

Katarzyna Białek-Gosk

Les phénotypes de l'asthme. L'asthme chez les femmes ménopausées

Le fait d'avoir défini l'asthme comme une maladie inflammatoire est une découverte incontestable de vingt-cinq dernières années, qui a changé considérablement sa représentation et son traitement. Une définition contemporaine de l'asthme comme une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires à laquelle participent différentes cellules du système immunologique, des fibroblastes, des cellules des muscles lisses, des cellules de l'épithélium ainsi que des substances qu'elles sécrètent, ne laisse aucun doute sur le rôle du processus inflammatoire en pathogénèse de cette maladie. Bien que l'asthme ne soit pas une maladie homogène et on en connaît différents phénotypes se différenciant l'un de l'autre à plusieurs égards, la composition cellulaire de l'infiltrat inflammatoire ainsi que le profil des substances sécrétées biologiquement actives se ressemblent fortement dans ces différents phénotypes.

L'asthme se présente comme une maladie à un signe clinique assez nuancé. Les différences observées chez divers patients peuvent concerner : des facteurs déclenchant les symptômes, la gravité des symptômes, le cours naturel de maladie, y compris la fréquence des exacerbations, ou bien la réaction à un traitement proposé¹. Vu le problème mentionné ci-dessus, mais aussi en se basant sur d'autres caractères cliniques, il est fortement possible de distinguer parmi les asthmatiques de tels groupes de patients chez qui la maladie montrerait les mêmes caractéristiques et qui seraient à la fois différentes de celles caractérisant d'autres groupes. Afin de définir ces différentes caractéristiques possibles à reconnaître dans des conditions cliniques, nous utilisons le mot *phénotype* (du grec *phainomai* – montrer ; *typos* – type, norme). Le but primordial

¹ Joanne Fagan, Peter Scheff, Dan Hryhorczuk, Viswanathan Ramakrishnan, Mary Ross, Victoria Persky, « Prevalence of Asthma and Other Allergic Disease in an Adolescent Population : Association with Gender and Race », *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 86, 2001, p. 177-184 ; Sally Wenzel, « Asthma : Defining of the Persistent Adult Phenotypes », *The Lancet*, vol. 368, 2006, p. 804-813.

de particulariser les phénotypes de l'asthme est d'élaborer une approche diagnostique et thérapeutique qui soit la plus efficace pour des patients à un phénotype donné, et pourrait se différencier de celle d'autres phénotypes de la maladie. À l'origine d'un tel raisonnement, réside une hypothèse selon laquelle certains caractères du phénotype pourraient être fermement liés à des phénomènes biologiques et à des mécanismes déclenchant les symptômes de l'asthme. Une classification cohérente et raisonnable des phénotypes de l'asthme avec les caractères qui étaient à son origine, nous a été présentée par Wenzel en 2006. Le résumé des phénotypes les plus importants de l'asthme définis dans la littérature, se trouve dans le tableau 1.

| Les phénotypes de l'asthme | |
|--|--|
| Facteurs produisant des symptômes | <ul style="list-style-type: none"> • allergique • non allergique • d'aspirine • à l'exercice • péri-ménstruel |
| Les facteurs cliniques et démographiques | <ul style="list-style-type: none"> • sévère, difficile à traiter • âge de début – précoce/ tardif |
| Forme d'inflammation des voies respiratoires | <ul style="list-style-type: none"> • neutrophile • éosinophile • pauci-granulocitaire |

Tableau 1.

Or, avec le temps, le système respiratoire est soumis à un processus du vieillissement qui entraîne un certain nombre de changements anatomiques et fonctionnels pouvant jouer un rôle important dans le diagnostic, l'aggravement et le cours de l'asthme. Les changements les plus importants qu'il faut obligatoirement prendre en considération en faisant une comparaison de l'asthme dans de différents groupes d'âge, sont : la fonction des muscles respiratoires, la souplesse des parois thoraciques, la capacité et le volume des poumons.

Pour que la mécanique respiratoire soit correcte, une flexibilité importante des parois thoraciques est exigée. Cette flexibilité pourra être réduite par des changements structurels comme, par exemple, la calcification et le raidissement du cartilage intervertébral et les

articulations costo-vertébrales, ainsi que la cyphose thoracique excessive provoquée par l'ostéoporose. Ci-mentionnée, la flexibilité des parois thoraciques mesurée dans un groupe de personnes en bonne santé à l'âge de 24 à 78 ans était significativement plus faible chez les personnes âgées². La diminution de la souplesse des parois thoraciques, combinée avec une force affaiblie des muscles inspiratoires, est un facteur suivant limitant l'efficacité ventilatoire chez les sujets âgés. De plus, à l'âge avancé, il y a aussi des changements structurels provoquant des modifications dans les capacités et les volumes des poumons. La détérioration des capillaires entourant des alvéoles pulmonaires résulte en élargissement des espaces aériens. Par conséquent, nous observons la fermeture précoce des bronchioles lors de l'expiration, ce qui résulte en piège aérien et une maladie dite l'emphysème sénile. La capacité pulmonaire totale CPT (ang. *total lung capacity*, TLC) ne change pas trop lors du vieillissement (après avoir pris en compte un ajustement conforme à l'âge), alors que les modifications décrites ci-dessus provoquent l'augmentation de volume résiduel VR (ang. *residual volume*, RV) et de capacité résiduelle fonctionnelle CRF (ang. *functional residual capacity*, FRC). Les études menées auprès des gens âgés souffrant d'asthme ont démontré que VR dépend du niveau d'obstruction, tandis que la CRF dépend de la durée de la maladie³. L'augmentation de VR avec un CPT relativement stable résulte en diminution de capacité vitale CV (ang. VC), et, par conséquent, également de volume expiratoire forcé VEMS (ang. *forced expiratory volume in 1 second*). Avec l'âge, nous observons aussi des troubles dans le rapport entre la ventilation et la perfusion.

Le vieillissement de l'organisme entraîne de troubles des fonctions du système immunologique qui peuvent être provoqués, à titre d'exemple, par : le nombre réduit de cellules participant à des réactions immunologiques ou bien la fonction anormale (réactivité) de ces cellules. Les dysfonctionnements des cellules participant aux réactions immunologiques et inflammatoires sont, en général, d'un caractère quantitatif consistant en une réaction

² Marion Gillyooly, David Lamb, « Airspace Size in Lungs of Lifelong Non-smokers : Effect on Age and Sex », *Thorax*, vol. 48, 1993, p. 39-43.

³ Cara Casino, Kenneth Berger, Roberta Goldring, Robert Norman, Sandra Kemmerman, Carlo Ciotoli, Joan Reibman, « Duration of Asthma and Physiologic Outcomes in Elderly Nonsmokers », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 162, 2000, p. 1423-1428.

insuffisante ou excessive à un stimulus agissant. Ci-dessous, nous présentons des changements au niveau du nombre et de la fonction des cellules les plus importantes participant aux réactions inflammatoires dans le système respiratoire.

Ce sont les éosinophiles qui jouent un rôle clé dans la pathogénèse de l'asthme à tout âge. Une des études menées sur le nombre d'éosinophiles dans l'expectoration chez les adultes et les sujets sédentaires atteints d'asthme n'a pas démontré de différences importantes dans le nombre de cellules des éosinophiles entre les deux groupes. Cependant, une autre étude a démontré la sécrétion de neurotoxine d'éosinophiles considérablement limitée chez les sujets âgés ainsi que la tendance à la production réduite des radicaux libres oxygénés après la stimulation avec de l'acétate myristate de phorbol (ang. *phorbol myristate acetate*, PMA)⁴. D'autres indicateurs de la fonction des éosinophiles comme la chimiotaxie et l'adhésion ne différaient guère. De même, une étude menée par Nyenhuis et autres n'a pas démontré que la production du leucotriène C4 par les éosinophiles chez les personnes âgées souffrant de l'asthme a été différente de celle qui a été constaté dans un groupe de personnes plus jeunes⁵.

Avec le vieillissement de l'organisme, un certain nombre de changements se produit au niveau du nombre et de la fonction des lymphocytes T qui pourraient influencer le cours de l'asthme. L'impact de l'âge sur l'équilibre entre les réactions du type Th1 et Th2 est difficile à estimer à cause d'un grand nombre de facteurs qui peuvent la déstabiliser⁶. On admet assez généralement que le vieillissement est lié à une production augmentée des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TN- α . Et bien que certaines études montrent que chez les sujets séniles la production de la IFN- γ par des cellules CD4+ et CD8+ augmente, d'autres indiquent que l'équilibre se déplace vers les réactions du type Th2.

Les changements se produisant dans le système immunitaire lors du vieillissement provoquent l'augmentation d'indicateurs

⁴ Sameer Mathur, Elizabeth Schwantes, Nizar Jarjour, William Busse, « Age-related Changes in Eosinophil Function in Human Subjects », *Chest*, vol. 133, n° 2, 2008, p. 412-419.

⁵ Sharmilee Nyenhuis, Elizabeth Schwantes, « Characterization of Leukotrienes in a Pilot Study of Older Asthma Subjects », *Immunity & Ageing*, vol. 7, 2010, p. 8.

⁶ Paula Busse, Sameer Mathur, « Age-related Changes in Immune Function : Effect on Airway Inflammation », *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, vol. 126, 2010, p. 690-699.

inflammatoires des voies respiratoires supérieures, parmi lesquels le rôle significatif appartient aux neutrophiles. Un tel processus peut être observé même chez les personnes sans maladies du système respiratoire. À cause d'un processus inflammatoire chronique léger, les neutrophiles libèrent plus d'enzymes protéolytiques et de métabolites réactifs de l'oxygène qui possèdent, à leur tour, un effet destructeur sur les bronches périphériques et les alvéoles⁷. Chez les personnes âgées souffrant de l'asthme, l'augmentation significative du taux de neutrophiles dans BALF a été observée. On peut alors supposer que chez certains sujets séniles, l'augmentation du nombre de neutrophiles et de leurs médiateurs dans les voies respiratoires peut contribuer à l'exacerbation du cours de l'asthme.

Il paraît que le sexe du patient joue un rôle important dans le développement du système respiratoire mais aussi dans son fonctionnement ultérieur. Les hormones sexuelles, hors de leur fonction dans le système reproducteur, influencent aussi d'autres organes. L'impact des hormones sur le système respiratoire est présenté au tableau 2.

Ce sont également les différences de développement qui peuvent constituer une des causes dans la fréquence d'apparition de l'asthme chez les filles et les garçons. En période de la petite enfance l'asthme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Cependant, la régression des symptômes étant plus fréquente chez les garçons à l'âge de la puberté, combinée avec l'incidence chez les filles à cette période-là, résultent en la prévalence des femmes dans un groupe de sujets adultes souffrant d'asthme⁸. Les différences dans l'asthme entre les hommes et les femmes portent non seulement sur sa fréquence mais aussi sur son cours.

Asthme péri-menstruel

Les observations cliniques démontrent que l'augmentation de symptômes de l'asthme chez 30-40 % des femmes malades en période péri-menstruelle peut être liée à des changements de teneur en hormones sexuelles⁹. L'augmentation de symptômes

⁷ Gulshan Sharma, James Goodwin, « Effect of Aging on Respiratory System Physiology and Immunology », *Clinical Interventions in Aging*, vol. 1, 2006, p. 253-260.

⁸ Gerald Balzano, « Asthma and Sex Hormones », *Allergy*, vol. 56, 2001, p. 13-20.

⁹ Anil Agarwal, « Menstrual-linked Asthma », *Journal of Asthma*, vol. 34, 1997, p. 539-545.

| | oestrogènes | progestérone | androgènes |
|---|--|---|--|
| Cellules du système immunitaire | Profil Th2 ↑ maturation des cellules dendritiques ↑ dégranulation des éosinophiles et des mastocytes | Profil Th2 ↓ dégranulation des mastocytes | Profil Th1 ↑ dégranulation des mastocytes |
| Cellules épithéliales des bronches et des poumons | ↑ libération de NO ↑ prolifération cellulaire | ↑ libération de NO ↓ prolifération cellulaire | ↑ prolifération cellulaire |
| Cellules des muscles lisses | ↓ concentration de Ca – détente ↑ prolifération cellulaire | ↓ concentration de Ca – détente ↓ prolifération cellulaire | ↓ concentration de Ca – détente |
| Protéines de la matrice extracellulaire, des fibroblastes | ↓ prolifération des fibroblastes ↑ synthèse de la laminine / fibronectine ↓ MMPs | fibroblastes apoptose ↓ MMP3 | ↓ la synthèse de la laminine / fibronectine ↑ MMPs |
| Cellules épithéliales | ↑ libération de NO ↑ prolifération cellulaire | ↑ libération de NO | |

Tableau 2.

perceptibles peut dépendre de la détérioration de la fonction du système respiratoire, mais aussi de la perception élevée de symptômes due à des troubles prémenstruels. Les résultats des études analysant la fonction des poumons chez les femmes en période péri-menstruelle ne sont pas homogènes. Pourtant on a observé la diminution d'un débit expiratoire de pointe DEP (ang. *peak expiratory flow*, PEF), mais aussi le manque de cet indicateur. On n'a pas démontré de changements importants de la réactivité des voies respiratoires chez les femmes lors de leur menstruation. Un phénomène intéressant a été observé dans un petit groupe de malades chez qui des symptômes de l'asthme dans la période de menstruation étaient assez intensifiés : à savoir un manque d'amélioration après l'utilisation des stéroïdes systémiques, bien que la diminution des maux après l'administration de grandes doses de la progestérone ait été observée¹⁰.

Asthme pendant la grossesse

Selon les estimations chez un tiers des femmes enceintes atteintes d'asthme, les changements décrits ci-dessus entraînent l'aggravation de l'asthme, chez 25 % on observe l'amélioration du contrôle de l'asthme, cependant chez le reste, la grossesse n'a pas d'impact significatif sur le cours de la maladie. Les exacerbations de l'asthme lors de la grossesse touchent plus souvent les femmes avec l'asthme sévère que celles avec l'asthme léger¹¹. Il a été démontré que l'apaisement de l'asthme lors de la grossesse est associé à la diminution d'hyperréactivité des bronches, et que le niveau de changements est en proportion avec le niveau initial d'hyperréactivité. Le manque de contrôle suffisant pendant la grossesse pourrait multiplier des pathologies dues à cette période, en augmentant, par exemple, le risque de l'accouchement prématuré ou bien en contribuant à un faible poids du nouveau-né¹².

¹⁰ Peter Barnes, « Severe Premenstrual Exacerbations of Asthma : Effect of Intramuscular Progesterone », *The Lancet*, vol. 13, 1988, p. 370-372.

¹¹ Vanessa Murphy, Peter Gibson, « Severe Asthma Exacerbations During Pregnancy », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 106, 2005, p. 1046-1054 ; Michael Schatz et al., « Asthma Morbidity During Pregnancy can be Predicted by Severity Classification », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 112, 2003, p. 283-288.

¹² Shiliang Liu et al., « Maternal Asthma and Pregnancy Outcomes : a Retrospective Cohort Study », *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2, 2001, p. 90-96.

Asthme en période de la ménopause

La période de la péri-ménopause et la ménopause elle-même sont associées à la perte de fonction hormonale des ovaires et à la diminution de teneur en hormones sexuelles. La teneur en œstrogènes baisse de 90 % environ par rapport aux teneurs notées dans la première phase du cycle menstruel chez les femmes en période de reproduction. Les changements se produisant dans l'organisme de la femme pendant la ménopause pourraient influencer le développement et le cours de l'asthme. Les données portant sur l'incidence de nouveaux cas de l'asthme débutant à la ménopause ne sont point homogènes. Dans l'étude de *The Nurses' Health Study*, la diminution d'incidence en période de la ménopause a été constatée¹³. À leur tour, d'autres preuves indirectes provenant des études épidémiologiques démontrent que le pic de la prévalence parmi les femmes tombe vers l'âge de 50 ans, c'est-à-dire, à la période de la péri-ménopause. Le lien entre le statut hormonal fluctuant d'un côté et entre le développement et le cours de l'asthme en période de la ménopause de l'autre, n'est pas donc homogène, probablement à cause des résultats souvent contradictoires des études examinant l'influence des hormones sexuelles. Il y a des rapports qui identifient une teneur basse en œstrogènes comme un facteur contribuant au développement de l'asthme, pourtant il y a aussi des données indiquant que de grandes teneurs pourraient également avoir le même effet. La méta-analyse publiée récemment signale, elle aussi, l'hétérogénéité des résultats obtenus par de divers chercheurs et démontre qu'en tenant compte des recherches analysées, il n'est pas possible de constater si la période de la ménopause influence significativement l'incidence et la prévalence de l'asthme¹⁴.

On considère que l'asthme qui débute en période de la ménopause se caractérise le plus souvent par l'absence d'antécédents familiaux, par le cours relativement grave, par le besoin d'utiliser

¹³ Rebeca Troisi et al., « Menopause, Postmenopausal Estrogen Preparations, and the Risk of Adult-onset Asthma. A Prospective Cohort Study », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 152, 1995, p. 1183-1188.

¹⁴ Stutz Zemp et al., « Asthma and the Menopause : a Systematic review and Meta-analysis », *Maturitas*, vol. 73, 2012, p. 212-217.

des stéroïdes systémiques afin de contrôler les symptômes, et de plus il n'est pas accompagné d'atopie¹⁵.

Citée juste au-dessus, la méta-analyse qui n'a pas constaté d'impact significatif de la ménopause sur la fréquence de l'apparition de l'asthme, a démontré un lien entre l'indicateur de la fréquence d'apparition et l'application du traitement substitutif hormonal (HTZ). Un risque relatif de l'asthme chez les femmes à la ménopause appliquant HTZ était de 1,3 plus important que chez les femmes qui ne suivaient pas un tel traitement.

À cause de la nature complexe des changements se produisant lors de la ménopause, l'estimation homogène des patho-mécanismes qui pourraient jouer un rôle dans le cours de l'asthme en cette période de la vie devient vraiment difficile. C'est également le processus du vieillissement du système respiratoire ainsi que le temps de persévérance de maladie, c'est-à-dire, le temps où le processus inflammatoire est actif dans les voies respiratoires qui jouent un rôle considérable interférant avec la période de la ménopause.

Pourtant, une partie des études n'a pas été adaptée à examiner le rapport entre l'asthme et la ménopause, et leurs résultats servent seulement de base pour supposer qu'un tel rapport existe. Parmi ces études, on peut citer une grande étude transversale menée dans 12 centres européens où les malades d'asthme sévère et d'asthme léger/modéré ont été comparés¹⁶. Dans le groupe d'atteints d'asthme sévère, les femmes étaient plus que quatre fois plus nombreuses que les hommes. L'âge moyen des sujettes était de 42,4±12,1 ans, ce qui permet de supposer qu'au moins 10 % des femmes dans le groupe d'asthme sévère était en période de péri-ménopause ou bien de post-ménopause. Hélas, bien que les auteurs de ces études aient fait plusieurs analyses respectant la division au niveau du sexe, ils n'ont pas cependant procuré de données sur l'âge des femmes atteintes d'asthme sévère ni des différences qui pourraient concerner le groupe de femmes avec l'asthme léger/modéré. Le répertoire de telles différences pourrait permettre

¹⁵ Piera Boschetto, Diego Miotto, Cristina E. Mapp, « Women and Asthma », *European Respiratory Monograph*, « Respiratory disease in women », vol. 25, 2003, p. 90-102.

¹⁶ Stephen Holgate, « The ENFUMOSA Cross-sectional European Multicentre Study of the Clinical Phenotype of Chronic Severe Asthma The ENFUMOSA Study Group », *European Respiratory Journal*, vol. 22, 2003, p. 470-477.

de tirer des conclusions indirectes sur l'influence de la période de péri-ménopause sur le niveau d'avancement de l'asthme.

Quelques autres études ont été ciblées sur l'évaluation d'un impact éventuel de l'asthme, et en particulier du traitement hormonal substitutif sur le cours d'asthme. Dans une étude de cohorte prospective *The Nurses Health Study*, menée dans les années 1976-1990 sur un groupe de 121,700 infirmières âgées de 34 à 68 ans, le risque du développement de l'asthme était plus bas chez les femmes qui n'ont pas subi de thérapie substitutive hormonale que chez les femmes appliquant une substitution hormonale. Il vaut souligner ici, que c'est effectivement une de rares études prospectives concernant l'asthme et la période de péri-ménopause. Les résultats de l'étude présentée ci-dessus peuvent suggérer que l'obturation de la fonction endocrine des ovaires ainsi que la diminution de teneur en œstradiol peuvent jouer un rôle protecteur.

Dans une étude transversale sur la prévalence des maladies du système respiratoire en Europe du Nord¹⁷ menée dans les années 1990-1994, aucune différence dans la fréquence d'apparition de l'asthme chez les femmes à la ménopause et après cette période n'a pas été constatée, sauf un groupe de femmes employant un traitement substitutif hormonal. Le traitement hormonal était lié à un risque plus important de l'asthme, ce qui concernait en particulier les femmes avec un IMC bas. De même, un lien a été détecté entre un IMC élevé des femmes qui n'utilisaient pas de traitement hormonal et la fréquence plus importante de l'asthme. De pareils résultats ont été obtenus dans l'étude menée en Angleterre¹⁸ dans un groupe de 3724 femmes âgées de 35 à 64 ans. On a démontré que la prévalence de l'asthme augmente dans le groupe des femmes appliquant le traitement hormonal substitutif. De même, dans une étude française¹⁹ menée dans une cohorte de 98,995 femmes, un risque élevé de l'asthme dans le groupe des femmes appliquant une

¹⁷ Francisco Gómez Real et al., « Hormone Replacement Therapy, Body Mass Index and Asthma in Perimenopausal Women : a Crosssectional Survey », *Thorax*, vol. 61, n° 1, 2006, p. 34-40.

¹⁸ David Jarvis, Bénédicte Leynaert, « The Association of Asthma, Atopy and Lung Function with Hormone Replacement Therapy and Surgical Cessation of Menstruation in a Population-based Sample of English Women », *Allergy*, vol. 63, n° 1, 2008, p. 95-102.

¹⁹ Isabelle Romieu, Alban Fabre, Agnès Fournier, Francine Kauffmann, Raphaëlle Varraso, Sylvie Mesrine, Bénédicte Leynaert, Françoise Clavel-Chapelon, « Postmenopausal Hormone Therapy and Asthma Onset in the E3N Cohort », *Thorax*, vol. 65, n° 4, 2010 p. 292-297.

supplémentation hormonale a été confirmé. Il faut noter ici que les études venant de France et d'Angleterre se différencient en fonction de groupes examinés et indiquent certaines différences liées à la façon dont les femmes avaient atteint leur ménopause, à savoir soit une ménopause naturelle, soit celle provoquée par l'intervention chirurgicale. Des informations importantes sur les rapports entre l'incidence d'asthme et la ménopause ont été fournies par une récente publication de la méta-analyse. Ses auteurs ont pris en considération 6 études originales répondant aux critères d'une analyse quantitative. Il s'est avéré que ces études étaient assez hétérogènes. Quatre d'entre elles ont montré une prévalence assez aggravée chez les femmes après leur ménopause, tandis que les deux autres ont constaté une prévalence et une incidence plus basses. L'évaluation globale de ces études a démontré un manque de rapport important entre la ménopause et les indicateurs de la fréquence d'asthme. La seule exception c'était le groupe de malades qui ont suivi un traitement substitutif hormonal où l'aggravation de la fréquence d'asthme a été constatée. Dans leur discussion, les auteurs indiquent, non sans raison, que vu plusieurs mécanismes différents pouvant influencer la fréquence d'asthme chez les femmes après leur ménopause, une évaluation claire de l'impact de la ménopause sur la prévalence et l'incidence de l'asthme peut s'avérer très difficile. Les résultats des études précédentes ont indiqué un lien net entre l'obésité et la fréquence agrandie d'asthme. Les mécanismes pouvant être à l'origine d'un tel rapport ce sont à la fois un accordage primaire et un accordage secondaire encore plus important du métabolisme, la production des œstrogènes endogènes chez les femmes obèses, ainsi que la résistance à l'insuline qui se développe en réaction au changement pro-inflammatoire et s'accompagne d'inflammation systémique à une petite intensité et de la teneur aggravée en tels médiateurs pro-inflammatoires que TGF- β , IL-1 β , IL-6 et leptine²⁰.

Les résultats des études cités ci-dessus, montrent que la ménopause n'a pas d'impact important sur la fréquence de l'apparition de l'asthme. Pourtant, il nous manque des informations sur le

²⁰ David Beuther, Scott Weiss, Rand Sutherland, « Obesity and Asthma », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, 2006, p. 112-119 ; Maarten van den Berge, Irene Heijink, Matthijs van Oosterhout, Dirkje Postma, « The Role of Female Sex Hormones in the Development and Severity of Allergic and Non-allergic Asthma », *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 39, n° 10, 2009, p. 1477-1481.

cours même de l'asthme chez les femmes en période de péri-ménopause. Cela concerne à la fois les cas où l'asthme commence à l'âge de reproduction et les cas où les symptômes ne se présentent qu'en période de péri-ménopause. Rares sont les publications qui permettraient de tirer les conclusions sur les différents cours de l'asthme. C'est pourquoi, malgré le fait qu'il y ait des auteurs qui discernent un phénotype de l'asthme de péri-ménopause, la justification d'une telle distinction n'est pas nette.

Foshino Barbaro et autres²¹ ont examiné un groupe de 65 femmes dont 35 sujettes à l'asthme péri-ménopause. Les femmes chez qui l'asthme a commencé à la ménopause se discernaient par un nombre élevé de neutrophiles dans l'expectoration induite et par une teneur en IL-6 plus importante par rapport aux femmes chez qui l'asthme a débuté plus tôt et aux femmes saines du groupe de contrôle. Cependant, les femmes chez qui l'asthme a commencé avant la ménopause se caractérisaient par un nombre plus important d'éosinophiles dans l'expectoration et une teneur en oxyde nitrique plus élevée dans l'air expiré. Pourtant, les résultats contradictoires ont été obtenus par Balzano et autres dans une étude de deux petits groupes de sujettes. Dans le premier, il y avait 11 femmes atteintes d'asthme qui a commencé à leur ménopause, tandis que dans le deuxième, il y avait 9 femmes souffrant d'asthme qui a été diagnostiqué avant leur ménopause. Dans le premier groupe, le nombre d'éosinophiles dans l'expectoration induite a été défini comme plus grand que dans le deuxième groupe²². Dans mon étude, les femmes chez qui l'asthme a commencé à la péri-ménopause se différaient par des taux plus importants de neutrophiles et d'éosinophiles, bien que les différences aient été très discrètes du point de vue statistique.

Les résultats de deux études cités ci-dessus, indiquent qu'il y a deux types du processus inflammatoire évalué sur la base des cellules qui dominent dans l'expectoration induite. Il semble, qu'en tenant compte de ces études, mais également d'autres qui ont été menées dans ce cadre, il n'est pas possible de donner de réponse

²¹ Maria Pia Foschino Barbaro, Onforio Resta, Antonio Spanevello, Grazia Pia Palladino, Giovanna Elisiana Carpagnano, « Menopausal Asthma : a New Biological Phenotype? » *Allergy*, vol. 65, n° 1, 2010, p. 1306-1312.

²² Gianni Balzano, Salvatore Fuschillo, Elisabetta De Angelis, Carlo Gaudiosi, « Persistent Airway Inflammation and High Exacerbation Rate in Asthma that Starts at Menopause », *Monaldi Archives for Chest Disease*, vol. 67, n° 3, 2007, p. 135-141.

nette sur le type d'inflammation des voies respiratoires des femmes chez qui les symptômes de l'asthme ont été révélés en période de leur péri-ménopause. Il est d'autant plus difficile que nous sommes conscients des changements probables du caractère et de l'activité du processus inflammatoire se produisant dans les voies respiratoires durant la maladie. À part les stimulants aggravant l'intensité du processus inflammatoire et les actions visant à l'atténuer (p. ex. le traitement), il faut noter aussi des modifications des fonctions des cellules inflammatoires liées au vieillissement de l'organisme. Mathur et autres ont effectué l'étude ciblée sur l'évaluation de la fonction des éosinophiles chez les personnes atteintes d'asthme dans deux groupes d'âge : 20-40 ans et 55-80 ans. Les auteurs ont démontré que la capacité des éosinophiles à la dégranulation sous l'influence d'IL-5 était moindre dans le groupe de plus vieux sujets que chez les personnes moins âgées. Ni différences dans le cadre de chimiotactisme et d'adhésion des éosinophiles, ni sécrétion de radicaux libres oxygénés après la stimulation avec de l'acétate myristate de phorbol, n'ont été constatés. L'augmentation du contenu des neutrophiles et la diminution de macrophages, ont été révélées dans l'expectoration induite chez les personnes du groupe plus âgé. Dans l'étude menée par Miranda et autres²³ sur un groupe de malades d'asthme sévère débutant après l'âge de 12 ans, la domination de l'infiltrat d'éosinophile a été indiquée. C'est McGrath et les autres qui ont porté leur attention sur une diversité importante de la composition cellulaire de l'expectoration qui est, d'ailleurs, utilisée communément comme l'indicateur du type d'inflammation dans des voies respiratoires chez les asthmatiques. Les auteurs ont analysé la composition cellulaire de l'expectoration induite dans un grand groupe de 995 sujets atteints d'asthme léger et modéré. L'éosinophilie dans l'expectoration des malades a été révélée chez 36 % des malades qui n'avaient pas été traités par des glucocorticoïdes inhalés et chez seulement 17 % des malades traités par les médicaments de ce groupe²⁴. Pour une partie

²³ Ashley Busacker, Silvana Balzar, John Trudeau, Sally Wenzel, « Distinguishing Severe Asthma Phenotypes : Role of Age at Onset and Eosinophilic Inflammation », *Journal of Allergy Clinical Immunology*, vol. 113, 2004, p. 101-108.

²⁴ Kelly Wong McGrath, Nikolina Icitovic, Homer Boushey, Stephen Lazarus, E. Rand Sutherland, Vernon M. Chinchilli, John V. Fahy, « A Large Subgroup of Mild-to-moderate Asthma is Persistently Noneosinophilic », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 185, n° 6, 2012, p. 612-619.

de malades, on disposait des résultats accessibles comme une étude unique d'expectorations, mais aussi les résultats des études réalisées à un autre moment. Leur analyse a fourni d'autres informations intéressantes. On a constaté la présence de l'éosinophilie permanente chez seulement 22 % des sujets dans un groupe de malades qui n'avaient pas été traités par des glucocorticoïdes inhalés. L'éosinophilie a été constatée dans, au minimum, une étude chez 31 % des malades, elle n'a point été révélée chez 47 % des malades. Les études analogues menées dans un groupe de malades traités par des glucocorticoïdes inhalés ont permis de relever l'éosinophilie chez seulement 7 % des malades. Les auteurs de l'étude signalent le fait que, contrairement à l'éosinophilie, la neutrophilie de l'expectoration a été observée communément aussi dans le groupe traité par des glucocorticoïdes inhalés que dans le groupe auquel un traitement n'a pas été administré. En faisant une comparaison de la composition cellulaire de l'expectoration dans des groupes de malades qui ont subi et qui n'ont pas subi de contrôle de la maladie, les auteurs ont révélé l'éosinophilie chez 25 % des malades du premier groupe pendant que dans le deuxième groupe elle n'a pas été révélée que chez 15 % des malades. De plus, l'éosinophilie dans l'expectoration n'a pas été indiquée chez la plupart des sujets chez qui le contrôle de l'asthme n'a pas été atteint. Il est donc permis de supposer que le phénotype de l'asthme non-éosinophile peut empêcher la possibilité de contrôler la maladie.

Des examens fonctionnels présentent une autre façon d'évaluer la fonction du système respiratoire. Zureik et autres ont effectué un examen sur un grand groupe de 1485 malades. En résultat, il a été démontré que la fonction des poumons était moins dégradée chez les malades d'asthme diagnostiqué à leur âge avancé que chez les souffrants d'asthme depuis une plus longue période de leur vie²⁵. De tels résultats ont été récemment présentés dans un article de Rossall et autres. Les scientifiques britanniques ont effectué des examens dont le but principal était de comparer différents indicateurs du cours de la pathologie chez les personnes souffrant d'asthme persistant depuis leur jeunesse et d'asthme tardif²⁶.

²⁵ Mahmoud Zureik et al., « Diagnosis and Severity of Asthma in the Elderly : Results of a Large Survey in 1,485. Asthmatics Recruited by Lung Specialists », *Respiration*, vol. 69, 2002, p. 223-228.

²⁶ Matthew Rossall, Paul Cadden, Umme Kolsum, Dave Singh, « A Comparison of the Clinical and Induced Sputum Characteristics of Early-and Late-onset Asthma », *Lung*, vol. 190, n° 4, 2012, p. 459-462.

Parmi les sujets, il y avait des femmes et des hommes d'âge moyen de 59,4 ans. La période de détection et la durée de l'asthme ont été respectivement de 49,7 et de 9,7 ans. L'atopie était diagnostiquée chez 66 % des malades, il y avait 12 femmes sur 19 personnes. Les valeurs VEMS i CVF mesurées en tant que pourcentage de la valeur prédite, étaient significativement plus basses dans le groupe d'asthme persistant depuis la jeunesse contre l'asthme à début tardif. Les auteurs ont démontré une corrélation négative entre VEMS exprimé comme un pourcentage de la valeur prédite et la durée de persistance de l'asthme ($r = -0,4$, $p < 0,01$). De même, le résultat du questionnaire montrait le pire contrôle de l'asthme dans un groupe d'asthme précoce. Il semble qu'un pire fonctionnement du système respiratoire est lié plutôt à la durée de la pathologie qu'au moment de la révélation de l'asthme chez le patient.

La littérature sur l'asthme de péri-ménopause comprend un faible nombre d'études, en particulier d'études prospectives concernant cette période. Dans l'analyse de ce phénotype, il ne faudrait pas omettre l'influence du vieillissement du système respiratoire, ni le temps de persévérance de maladie sur le signe clinique de l'asthme. C'est bien le cours clinique, l'intensité de pathologie de même que les caractères de l'état inflammatoire présent dans les voies respiratoires chez les femmes atteintes d'asthme de péri-ménopause, qui demanderaient d'être analysés plus profondément.

Streszczenie

Fenotypy astmy. Astma u kobiet w okresie menopauzy

Astma jest chorobą o znacznym zróżnicowaniu obrazu klinicznego. Różnice mogą dotyczyć czynników wywołujących objawy, ciężkości objawów, naturalnego przebiegu choroby, w tym częstości zaostrzeń i odpowiedzi na leczenie. Płuć wydaje się odgrywać istotną rolę w rozwoju układu oddechowego, jak i w jego późniejszym funkcjonowaniu. Okres okołomenopauzalny i menopauza są związane ze znaczącym zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych. Dane dotyczące częstości nowych przypadków astmy w okresie menopauzy nie są jednoznaczne, wskazują zarówno na zwiększenie, jak i zmniejszenie zapadalności na astmę. Uważa się, że astma, która ma początek w okresie menopauzy charakteryzuje się najczęściej brakiem rodzinnego występowania astmy, stosunkowo ciężkim przebiegiem wymagającym stosowania steroidów systemowych dla uzyskania kontroli objawów i nie towarzyszy jej atopia.

Katarzyna Białek-Gosk a obtenu le titre de master en pharmacie à la faculté pharmaceutique, puis le titre de docteur à la 1^{ère} Faculté médicale de l'Université Médicale de Varsovie. Sa carrière professionnelle a commencé au Département de Biochimie et de Chimie clinique, puis elle a travaillé comme assistante au Département de l'Anatomie à l'Université Médicale de Varsovie. Depuis 2007, elle est affiliée au Département de Médecine Interne de Pneumologie et d'Allergologie. Ses principaux intérêts de recherche portent sur la pathophysiologie, les phénotypes de l'asthme et les maladies allergiques. Ses connaissances sur l'immunopathologie de l'asthme ont été approfondies lors du séjour au Laboratoire INSERM U454 à l'Hôpital universitaire à Montpellier dans le cadre d'une bourse du gouvernement français. Depuis 2013, elle participe aux Séminaires de Pneumologie Pologne-France.