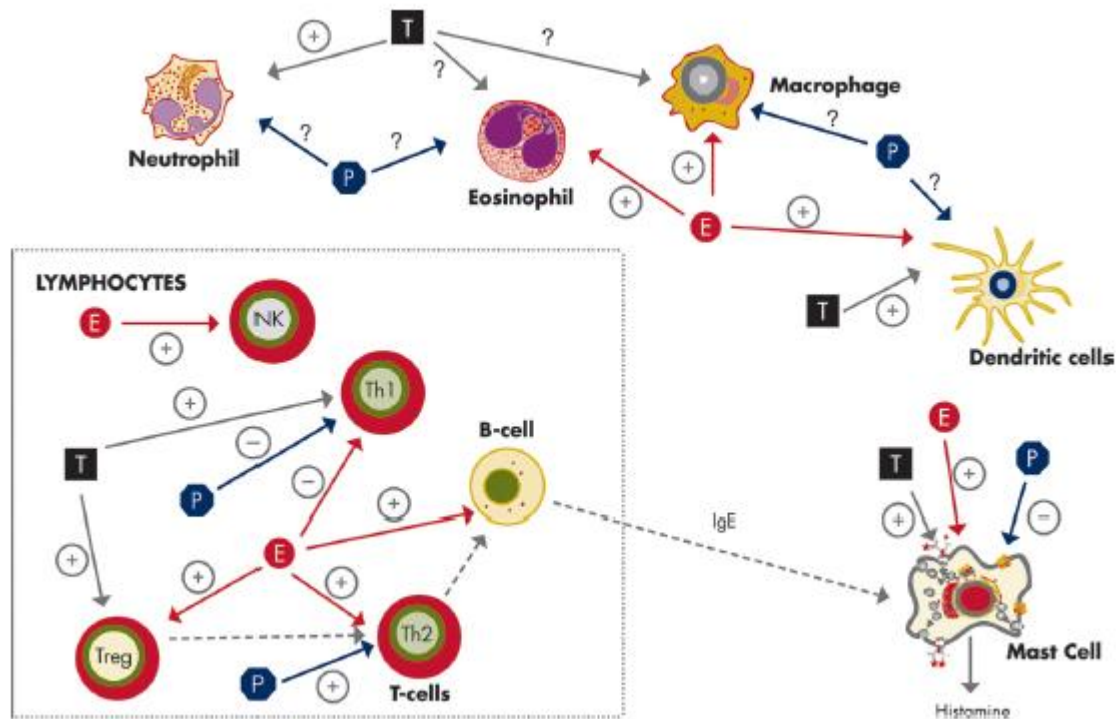


# Des différences physiologiques du développement respiratoire

- In utero :
  - 16 SA : poumon plus développé chez la fille
  - Production surfactant + tardive chez le garçon
  - 26-36 SA : profil phospholipidique du surfactant plus mature chez les filles
- A la Naissance :
  - Poumon + petit chez la fille
  - Surface alvéolaire moindre chez la fille
  - Mais Moindre risque de détresse respiratoire chez la fille
  - Calibre des voies aériennes diminué chez le garçon
- A l'adolescence
  - Fonction respiratoire  $\approx$  25% supérieure chez le garçon à taille égale
  - Arrêt de la croissance pulmonaire vers 16 ans chez la fille et au-delà de 18 ans chez le garçon



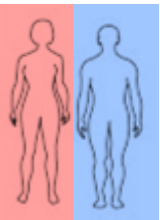
# Des différences immunologiques



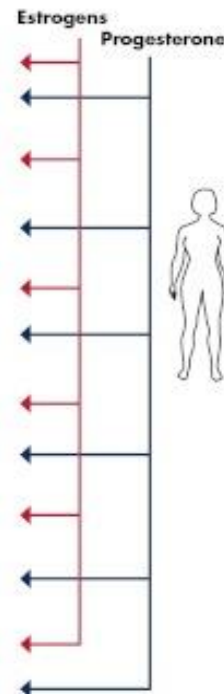
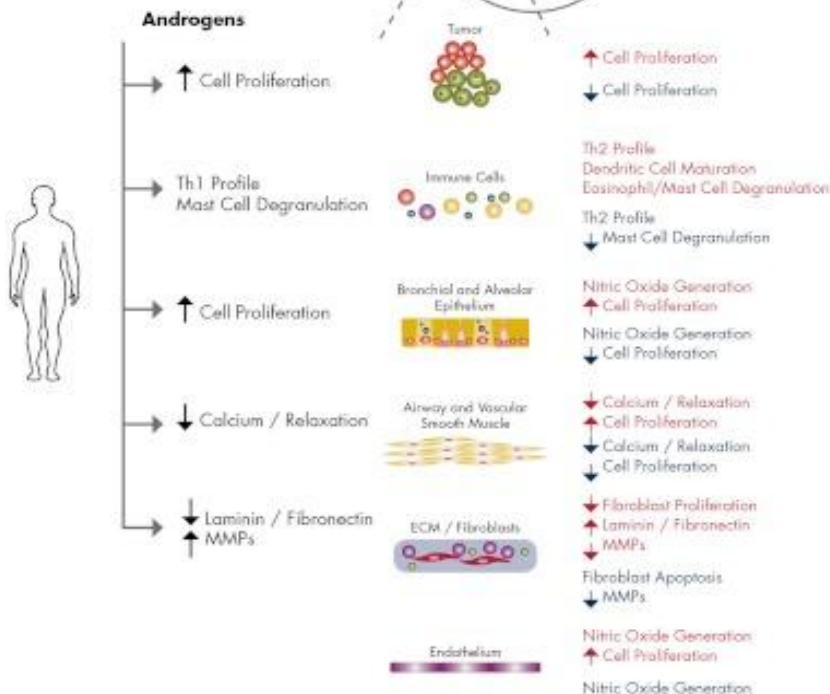
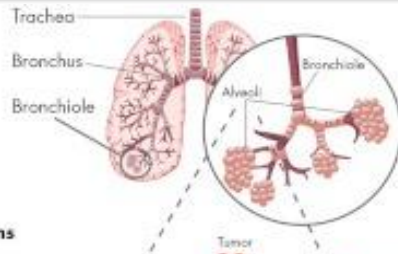
Townsend et al.

[Endocr Rev. 2012 February; 33\(1\): 1-47.](#)

C. Raheison (Bordeaux)



# Des différences immunologiques, hormonales et métaboliques



- ✓ Effet des hormones au niveau cellulaire
- ✓ MAIS
- ✓ Effet dépendant de
- ✓ La concentration,
- ✓ Du timing
- ✓ De la durée
- ✓ Interaction environnementale (exposition)

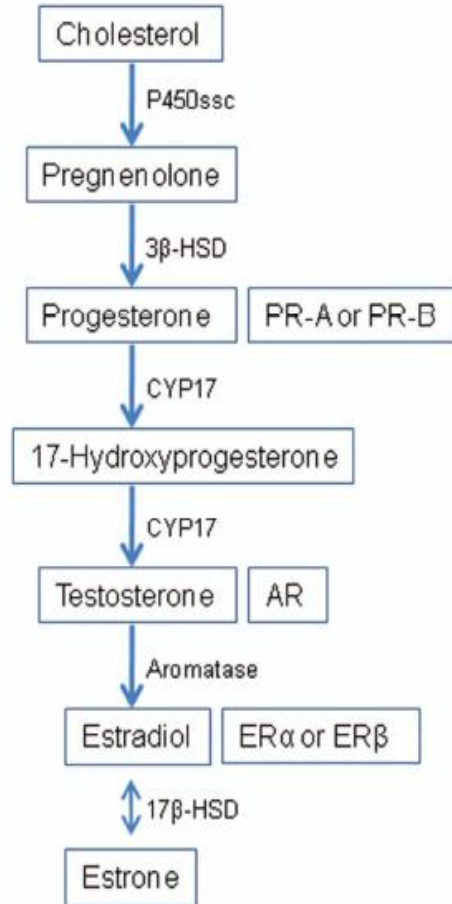
Townsend et al.

[Endocr Rev. 2012 February; 33\(1\): 1-47.](#)

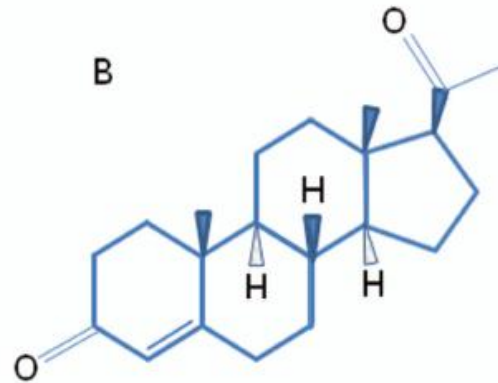
C. Raheison (Bordeaux)

# Différences hormonales

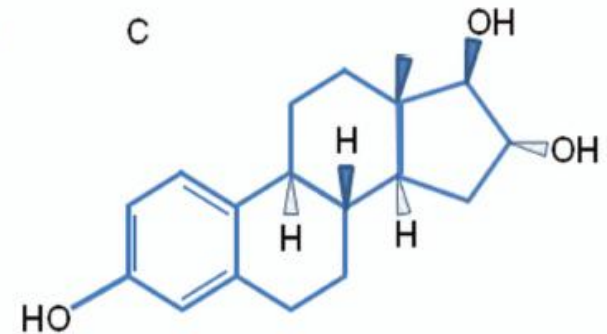
A



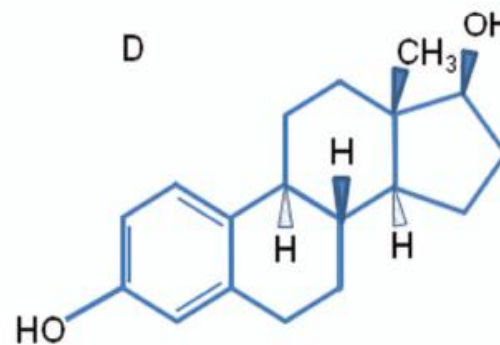
B



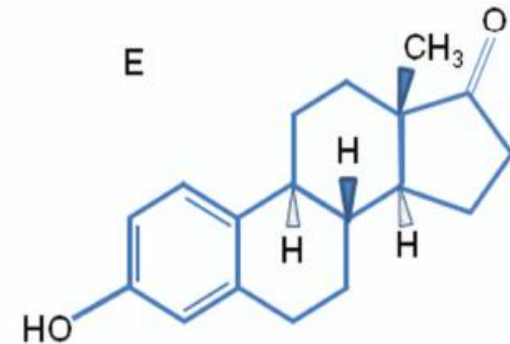
C



D



E

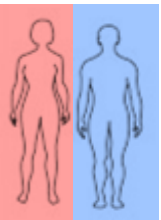


## Données expérimentales

Challenge allergénique  
Augmentation de la réponse  
allergique F>M  
E2 → TH2  
Régulation des Treg  
Effet HRB  
Profil inflammatoire Th2 (LBA)  
Effet pro-inflammatoire

Animal ovariectomisé  
Augmentation de la réponse  
inflammatoire  
Qui diminue quand on injecte  
de l'E2  
Effet protecteur ?

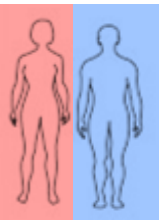
Rôle protecteur ou modulateur  
des E2 à faible doses dans  
certains phénotypes d'asthme





# Au cours de la vie de la femme

- Puberté
- A l'âge adulte :
  - Cycles menstruels +/- réguliers
  - Grossesse : tolérance immunologique
- Ménopause
  - Préménopause
  - Prise de poids, évolution



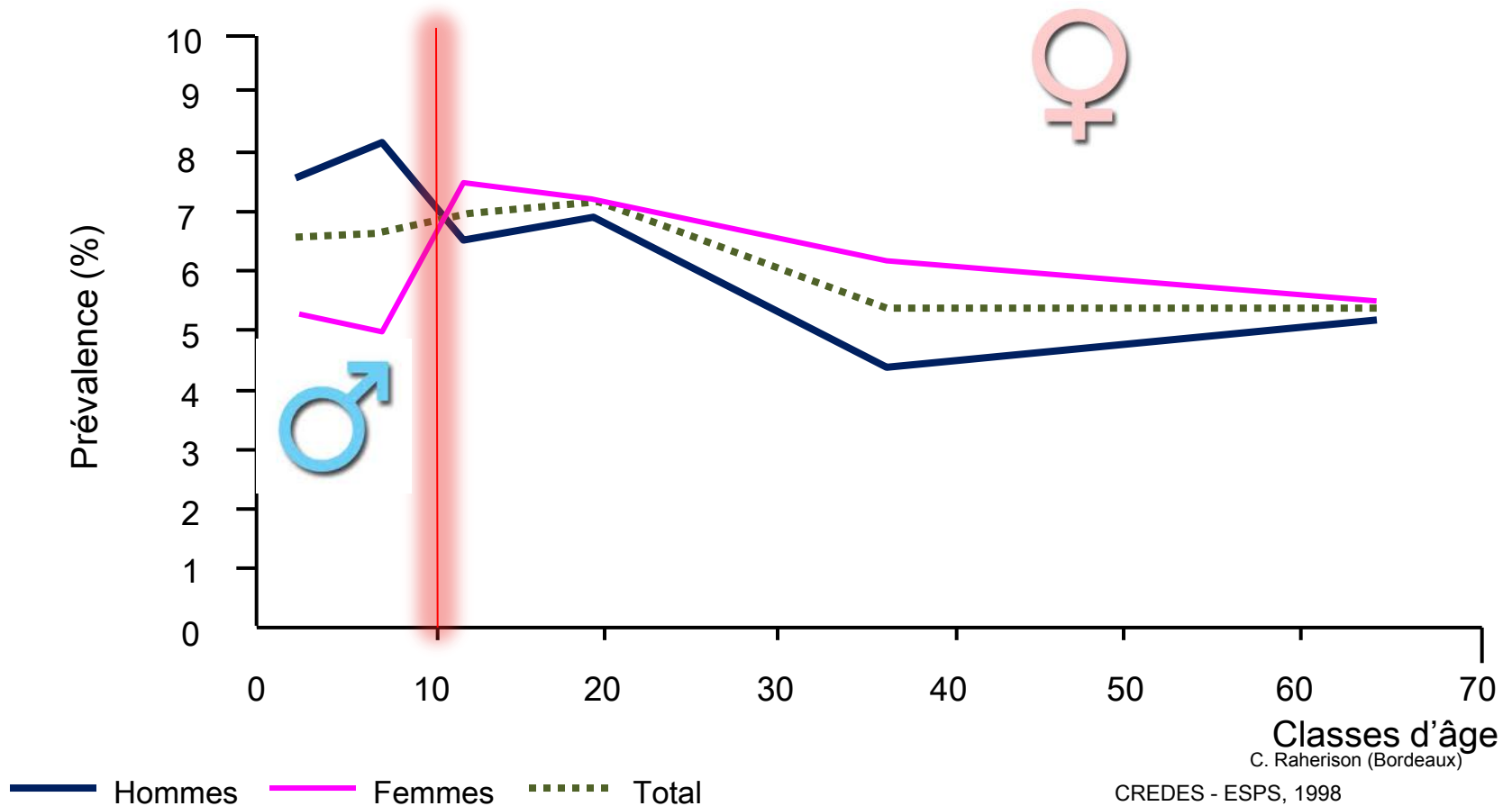
Townsend et al.

[Endocr Rev. 2012 February; 33\(1\): 1–47.](#)

C. Raheison (Bordeaux)

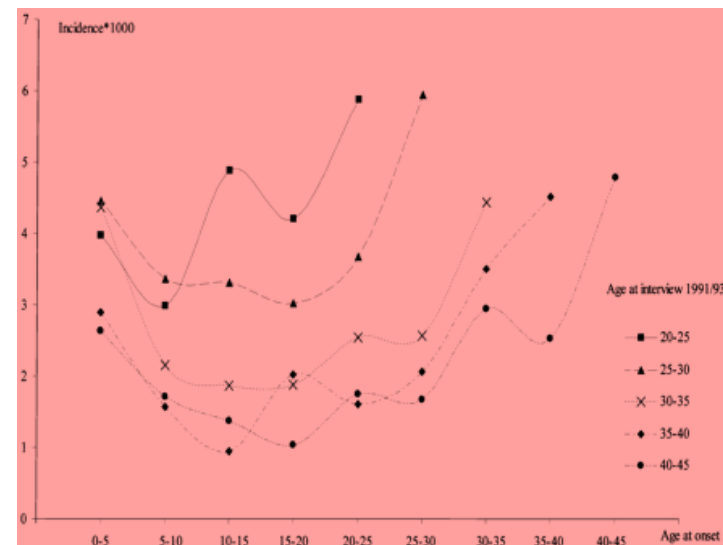
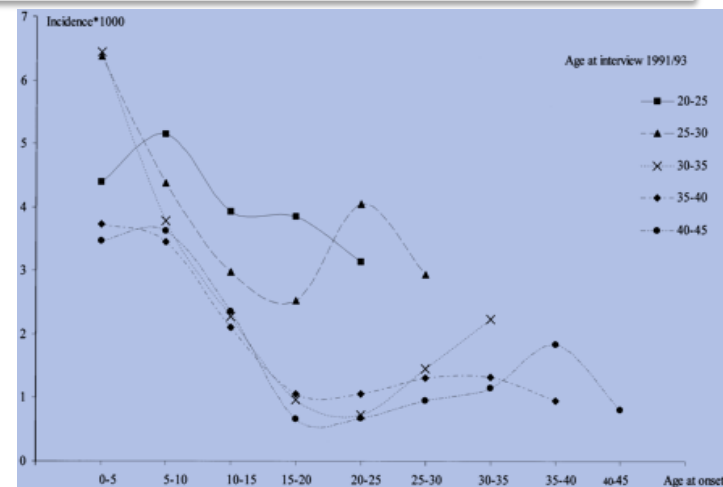
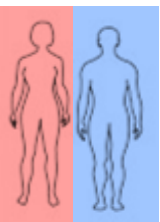
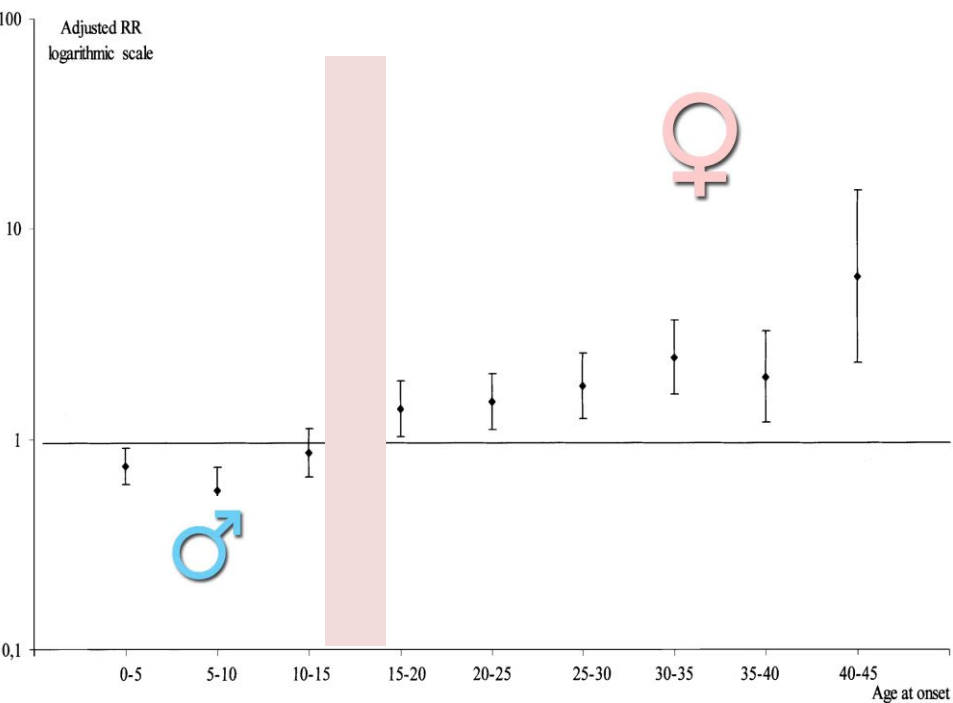
# La prévalence de l'asthme est plus fréquente chez les filles après l'adolescence

8e Congrès Francophone d'Allergologie



# Etude ECRHS : Evolution de l'asthme en fonction de l'âge et du sexe

8e Congrès Francophone d'Allergologie

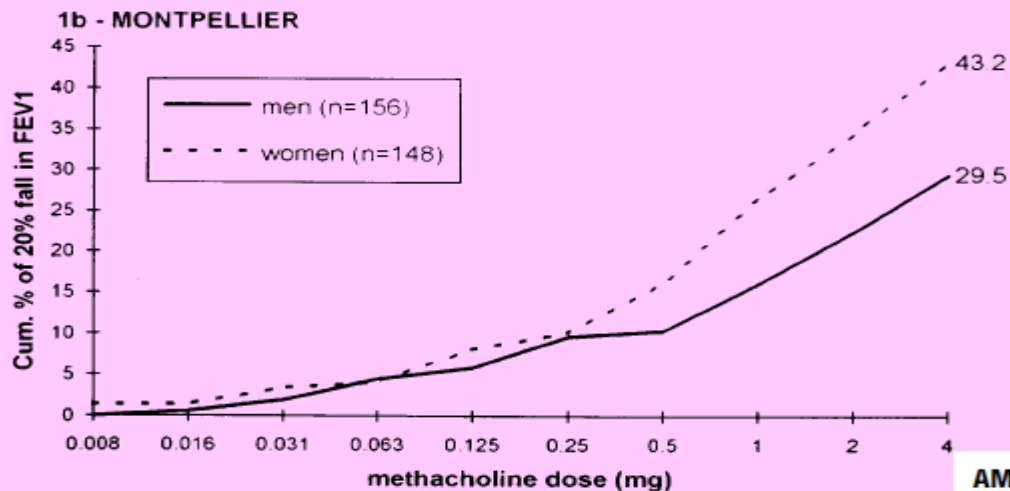
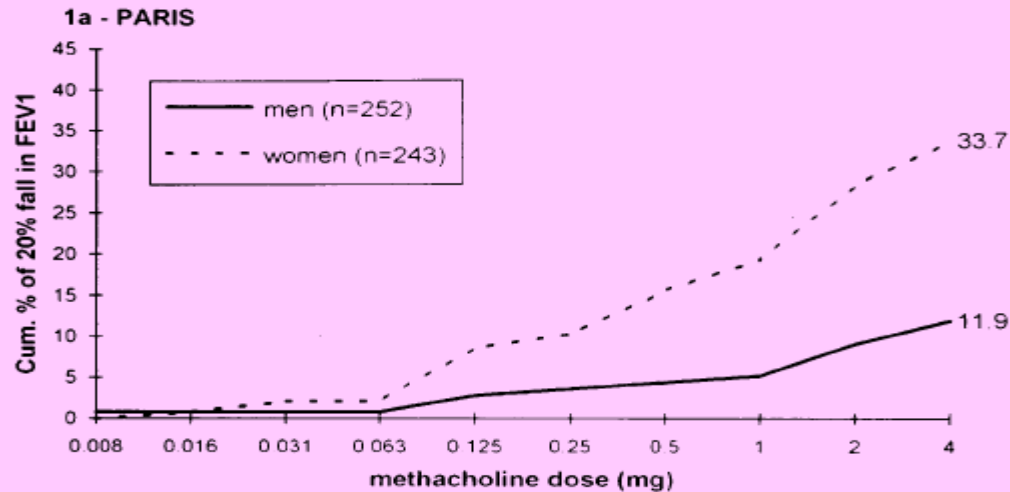


De Marco, AJRCCM 2000

Ch. Balthazart (Bordeaux)

# ECRHS : Etude Européenne

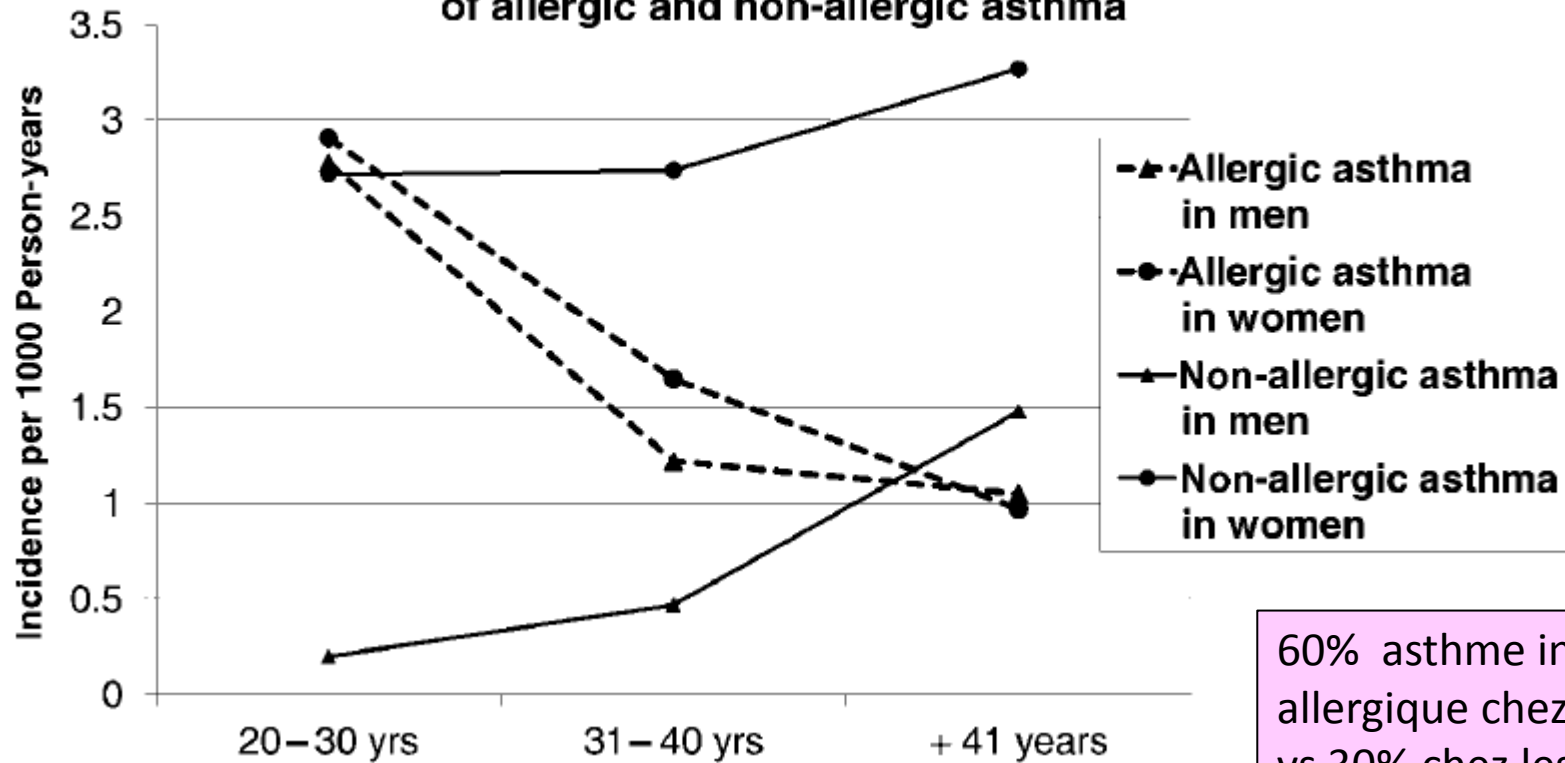
Prévalence de l'HRB plus élevée chez les femmes (20-44 ans)



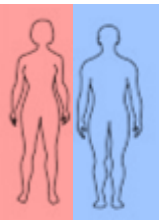
Leynaert et al.,  
C. Raherison (Bordeaux)

# Augmentation du risque d'asthme non atopique chez les femmes >35 ans

Sex and age specific incidence of allergic and non-allergic asthma

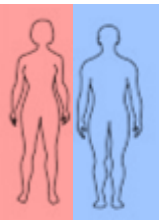


60% asthme incident non allergique chez les femmes vs 30% chez les hommes



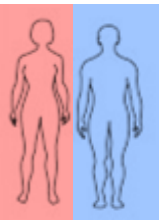
# L'asthme prémenstruel : une réalité clinique

|                        |                     | Subjective<br>premenstrual<br>asthma | Semi-objective<br>Premenstrual<br>asthma<br>in cycle 1 | Semi-objective<br>Premenstrual<br>asthma<br>in cycle 1 & 2 |
|------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| GINA severity          | Mild intermittent   | 30.8% (12/39)                        | 25.6% (10/39)                                          | 15.2% (5/33)                                               |
|                        | Mild persistent     | 52.6% (10/19)                        | 78.9% (15/19)                                          | 47.1% (8/17)                                               |
|                        | Moderate persistent | 75% (12/16)                          | 50% (8/16)                                             | 25% (4/16)                                                 |
|                        | Severe persistent   | 37.9% (11/29)                        | 44.8% (13/29)                                          | 15.6% (5/32)                                               |
| Total                  |                     | 43.7% (45/103)                       | 44.7% (46/103)                                         | 22.3% (21/94)                                              |
| P (Chi-squared)        |                     | 0.018                                | 0.002                                                  | 0.044                                                      |
| P (linear association) |                     | 0.323                                | 0.184                                                  | 0.734                                                      |



# Variations du cycle menstruel et augmentation du risque d'asthme à l'âge adulte

- L'âge précoce (<10 ans) des premières règles est associé à une dégradation de la fonction respiratoire à l'âge adulte et un asthme non contrôlé : Etude Européenne
  - *Macsali, et al. AJRCCM 2011*
- Cycles menstruels irréguliers et asthme allergique :
  - OR 1.54 (95% CI 1.11 to 2.13)
    - *Svanes et al. Thorax 2005, Real et al. JACI 2008*



# Etude SAPALDIA : Variation de l'HRB au cours du cycle menstruel

8e Congrès Francophone d'Allergologie

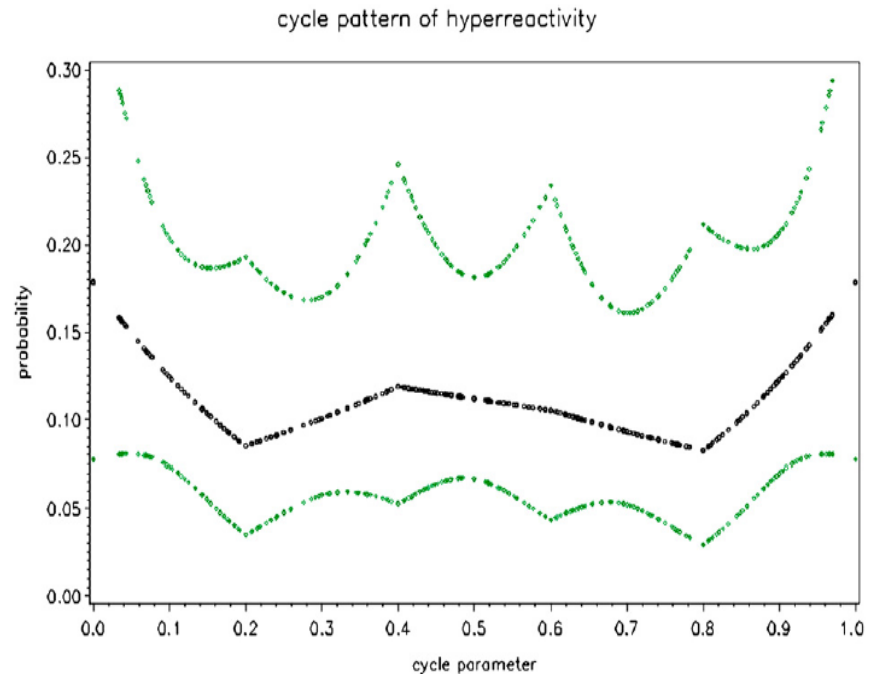
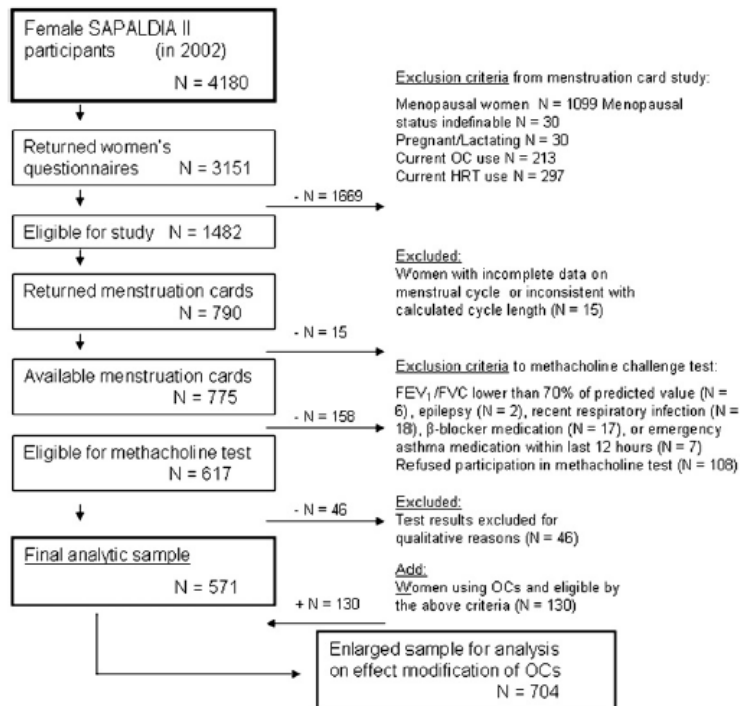
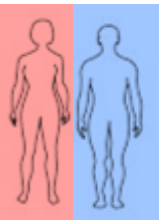


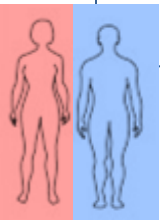
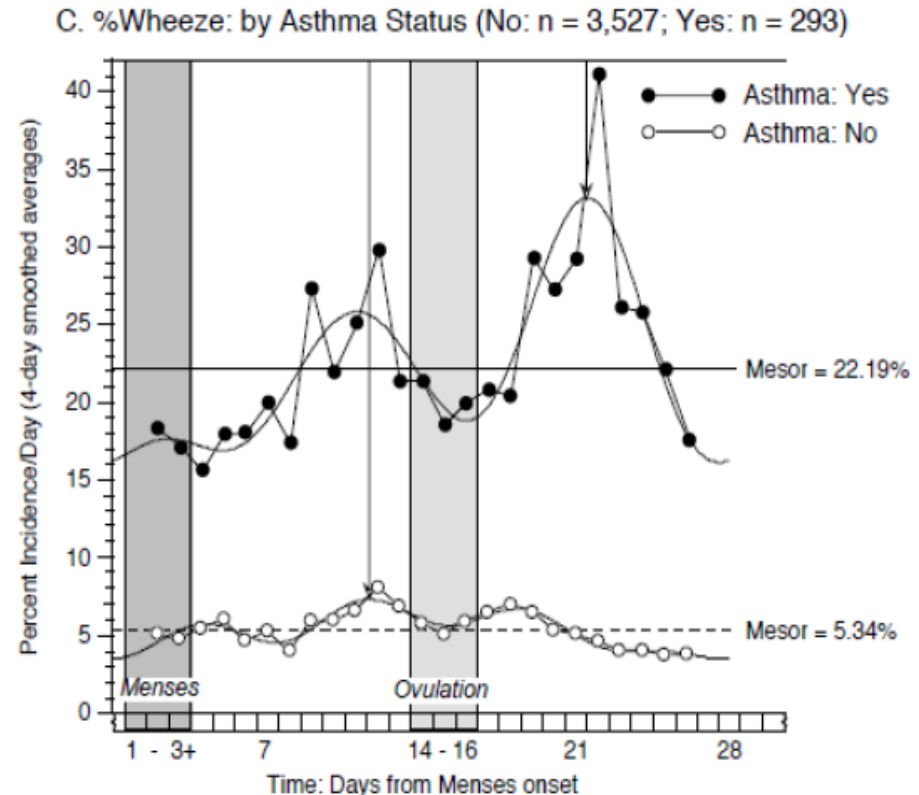
FIG 3. Cyclic pattern of hyperreactivity across the menstrual cycle in women with regular cycles of >24 or <32 days (N = 366). Adjusted for age, BMI, smoking status, asthma, baseline FEV<sub>1</sub>, age at menarche, and study center (random effect); 0 and 1 correspond to the first day of menstruation, 0.5 to midcycle. Green dotted lines, CI; black dotted line, estimated probability of hyperreactivity.



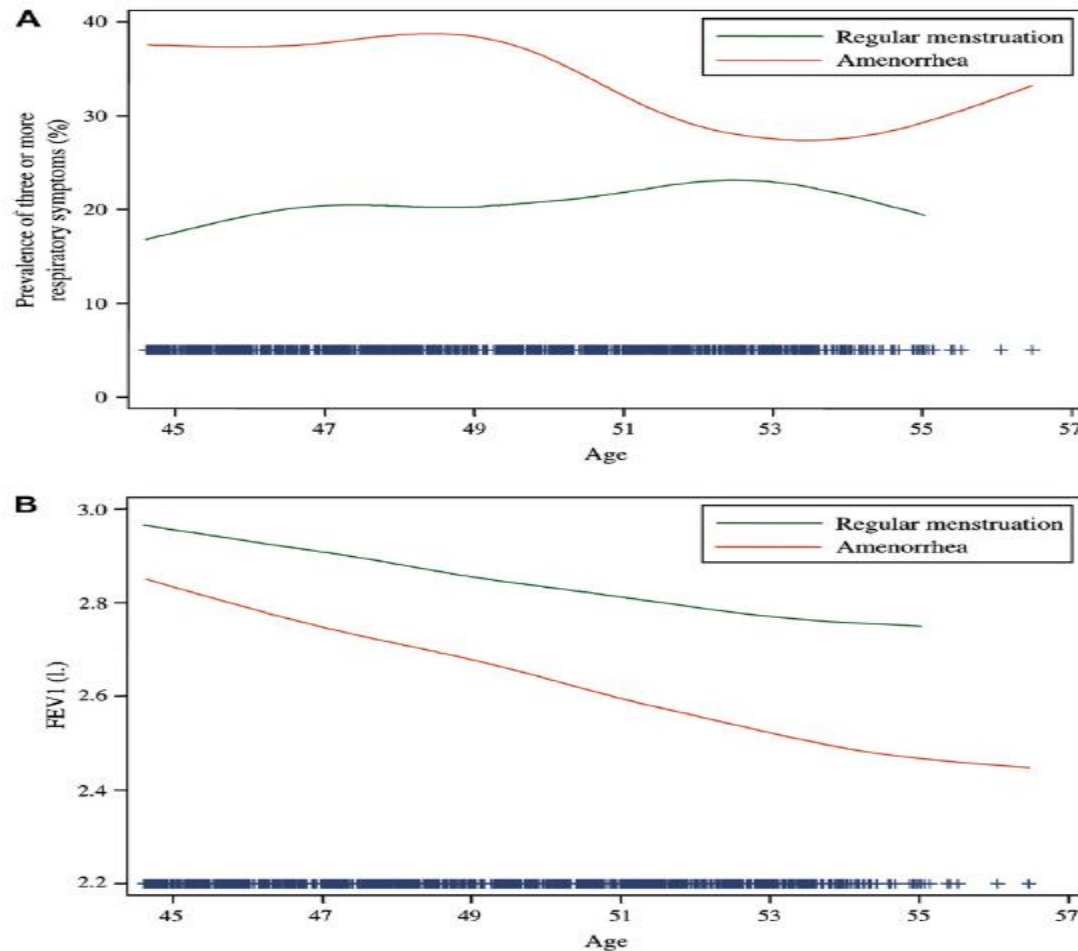


# ECRHS : Variation des symptômes d'asthme au cours du cycle menstruel

- Fréquence des sifflements accrue de J10 à J22
- Diminution à la phase ovulatoire
- Augmentation de la toux en phase post-ovulation chez les asthmatiques, fumeuses, et IMC >23 kg/m<sup>2</sup>



# ECRHS : Augmentation du risque d'asthme allergique chez les femmes ménopausées (HRT)

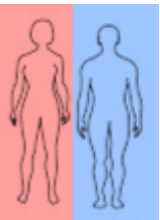


# Cohorte E3N, Traitement hormonal substitutif et asthme d'apparition tardive n=57664

- Augmentation significative du risque d'asthme tardif
  - Chez les allergiques
  - Hormonothérapie substitutive oestrogénique exclusive récente <2 ans

**Table 2** Hormone therapy and asthma onset among postmenopausal women, E3N cohort study

|                                   | Cases | Person-years | Multivariate-adjusted* HR (95% CI) |
|-----------------------------------|-------|--------------|------------------------------------|
| Never use                         | 186   | 177 029      | 1                                  |
| Use†                              | 383   | 318 419      | 1.21 (1.00 to 1.46)                |
| Recency‡                          |       |              |                                    |
| Recent                            | 283   | 276 506      | 1.20 (0.98 to 1.46)                |
| Past                              | 73    | 22 294       | 1.16 (0.86 to 1.57)                |
| Duration‡                         |       |              |                                    |
| <2 years                          | 236   | 104 607      | 1.25 (1.02 to 1.53)                |
| ≥2 years                          | 120   | 194 193      | 1.09 (0.85 to 1.38)                |
| Type of treatment‡                |       |              |                                    |
| Oestrogen alone                   | 55    | 33 426       | 1.54 (1.13 to 2.09)                |
| Oestrogen/progesterone            | 67    | 58 978       | 1.13 (0.85 to 1.51)                |
| Oestrogen/norpregnane derivate    | 52    | 54 616       | 1.01 (0.74 to 1.38)                |
| Oestrogen/pregnane derivate§      | 103   | 89 663       | 1.13 (0.88 to 1.46)                |
| Oestrogen/testosterone derivative | 20    | 14 882       | 1.36 (0.86 to 2.15)                |
| Other                             | 59    | 47 235       | 1.22 (0.90 to 1.66)                |
| Oestrogen route¶,‡                |       |              |                                    |
| Oral                              | 88    | 65 476       | 1.26 (0.97 to 1.65)                |
| Transdermal                       | 209   | 187 794      | 1.15 (0.93 to 1.41)                |

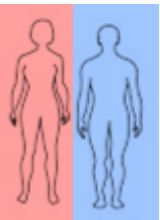


# Cohorte TENOR : Une proportion de femmes plus élevée chez les asthmatiques sévères

8e Congrès Francophone d'Allergologie

**TABLE 2** The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study risk score calculation, point distribution, and proportion of patients with hospitalisation or emergency department (ED) visit post-baseline

| Points   | Variable and points           | All original population subjects <sup>#</sup> | Subjects with hospital/ED visit |
|----------|-------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>3</b> | Age yrs                       |                                               |                                 |
|          | 0: $\geq 60$                  | 720 (25.5)                                    | 31 (4.3)                        |
|          | 1: 50-59                      | 678 (24.0)                                    | 45 (6.6)                        |
|          | 2: 35-49                      | 981 (34.8)                                    | 103 (10.5)                      |
|          | 3: 18-34                      | 442 (15.7)                                    | 60 (13.6)                       |
| <b>1</b> | Sex                           |                                               |                                 |
|          | 0: Male                       | 800 (28.4)                                    | 43 (5.4)                        |
|          | 1: Female                     | 2021 (71.6)                                   | 196 (9.7)                       |
| <b>2</b> | Race/ethnicity                |                                               |                                 |
|          | 0: White                      | 2278 (80.8)                                   | 144 (6.3)                       |
|          | 2: Non-white                  | 543 (19.2)                                    | 95 (17.5)                       |
| <b>1</b> | BMI kg-m <sup>-2</sup>        |                                               |                                 |
|          | 0: $< 35$                     | 2132 (75.6)                                   | 141 (6.6)                       |
|          | 1: $\geq 35$                  | 689 (24.4)                                    | 98 (14.2)                       |
| <b>2</b> | Lung function                 |                                               |                                 |
|          | 0: Post % pred FVC $\geq 70$  | 2396 (84.9)                                   | 173 (7.2)                       |
|          | 2: Post % pred FVC $< 70$     | 425 (15.1)                                    | 66 (15.5)                       |
| <b>1</b> | Previous history of pneumonia |                                               |                                 |
|          | 0: No history                 | 1122 (39.8)                                   | 55 (4.9)                        |
|          | 1: Previous history           | 1699 (60.2)                                   | 184 (10.8)                      |
| <b>1</b> | Currently has diabetes        |                                               |                                 |
|          | 0: No                         | 2612 (92.6)                                   | 205 (7.9)                       |
|          | 1: Yes                        | 209 (7.4)                                     | 34 (16.3)                       |

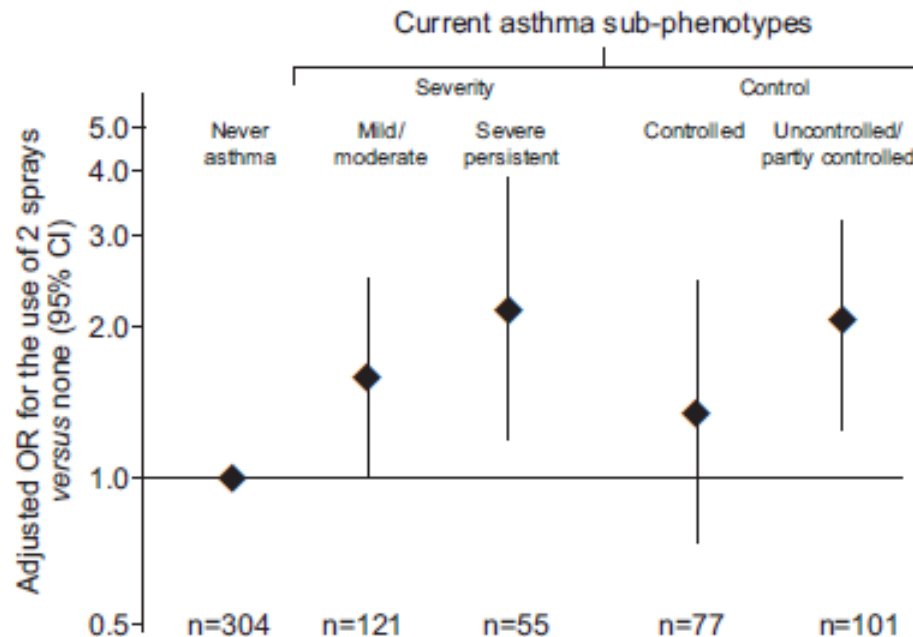


Pereira, ERJ 2009

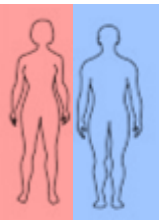
C. Raherison (Bordeaux)

# Cohorte EGEA : Utilisation domestique des sprays nettoyants

- Etude cas-témoins
- N=683 femmes (244 asthmatiques et 439 non asthmatiques)
- Age moyen : 44 ans
- 55% non fumeuses
- Prise en compte du tabac, de l'exposition professionnelle, et de l'IMC



L'utilisation d'au moins 2 sprays par semaine est associée à un mauvais contrôle de l'asthme chez les femmes/non asthmatiques. Pas de relation retrouvée chez les hommes asthmatiques.



# Comment évolue l'asthme au cours de la grossesse ?

8e Congrès Francophone d'Allergologie

| Study type and author yr [ref]                     | Population study years | Sample Size  | Method for assessing asthma changes                                    | Asthma worse | Asthma unchanged |
|----------------------------------------------------|------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|
| <b>Changes in asthma symptoms during pregnancy</b> |                        |              |                                                                        |              |                  |
| WILLIAMS, 1967 [8]                                 | UK                     | 210 (asthma) | Examination of hospital records                                        | 24%          | 34%              |
| GLUCK AND GLUCK, 1976 [96]                         | USA                    | 47 (asthma)  | Symptoms (wheeze) and/or medication requirements                       | 43%          | 43%              |
| GIBBS <i>et al.</i> , 1984 [98]                    | England                | 67 (asthma)  | Self-report of overall changes                                         | 14%          | 30%              |
| SCHATZ <i>et al.</i> , 1988 [97]                   | USA 1978–1984          | 336 (asthma) | Daily symptom diaries and subjective classification of overall changes | 35%          | 33%              |
| LAO and HUENSBURG, 1990 [11]                       | Hong Kong 1984–1997    | 87 (asthma)  | Frequency and severity of symptoms/attacks and third trimester PEF     | 30%          | 39%              |
| BEECROFT <i>et al.</i> , 1998 [99]                 | England                | 34 (asthma)  | Questionnaire on symptoms and treatment                                | 41%          | 32%              |
| KURINCZUK <i>et al.</i> , 1999 [6]                 | Australia 1995–1997    | 79 (asthma)  | Self-report of overall changes in breathing                            | 35%          | 35%              |
| KIRCHER <i>et al.</i> , 2002 [100]                 | USA 1978–1984          | 671 (asthma) | Daily symptom diaries and subjective classification of overall changes | 36%          | 26%              |
| BECKMANN, 2002 [101]                               | Internet survey        | 166 (asthma) | Self-report of overall changes                                         | 41%          | 14%              |



# Conclusions

- L'asthme est plus fréquent après la puberté
- Variations fréquentes au cours de la vie de la femme
  - Age adulte
  - Cycle menstruel
  - Grossesse
  - Ménopause
- Phénotypes d'asthme
- Questions non résolues : réponse au traitement ?

