

WORKSHOP DU GROUPE DE TRAVAIL DE LA SPLF

Comité d'organisation :

Anne PRUDHOMME (Tarbes), Chantal RAHERISON (Bordeaux),
Jacques CADRANEL (Paris) et David MONTANI (Le Kremlin-Bicêtre)



“ Santé respiratoire
de la femme ”



Vendredi 13 et samedi 14
décembre 2019

Le comité d'organisation souhaite remercier l'ensemble des modérateurs de ce workshop :

Nicolas Roche (Paris), Alain Didier (Toulouse), Cécilia Nocent (Bayonne), Thierry Chinnet (Boulogne-Billancourt), Dominique Israël-Biet (Paris), Bernard Maitre (Créteil), Martine Reynaud-Gaubert (Marseille) et Dominique Valeyre (Bobigny)

Sommaire

Module 1

- 01 Epidémiologie du poumon au féminin
- 02 Susceptibilité féminine à la pollution du modèle expérimental à la vraie vie
- 03 Maladies pulmonaires néonatales du nouveau-né; une question de stéroïdes et de sexe ou l'intracrinologie a un potentiel thérapeutique
- 04 Le microbiote respiratoire a-t-il un sexe ?

Module 2

- 01 Spécificités pharmacologiques chez la femme
- 02 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
- 03 L'asthme au féminin
- 04 Sommeil et grossesse

Module 3

- 01 Y-a-t-il des spécificités de la BPCO de la femme ?
- 02 Cancer pulmonaire au féminin
- 03 Dyspnée, perception et adaptation à l'exercice chez la femme
- 04 Pathologies respiratoires chroniques et grossesse

Module 4

- 01 Dépendance - addiction au tabac/cannabis, une question de sexe ?
- 02 Physiologie et déclin de la santé respiratoire chez la femme
- 03 PID féminines et PID au féminin

Module 5

- 01 Lymphangioliomyomatose pulmonaire et hormones féminines
- 02 Existence d'un « gender gap » dans la dilatation des bronches et la mucoviscidose ?
- 03 Hypertension artérielle pulmonaire

Epidémiologie du poumon au féminin



Oratrice :

Pr Chantal Raheison-Semjen

Université de Bordeaux, INSERM U1219
Service des Maladies Respiratoires
CHU Bordeaux



Rapporteur :

Jean-Baptiste Assié

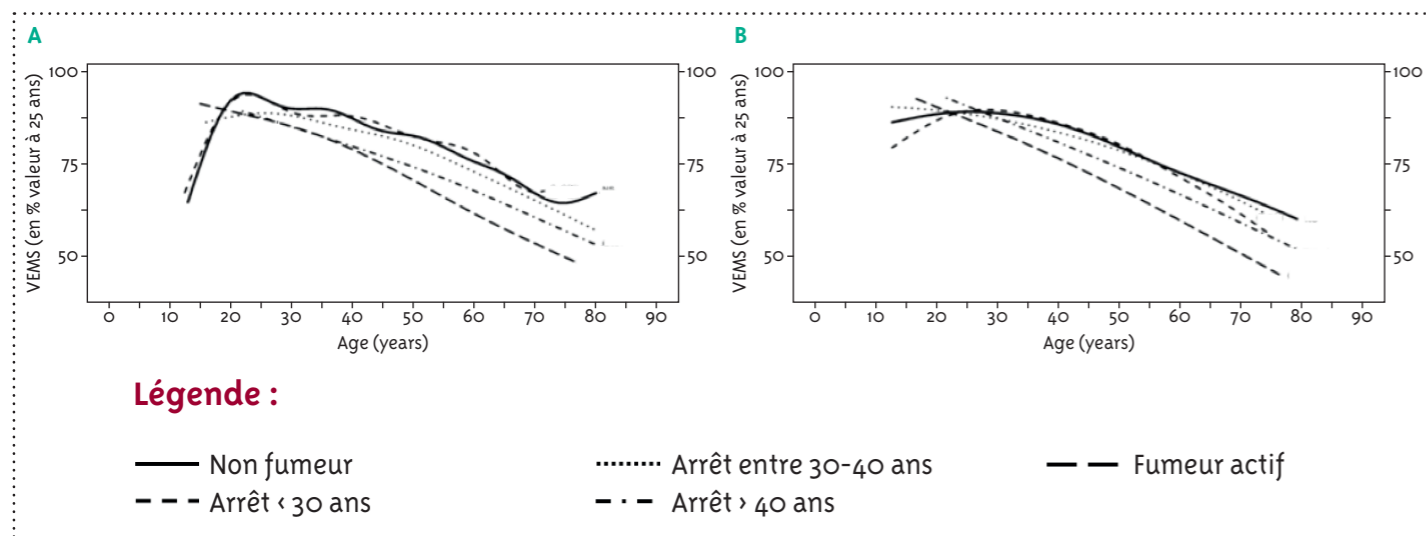
Centre de Recherche des Cordeliers
INSERM UMRS 1138
Service de Pneumologie
CHI de Créteil

Lorsque l'on s'intéresse à la population féminine, on s'aperçoit qu'elle est souvent sous représentée dans les essais cliniques. Pourtant l'épidémiologie des pathologies respiratoires de la femme est un champ vaste, particuliers, où s'intriquent également différents déterminants représentant les différentes étapes de la vie d'une femme. Dans cet exposé, nous aborderons des généralités concernant l'exposition environnementale des femmes puis une période spécifique à cette population, la grossesse.

D'après Santé Publique France, le tabagisme chez les femmes est en augmentation pour la tranche d'âge 45-54 ans, qui est lié à un effet générationnel par décalage de la tranche d'âge antérieure qui a vieilli. Ce tabagisme, comme chez les hommes, peut occasionner le

développement d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) qui a néanmoins un profil particulier. Ces femmes atteintes de BPCO ont un Indice de Masse Corporelle plus bas et présentent plus fréquemment une précarité, un isolement social, un état anxio-dépressif et une ostéoporose (qu'il est important de dépister)⁽¹⁾. Il est important de noter (afin de rechercher ses facteurs spécifiques) que ces BPCO ne sont pas dues qu'au tabac, mais peuvent également être liées à une exposition à la combustion de la biomasse à domicile ou professionnelle (cuisine, désinfection avec aldéhyde (infirmières), ...). De surcroît, contrairement à l'homme, le nombre d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO ou pour cancer broncho-pulmonaire est en augmentation chez la femme.

Figure 1 - Déclin du VEMS selon le sexe masculin (A) et féminin (B).



Concernant le déclin du VEMS, représenté par le très connu diagramme de Fletcher (qui ne prend en compte que des hommes), il semble identique comparé au VEMS de l'homme d'après la cohorte de Framingham⁽²⁾ (figure 1). Le seul bémol concerne la période post-ménopause, où le déclin du VEMS semble augmenté chez les femmes.

Par ailleurs, de façon intrigante, un registre danois⁽³⁾ démontre que les femmes asthmatiques sont moins fertiles que les non-asthmatiques, après ajustement sur les différents facteurs confondants.

Il est évident que la période de grossesse est une période complexe, que ce soit pour le médecin ou pour la femme. La cohorte EFEMERIS⁽⁴⁾ nous rapporte des données sur l'observance qui sont alarmantes. Par crainte d'une toxicité médicamenteuse, 33 % des femmes asthmatiques enceintes interrompent leur traitement inhalé, et les médecins traitants diminuent le niveau du traitement de fond.

De plus, les expositions précoces ont un impact sur le développement de la vie future. La cohorte française ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance), qui suit 18.000 mères et leurs enfants depuis 2011-2012, dévoile que parmi les 40 % des femmes fumant avant la grossesse, 20 % vont poursuivre pendant la grossesse ! Ceci expose les enfants à des problèmes respiratoires, dont le quart est issu de femmes fumant pendant la grossesse.⁽⁵⁾

Enfin, de nouveaux facteurs environnementaux émergents tels que l'exposition aux nanoparticules manufacturées, la pollution atmosphérique (PM_{2,5} ; monoxyde d'azote ; ...), les pesticides et bien d'autres, engendrent un retard de croissance *in utero* après ajustement sur le tabagisme.

Ainsi, avec les nouvelles données qu'on acquiert depuis plusieurs années, il est important de développer une approche personnalisée concernant la santé respiratoire de la femme et ceci se fera par des études avec une représentation féminine suffisante.

Références :

1. Raheison C, Tillie-Leblond I, Prudhomme A, Taillé C, Biron E, Nocent-Ejnaini C, *et al.* Clinical characteristics and quality of life in women with COPD: an observational study. *BMC Womens Health*. 20 févr 2014;14(1):31.
2. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2009;180(1):3-10.
3. Vejen Hansen A, Ali Z, Malchau SS, Blafoss J, Pinborg A, Ulrik CS. Fertility treatment among women with asthma: a case-control study of 3689 women with live births. *Eur Respir J*. févr 2019;53(2).
4. Beau A-B, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma*. avr 2017;54(3):258-64.
5. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, De Blic J, Marguet C, *et al.* Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0196711.

Susceptibilité féminine à la pollution du modèle expérimental à la vraie vie



Oratrice :
Dr Lucile Sesé

Universités Sorbonne et Université Paris 13
INSERM UMRS 1136 et 1272
Service de Physiologie
CHU Avicennes



Rapporteur :
Jean-Baptiste Assié

Centre de Recherche des Cordeliers
INSERM UMRS 1138
Service de Pneumologie
CHI de Créteil

La pollution est un enjeu majeur de santé publique puisqu'elle augmente à l'échelle mondiale, n'a pas de frontière et est associée à de nombreuses pathologies respiratoires et cardio-vasculaires. Avant de parler de susceptibilité féminine à la pollution, il faut poser quelques définitions. Tout d'abord, il faut bien différencier le « genre » qui se réfère plutôt à un comportement culturel donné, du « sexe » qui représente plutôt le côté biologique. Quant à la pollution, terme général, elle recouvre de multiples composés de natures différentes, qu'ils soient gazeux ou particuliers (définis par leur taille : $PM_{2.5}/PM_{10}$). L'exposition à la pollution est par conséquent un modèle compliqué car ces divers polluants interagissent entre eux et ont des pouvoirs oxydants variables avec des effets sanitaires variables.

Comment peut-on l'étudier ? Déjà par sa mesure, via des données de stations de la qualité de l'air, certains logiciels peuvent modéliser sa dispersion, puis grâce aux données provenant des satellites (par la densité optique de l'atmosphère et réflexion de la lumière) ou plus récemment par des capteurs mobiles permettant le comptage des particules.

Mais également de façon expérimentale (en chronique ou aigu) via des modèles cellulaires, murins voire humains, permettant d'étudier 1 à 2 polluants à la fois. Les polluants utilisés peuvent être obtenus en filtrant l'air extérieur ou en les

achetant, afin de les aérosoliser ou de les injecter aux souris. Ceci permet d'étudier les voies de signalisation mises en jeu comme par exemple la réponse inflammatoire à l'ozone créant plus de dommages alvéolaires et de cytokines chez la femelle. Le seul bémol est que la plupart de ces études sont unisexes.

La femme a-t-elle une susceptibilité spécifique à la pollution ? On peut supposer que oui en faisant un parallèle au tabac. En effet, les femmes fumeuses auront un risque de trouble ventilatoire obstructif et un déclin plus important de son VEMS par rapport aux hommes, à consommation tabagique équivalente⁽¹⁾. Les hypothèses sont organiques avec des voies respiratoires plus petites, mais également génétique voire un métabolisme de la fumée distinct à cause d'une médiation hormonale différente.

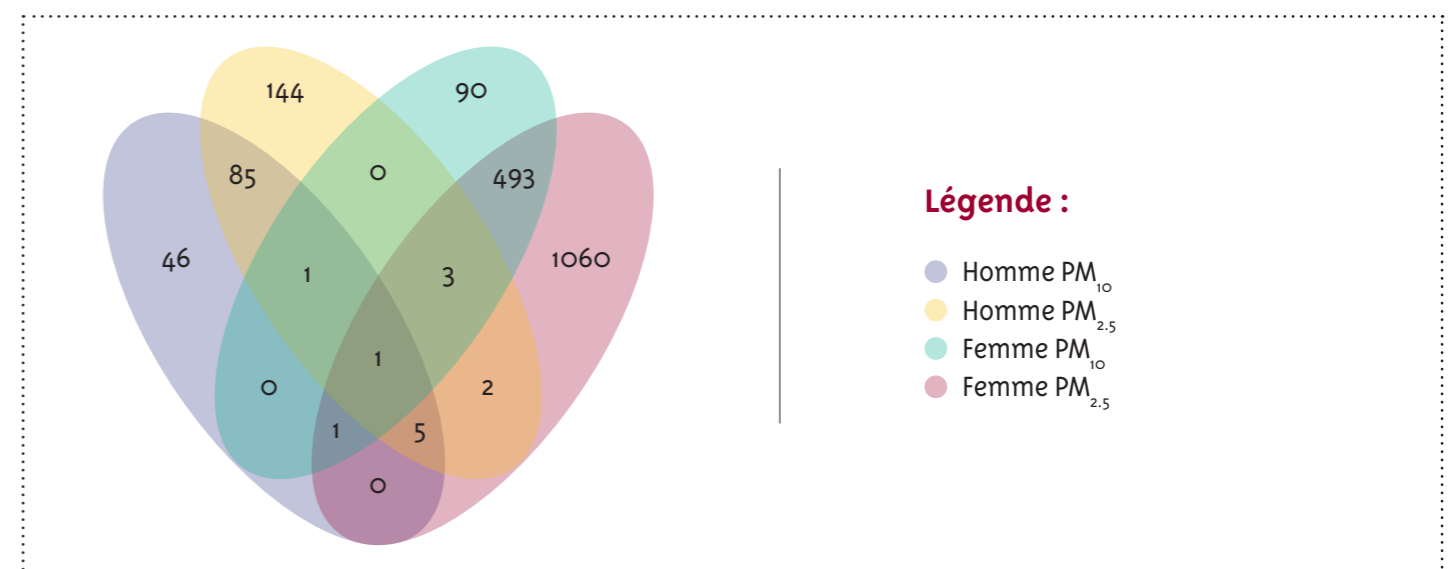
Concernant la pollution, une seule revue de la littérature corrobore que les femmes semblent plus vulnérables aux effets négatifs de la pollution que les hommes⁽²⁾. Par ailleurs, il est démontré qu'elles développent plus de cancer pulmonaire suite à l'exposition à la biomasse⁽³⁾. Et pour une même exposition aux particules fines $PM_{2.5}$ les femmes présentent un risque plus important de développer une BPCO⁽⁴⁾. Une des explications possible est que les niveaux d'expositions varient selon le genre, en particulier pour la biomasse, mais également pour les particules fines dans

les pays développés⁽⁵⁾. On comprend aisément que l'intensité de l'exposition dépend du milieu socio-culturel et des époques.

Les mécanismes physiopathologiques sont multiples (stress oxydant, mort cellulaire, méthylation, ...), complexes et non complètement élucidés. Néanmoins, une étude transcriptomique belge de personnes saines montre une activation de gènes plus importante chez la femme et l'absence de recoupement par rapport à l'homme⁽⁶⁾ (figure 1).

Ainsi, il existe très certainement une susceptibilité féminine à la pollution liée tant au genre qu'au sexe et qu'il est nécessaire d'avoir des études épidémiologiques/expérimentales qui posent ce problème en objectif principal pour les différents types de pollution.

Figure 1 - Récapitulatif de l'expression génique en fonction du sexe et de l'exposition aux particules chez des sujets sains.



Références :

1. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. *UK Biobank. Am J Respir Crit Care Med.* 01 2017;195(9):1226-35.
2. Clougherty JE. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology. *Environ Health Perspect.* févr 2010;118(2):167-76.
3. Kurmi OP, Arya PH, Lam K-BH, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* nov 2012;40(5):1228-37.
4. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, *et al.* Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J.* juill 2019;54(1).
5. Buonanno G, Stabile L, Morawska L. Personal exposure to ultrafine particles: the influence of time-activity patterns. *Sci Total Environ.* 15 janv 2014;468-469:903-7.
6. Vrijens K, Winckelmans E, Tsamou M, Baeyens W, De Boever P, Jennen D, *et al.* Sex-Specific Associations between Particulate Matter Exposure and Gene Expression in Independent Discovery and Validation Cohorts of Middle-Aged Men and Women. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):660-9.

Maladies pulmonaires néonatales du nouveau-né; une question de stéroïdes et de sexe ou l'intracrinologie a un potentiel thérapeutique



Orateur :
Pr Yves Tremblay

Centre de recherche du CHU de Québec
Département de Gynécologie - obstétrique
et reproduction
Université Laval



Rapporteur :
Jean-Baptiste Assié

Centre de Recherche des Cordeliers
INSERM UMRS 1138
Service de Pneumologie
CHI de Créteil

Les maladies pulmonaires néonatales du nouveau-né prématuré sont représentées principalement par les syndromes de détresse respiratoire du nouveau-né (RDS) (lié au déficit en surfactant) et la dysplasie broncho-pulmonaire (BPD). Les androgènes sont le facteur étiologique principal pour la RDS, affectant plus fréquemment les garçons prématurés comparativement aux bébés filles pour des âges gestationnels comparables. Quant à la BPD, aussi observé chez les grands prémats et causée par un arrêt de la maturation pulmonaire, le rôle des androgènes demeure à être précisés.

La BPD du grand prématuré résulte d'une simplification alvéolaire est liée à un arrêt du développement et de la complexification alvéolaire. Sa survie est améliorée par l'utilisation des glucocorticoïdes depuis 1972. Néanmoins certains enfants n'y répondent pas ce qui nous amène à explorer la piste de l'intracrinologie.

L'intracrinologie est une fonction qui dépend strictement de la production des hormones sexuelles (figure 1) par un tissu autre que gonadique. Le tissu en question reçoit le précurseur stéroïde sexuel (SSP) qui le convertit en hormone sexuelle. Après avoir réalisé son action via des récepteurs, l'hormone sexuelle, androgène ou estrogène, sera dégradée par le tissu afin qu'elle n'agisse pas sur les cellules voisines.

L'intracrinologie s'applique-t-elle au poumon en développement ? La réponse se fait par étape.

1. Est-ce que les SSP passent la membrane placentaire ?

OUI, on a une augmentation de la concentration des SSP à partir de la 30^{ème} semaine et le placenta, à l'image de la surrénale, est capable d'en synthétiser⁽¹⁾.

2. Est-ce que le poumon *in utero* peut les convertir ?

In vitro, les cellules épithéliales de type 2 (A549, PTII) peuvent transformer les SSP en androgènes et les fibroblastes pulmonaires (lignées cellulaires normales, diploïdes d'âges gestationnels divers, et de sexe mâle ou femelle les inactivent peu importe le stade de développement ou le sexe.

Alors pourquoi cette prédominance masculine puisque quel que soit le sexe du fœtus, son poumon est capable d'activer/inactiver les stéroïdes sexuels ? Dans la phase pseudo-glandulaire/caniculaire, le poumon féminin a plus de facilité à inactiver les androgènes qu'il produit. De plus, le poumon masculin reçoit également des androgènes provenant des gonades qui viennent de se différencier. Ceci va entraîner un retard de maturation du poumon masculin. Ainsi, si le fœtus dépasse ce « délai » de retard de maturation, il aura moins de problème respiratoire.⁽²⁾

En résumé, **OUI**, le poumon fœtal, quel que soit son sexe, peut activer/inactiver les SSP avec des capacités variables. En présence d'une forte capacité d'inactivation, les androgènes étant inactivés, les facteurs paracrines peuvent être produits par les fibroblastes, permettant la poursuite du développement des PTII et la maturation pulmonaire.

3. Y-a-t-il des récepteurs aux androgènes dans le poumon ?

OUI, de façon uniforme et de type épithélial.⁽³⁾

4. Y-a-t-il a une action et une réponse physiologique ?

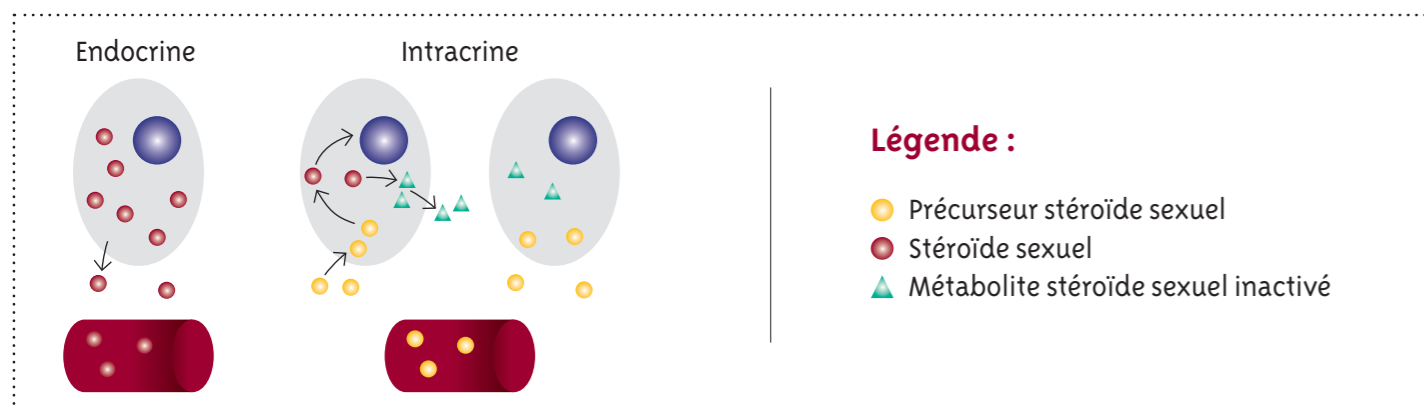
OUI, en mimant l'absence d'action de l'androgène, via le Flutamide, on diminue la complexification alvéolaire.

Le poumon étant un organe intracrine, l'intracrinologie peut-elle être utile dans la BPD ? Effectivement, nous devrions avoir un effet inverse par l'ajout de DHT, mais cela ne fonctionne pas.⁽⁴⁾

L'explication est que le DHT n'est pas un SSP, on « by-pass » la phase d'activation et de plus seules quelques cellules bronchiques proximales le métabolisent.⁽⁵⁾

L'avenir réside dans une thérapie de remplacement directement par les précurseurs de stéroïdes sexuels, qui permettra de reprendre une nouvelle septation.

Figure 1 - Mécanismes d'action de la fonction endocrine et intracrine.



Références :

1. Hill M, Pařízek A, Cibula D, Kancheva R, Jirásek JE, Jirkovská M, Velíková M, Kubátová J, Klímková M, Pašková A, Zizka Z, Kancheva L, Kazihnitková H, Zamrazilová L, Stárka L. Steroid metabolome in fetal and maternal body fluids in human late pregnancy. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2010, vol 122 p 114-132.
2. Provost PR, Simard M, Tremblay Y. A link between lung androgen metabolism and the emergence of mature epithelial type II cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2004;170(3):296-305.
3. Simard M, Plante J, Boucher M, Provost PR, Tremblay Y. Type 2 and 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases and androgen receptor in human fetal lungs. *Mol Cell Endocrinol*. 5 mai 2010;319(1-2):79-87.
4. Sallon C, Provost PR, LeBlanc D, Soulet D, Tremblay Y. Essential Intracrine Androgenic Action in Lung Development for Both Sexes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;183:184-91.
5. Provost PR, Boucher E, Tremblay Y. Glucocorticoid metabolism in the developing lung: adrenal-like synthesis pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. nov 2013;138:72-80.

Le microbiote respiratoire a-t-il un sexe ?



Oratrice :

Pr Geneviève Héry-Arnaud

Unité de Bactériologie
CHRU de Brest
Groupe Microbiota INSERM UMR 1078



Rapportrice :

Hélène Goussault

Ces dernières années, on assiste à l'explosion de publications en lien avec le microbiote grâce au perfectionnement du séquençage haut débit qui permet d'accéder à la diversité microbienne de manière quasi exhaustive.

Au sein du microbiome, les interactions sont nombreuses entre le microbiote bactérien, le virome⁽¹⁾ et le mycobiote ; mais également avec l'hôte. Ces forces antagonistes et synergiques interagissent dans un réseau complexe, d'autant plus si on tient compte de l'exposome.

Cent mille milliards de bactéries colonisent la peau et les différentes muqueuses et sont indispensables à leurs fonctions. La composition des microbiotes humains se répartit principalement entre 4 phyla : Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes et Proteobacteria. La répartition entre ces différents taxons dépend de l'organe étudié, mais il existe des similitudes entre les microbiotes digestif et pulmonaire. Ces similitudes peuvent en partie être expliquées par l'inhalation de microparticules provenant des voies aéro-digestives supérieures, mais également par la déglutition de sécrétions provenant des voies aériennes inférieures⁽²⁾.

Le microbiote pulmonaire est caractérisé par (1) une faible biomasse, dont la distinction avec le contaminome (microbiome venant des sources de contamination) n'est pas toujours évidente (2) une forte biodiversité, plus importante que celle de l'intestin. Il faut noter que selon le caractère distal ou proximal des prélèvements, l'écologie

est différente. De manière assez frappante, on note la grande abondance (près de 50 % chez le sujet sain) des bactéries anaérobies strictes (*Prevotella*, *Veillonella*, *Porphyromonas*).

Comme montré dans un modèle murin d'asthme allergique, le microbiote pulmonaire permet une éducation du système immunitaire local : lors des premières semaines de vie, le microbiote pulmonaire des souriceaux s'enrichit en Bacteroidetes. L'apparition de ces bactéries anaérobies strictes est corrélée à l'émergence de lymphocytes T régulateurs PD-L1 dépendant qui permet d'induire une tolérance aux allergènes. Le rôle de Bacteroidetes (bacilles anaérobies) dans l'homéostasie pulmonaire a été mis en évidence dans certaines maladies pulmonaires chroniques à composante inflammatoire et infectieuse, mais également pour certaines maladies auto-immunes présentant une atteinte pulmonaire (ex. PR). Dans toutes ces pathologies, l'abondance relative en Bacteroidetes est anormalement faible.

La mucoviscidose, maladie hyper-inflammatoire et infectieuse, est un modèle d'étude intéressant pour comprendre les liens entre le microbiote et l'immunité des muqueuses. Historiquement la mucoviscidose était de moins bon pronostic chez les femmes avec un surrisque de mortalité de 1,6 par rapport aux hommes de la même tranche d'âge, après ajustement sur les autres facteurs de risque. Malgré l'arrivée du dépistage

Spécificités pharmacologiques chez la femme

néonatal permettant une prise en charge plus précoce et une augmentation de l'espérance de vie, il persiste un surrisque de mortalité chez les femmes (RR 2,2). Cette différence peut en partie s'expliquer par un rôle hormonal sur les infections à *P. aeruginosa* (PA). Paradoxalement, dans la population générale, les femmes sont moins sensibles aux infections grâce au rôle stimulateur des œstrogènes sur l'immunité innée (augmentation de l'activité NK, diminution de l'apoptose des cellules immunitaires, diminution de la production de cytokines anti-inflammatoires et augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires)⁽³⁾. Mais, dans la mucoviscidose, le sexe féminin est un facteur de l'infection chronique à PA. Ceci s'explique par le fait que les œstrogènes stimulant la production d'alginate par le PA et favorisent

le phénotype mucoïde et ainsi la chronicisation de l'infection pulmonaire⁽⁴⁾. Par ailleurs, le microbiome pulmonaire masculin est par ailleurs plus diversifié, ce qui pourrait lui octroyer un meilleur effet barrière, et expliquerait pourquoi les hommes sont moins permissifs aux infections.

Ces données qui lient le microbiote pulmonaire au pronostic infectieux/inflammatoire pourraient conduire à des perspectives thérapeutiques avec des interventions précoces possibles avant la puberté afin de corriger ce « sex gap » : intervention probiotique, nutritionnelle, voire transplantation de microbiote fécal si l'on considère les données prometteuses sur l'axe intestin-poumon.

Références :

1. Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity*. 2015;42(5):805–813. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.003.
2. Marsland, B., Gollwitzer, E. Host–microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 14, 827–835 (2014) doi:10.1038/nri376.
3. García-Gómez E, González-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928290. doi:10.1155/2013/928290.
4. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1978–86. doi: 10.1056/NEJMoa1106126.



Orateur :
Pr Philippe Devillier

UPRES EA220
Plateforme de volatolomique
Pôle Maladies Respiratoires
Hôpital Foch
Suresnes



Rapportrice :
Hélène Goussault

Récemment, le *British Journal of Pharmacology* a actualisé ses recommandations pour que les travaux de recherche (*in vitro*, *in vivo* et *ex vivo*) soumis pour publication intègrent des résultats obtenus sur les deux sexes, sauf en cas d'impossibilité justifiée⁽¹⁾. Ceci témoigne de la préoccupation des scientifiques à inclure les éventuelles interactions hormonales dans leurs analyses pour en assurer une plus grande transposabilité.

Les récepteurs des hormones sexuelles sont nombreux et impliqués dans des activités génomiques (régulation de l'expression génique par des récepteurs intracellulaires) et non génomiques (activités médiées par des récepteurs de la membrane cytoplasmique). Ainsi, les œstrogènes se fixent sur des récepteurs intracellulaires (ER α , ER β , GPER) et sur des récepteurs membranaires (mER α , mER β)⁽²⁾ et les androgènes sur des récepteurs intracellulaires (AR) et sur des récepteurs membranaires (AR, ZIP9, TRPM8, OXER1, GPCR6A). La pharmacologie des hormones sexuelles est complexe et leurs propriétés au niveau pulmonaire restent en bonne partie à préciser chez l'homme.⁽³⁾

Les études *in vitro* portant sur les cellules isolées de muscle lisse bronchique humain ont montré une augmentation très importante de l'expression des récepteurs aux œstrogènes chez les asthmatiques. Cette augmentation pourrait être induite par des médiateurs de l'inflammation

comme le TNF α et l'IL-13⁽⁴⁾. Quant aux récepteurs aux androgènes, leur expression par les cellules isolées de muscle lisse bronchique humain est plus faible chez les femmes que chez les hommes, et cette expression est augmentée chez les asthmatiques des deux sexes⁽⁵⁾. La testostérone exerce un effet inhibiteur sur les flux calciques dans cellules de muscle lisse suggérant un effet relaxant. Sur des préparations d'anneaux bronchiques de cobaye, les androgènes exercent des effets relaxants contrairement aux œstrogènes qui n'ont pas ou peu d'effet relaxant. Les cellules de l'inflammation (macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, éosinophiles) expriment des récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes, mais les effets observés *in vitro* varient notamment selon l'origine tissulaire et/ou l'espèce, ce qui ne permet pas de préciser les potentialités pro- ou anti-inflammatoires de ces hormones, en particulier chez l'homme⁽⁶⁾.

Les modèles animaux murins ont beaucoup été utilisés pour étudier le rôle des hormones sexuelles dans les maladies respiratoires, notamment dans des modèles murins d'asthme allergique. L'inflammation pulmonaire chez les femelles souris est toujours plus importante que chez les mâles. Cette susceptibilité particulière des femelles disparaît après ovariectomie suggérant l'implication notamment des œstrogènes. Toutefois, l'effet préventif de l'ovariectomie n'est observé que si cette dernière est réalisée avant initiation de la sensibilisation

à l'allergène ce qui serait en faveur d'un rôle modulateur des hormones sexuelles sur la phase de sensibilisation⁽⁷⁾. De plus, l'administration d'un agoniste des récepteurs β aux estrogènes (ER β) permet de diminuer l'inflammation pulmonaire et l'hyper-réactivité bronchique dans ce modèle souris. Par ailleurs, un antagoniste des récepteurs α aux estrogènes (ER α) diminue l'inflammation pulmonaire de type T2. Dans ces modèles murins, l'administration de testostérone diminue l'inflammation pulmonaire et l'hyper-réactivité bronchique et à l'inverse, la castration ou l'utilisation d'une lignée de souris exprimant un récepteur inactif aux androgènes aggravent ces deux paramètres suggérant un rôle protecteur des androgènes⁽⁸⁾. Les androgènes agiraient notamment sur les cellules ILC2⁽⁹⁾. Ces résultats pourraient contribuer à expliquer l'augmentation de la prévalence de l'asthme chez les filles après la puberté.

En conclusion, les œstrogènes auraient des effets plutôt aggravants sur les réponses inflammatoires pulmonaires, même si un agoniste des récepteurs ER β ou un antagoniste ER α pourrait exercer des effets anti-inflammatoires. Les androgènes apparaissent quant à eux bronchodilatateurs et anti-inflammatoires.

Références :

1. Docherty, J.R., *et al.* Sex: A change in our guidelines to authors to ensure that this is no longer an ignored experimental variable. *Br J Pharmacol*, 176: 4081-4086. doi:10.1111/bph.14761.
2. Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):715-726. Published 2011 Aug 16. doi:10.1038/nrendo.2011.122.
3. Margarida Lorigo, *et al.* Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Volume 196, 2020. doi :10.1016/j.jsbmb.2019.105496.
4. Aravamudan, B., *et al.* Differential Expression of Estrogen Receptor Variants in Response to Inflammation Signals in Human Airway Smooth Muscle. *J. Cell. Physiol.*, 232: 1754-1760. doi:10.1002/jcp.25674.
5. Kalidhindi RSR, Katragadda R, Beauchamp KL, *et al.* Androgen Receptor-Mediated Regulation of Intracellular Calcium in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2019 ;53(1):215-228. DOI: 10.33594/000000131.
6. Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2015;150:94-108. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.01.007.
7. Riffo-Vasquez, Y., *et al.* (2007), Role of sex hormones in allergic inflammation in mice. *Clinical & Experimental Allergy*, 37: 459-470. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02670.x.
8. Fuseini H, *et al.* Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *J Immunol*. 2018;201(7):1843-1854. doi:10.4049/jimmunol.1800293.
9. Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, Laverny G, Metzger D, Girard JP, Belz GT, Pelletier L, Seillet C, Guéry JC. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med*. 2017 Jun 5;214(6):1581-1592.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)



Oratrice :

Dr Elisabeth Elefant

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
Hôpital Armand Trousseau
APHP.SU



Rapporteuse :

Dr Flore Bintein

Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
Pneumologie et oncologie thoracique

La prise de traitements pendant la grossesse pose le problème double de ne pas nuire au fœtus en maintenant un traitement fœtotoxique et de ne pas nuire à la mère en ne la privant pas d'un traitement efficace. La réalité du terrain montre qu'avec l'âge plus tardif de la première grossesse, les parturientes sont plus polymédiquées et qu'un tiers des grossesses ne sont pas planifiées. Nous sommes donc confrontés à un désir de grossesse chez des femmes malades et des parturientes qui deviennent malades. Ainsi il est indispensable d'avoir un registre fiable des médicaments pouvant affirmer la sûreté d'utilisation pendant la grossesse, l'allaitement et pour la préservation de la fertilité féminine et masculine.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) a été créé en 1975. Il est actuellement localisé à l'hôpital Armand-Trousseau au Département Médico Universitaire Épidémiologie et biostatistique, Santé publique, Pharmacie, Pharmacologie, Recherche, Information médicale, Thérapeutique et médicaments (ESPRIT). Il a comme principale activité un site internet et des consultations hospitalières qui permettent d'apporter une information et un conseil aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public.

Il a mis en place une cohorte prospective de femmes enceintes exposées à divers agents permettant d'assurer une tératovigilance et une vigilance périnatale. Il délivre une expertise auprès des principales agences nationales et internationales (ANSM, HAS, OMS...), et assure une formation du corps médical et paramédical. Il participe à la recherche et à l'innovation via la méthodologie de son groupe de travail. Celle-ci repose sur une recherche exhaustive des données des essais expérimentaux de la littérature publiées ou non, ainsi que des stratégies thérapeutiques actualisées dans chaque discipline. Grâce à une analyse critique et multidisciplinaire de la littérature, de l'analyse circonstanciée du contexte spécifique de chaque patiente, de l'appui d'experts spécialistes et de la relecture en interne de tous les documents disponibles, une discussion collégiale permet d'attribuer un niveau de sécurité des produits et du rapport bénéfique/risque pour chaque spécialité étudiée. Cette méthode permet d'apporter l'état de l'art au moment de la prescription, ce qui est essentiel sur le plan médicolégal.

Le travail du CRAT est d'autant plus indispensable qu'il existe une confusion sur la sureté des médicaments depuis le décret du 14 avril 2017 et de deux arrêtés qui imposent depuis le 17 octobre 2017 aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché, d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques. Ces pictogrammes sont aujourd'hui présents sur environ 60 % des spécialités médicales disponibles, or le CRAT ne rapportent qu'environ 10 % de substances à risque tératogène ou fœtotoxique avéré chez l'humain à ce jour. Ces pictogrammes sont donc utilisés à l'excès et doivent être ré examinés par les grandes instances.

Malgré la réticence des firmes et des professionnels à maintenir la prescription chez les femmes enceintes d'un grand nombre de substances, il est essentiel de mener le travail exhaustif du CRAT pour assurer un accès aux soins adapté aux femmes en âge de procréer.

The image shows a screenshot of the CRAT website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Le CRAT', 'Le Site', 'Contact', and 'Liens'. The main header identifies the organization as 'Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS'. A vertical menu on the left lists categories: 'MEDICAMENTS', 'VACCINS', 'DEPENDANCES', 'PATHOLOGIES', 'IMAGERIE', and 'EXPOSITIONS PATERNELLES'. The central content area is titled 'Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)' and describes the service as providing information on risks from medications, vaccines, radiation, and substance use, specifically mentioning pregnancy and breastfeeding. It notes that the website is for healthcare professionals and that the CRAT is publicly funded and independent of the pharmaceutical industry. On the right side, there are sections for 'Pictogrammes "Grossesse" sur les boîtes de médicaments' with a warning icon and the slogan 'Une bonne intention, un résultat calamiteux', and 'Médicaments et grossesse' with links to 'Généralités' and 'Médicaments dangereux'. At the bottom left, there are logos for HONcode and RSS, and a copyright notice for 2018.

L'asthme au féminin

Oratrice :
Dr Cindy Barnig
 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Rapportrice :
Lucie Hordequin
 CHRU Besançon

Dans l'enfance, l'asthme touche davantage de garçons que de filles. Mais après la puberté, il y a une inversion avec une augmentation de la prévalence de l'asthme chez les femmes en âge de procréer. L'incidence de l'asthme non allergique semble plus élevée chez la femme en âge de procréer à l'inverse de l'asthme allergique, ou la prédominance féminine semble moins marquée. Il n'y a que peu de données sur l'incidence de l'asthme chez la femme après la ménopause. L'inégalité homme femme se poursuit également au niveau de l'expression clinique avec des patientes plus exacerbatrices et avec une maladie plus sévère^(1,2).

Il existe plusieurs facteurs formant des interactions complexes et pouvant expliquer cette singularité de l'asthme chez la femme.

Tout d'abord, le propre de la femme est son cycle hormonal avec ses modifications physiologiques qui ont un effet sur l'appareil respiratoire. On peut ainsi observer des variations des symptômes asthmatiques selon les périodes du cycle, avec une accentuation des symptômes asthmatiques chez de nombreuses femmes avant l'ovulation et juste avant les menstruations⁽³⁾. Les relations directes de cause à effet entre hormones et asthme chez la femme ne sont pas clairement établies mais une grande étude de population a montré que des taux circulants élevés de testostérone libre sont protecteur contre l'apparition de la maladie, en particulier chez la femme obèse⁽⁴⁾.

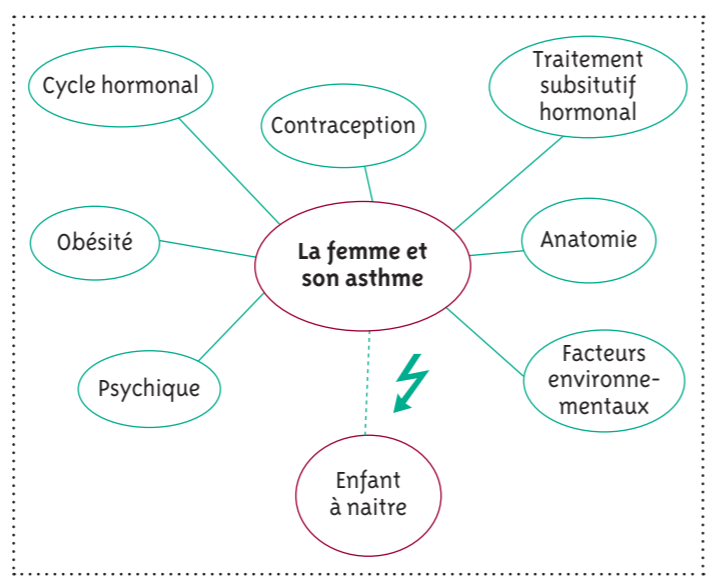
Le lien avec l'asthme est singulier chez la femme avec l'influence d'autres périodes génitales sur la maladie asthmatique notamment la grossesse et la ménopause. Chez la femme asthmatique, le risque d'exacerbation est linéaire avec l'avancée de la grossesse par modifications hormonales et mécaniques. Ce risque est d'autant plus important si la maladie initiale est sévère⁽⁵⁾. Il faut noter tout de même l'arrêt fréquent des traitements anti-asthmatiques pendant la grossesse souvent constaté par manque d'éducation thérapeutique et crainte infondée des effets secondaires. Une prise en charge spécifique de la maladie asthmatique pendant la grossesse est ainsi essentielle. De plus, certaines conditions rencontrées pendant la grossesse comme le tabagisme maternel et la prise d'antibiotique augmentent le risque d'asthme chez le futur enfant^(6,7). Ainsi, une consommation d'antibiotiques dans l'année précédant la grossesse et aussi pendant la période gestationnelle entraînerait une augmentation dose-dépendant de l'asthme chez l'enfant⁽⁶⁾. Pour la ménopause, certaines études ont rapporté une augmentation du risque d'asthme chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif, surtout chez les femmes maigres⁽⁸⁾.

Le milieu environnemental peut également jouer un rôle différent chez les femmes et les hommes. Les femmes sont plus souvent exposées à des irritants respiratoires, notamment via les produits de nettoyage domestique. L'usage fréquent de

sprays de nettoyage domestique est ainsi associé à une augmentation du risque d'apparition d'asthme mais aussi de moins bon contrôle de la maladie chez la femme⁽⁹⁾.

Enfin, la perception de la maladie asthmatique est différente chez la femme avec une plus grande sensibilité aux symptômes, un retentissement psychosocial plus important de la maladie et une moins bonne qualité de vie⁽¹⁰⁾.

Toutes ces spécificités font de l'asthme de la femme une maladie unique. Cela impose une prise en charge personnalisée à chaque période exceptionnelle féminine, en particulier lors de la grossesse où ces facteurs retentissent non seulement sur la mère mais également sur l'enfant.



Références :

1. Janson C, Lisspers K, Ställberg B, *et al.* Prevalence, characteristics and management of frequently exacerbating asthma patients: an observational study in Sweden (PACEHR). *Eur Respir J* 2018; 52: 1701927.
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, *et al.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
3. Mascali F., Svanes C., Sothorn RB., *et al.* Menstual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 4, pp 366–373, Feb 15, 2013.
4. Han YY, Forno E., Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of U.S. Adults. *Am J Respir Crit Care Med* [online ahead of print] 16 September 2019.
5. Beckmann CA. The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. *J Asthma* 2003 ; 40 : 181-7.
6. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A., Pine-Abata H., Chen Y., Cook DG., Britton JR., McKeever TM., Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis, *Pediatrics*. 2012 129. 735–744.
7. Stokholm J., Sevelsted A., Bonnelykke K., Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma : a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 631-37.
8. McCleary N., Nwaru BI., Nurmatov U.B., Critchley H., Sheikh A., Endogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma and allergy in females : A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr ; 141(4) : 1510-1513.e8.
9. Le Moual N., Varraso R., Siroux V., *et al.* Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 1381-1389.
10. Lisspers K., Ställberg B., Janson C., Johansson G., Svärdsudd K. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients. *J Asthma* 2013 Dec; 50(10): 1090-5.

Sommeil et grossesse

Orateur :
Pr Jean-Claude Meurice
 Service de Pneumologie
 CHU de Poitiers


Rapportrice :
Hélène Goussault

Au cours de la grossesse, le sommeil se modifie de manière physiologique avec une aggravation progressive des symptômes. La nycturie et les douleurs musculosquelettiques apparaissent dès le premier trimestre ; puis s'installent les symptômes ORL et l'inconfort lié au fœtus (mouvements fœtaux, contraction utérines). Au final, le sommeil est fragmenté avec diminution du temps total de sommeil ce qui peut avoir des conséquences sur la grossesse et le futur enfant.

Pour illustrer ces modifications et le rôle des hormones, prenons l'exemple du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Le SAOS est fréquent chez les femmes enceintes avec une prévalence évaluée entre 8,4 % au premier trimestre et 15 à 19 % au troisième trimestre. Comme souvent, il est multifactoriel. Le rôle hormonal est central dans son installation chez la femme enceinte : d'une part les œstrogènes entraînent une rhinite congestive qui conduit à l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures ; et d'autre part la progestérone stimule le centre respiratoire bulbaire ce qui augmente la ventilation, mais augmente également la dépression inspiratoire intra thoracique et donc par un phénomène de succion entraîne une réduction du calibre des voies aériennes supérieures. Tout ceci aboutit à des ronflements et à des désaturations nocturnes. Parmi les facteurs de risque de SAOS on retrouve :

un surpoids préexistant, une prise de poids importante au cours du premier trimestre, une augmentation de la circonférence du cou, l'âge maternel élevé, la multiparité, la préexistence d'une hypertension artérielle et l'apparition de ronflements au cours de la grossesse. Son dépistage est difficile car les symptômes sont non spécifiques et se confondent avec ceux de la grossesse (polyurie, hypersomnie diurne), et que les outils habituels ne sont pas adaptés. L'oxymétrie nocturne n'a que peu d'intérêt car il n'existe que peu de pauses respiratoires. Le meilleur examen est la polysomnographie permettant de dépister une diminution du débit aérien (limitation de débit inspiratoire) indépendamment des pauses. Peu de modèles de polygraphe sont validés chez la femme enceinte, tel que le Watch-PAT. Le SAOS au cours de la grossesse a des répercussions aussi bien au niveau maternel que fœtal. Comme l'ont montré plusieurs études^(1,2,3), le SAOS allonge la durée d'hospitalisation, et augmente le risque d'hypertension artérielle et de complications cardiovasculaires, de diabète et de décès maternel. Dans ces études américaines, le surrisque de césarienne est difficile à interpréter car les pratiques sont différentes en matière par rapport à la France. Au niveau fœtal, le manque d'oxygénation peut entraîner un retard de croissance intra utérine, un faible score d'Apgar à la naissance et une prématurité^(3,4).

Y-a-t-il des spécificités de la BPCO de la femme ?

 Oratrice :
Dr Maeva Zysman
CHU Bordeaux

 Rapportrice :
Lucie Hordequin
CHRU Besançon

La prise en charge repose sur les mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une ventilation par pression positive continue qui a prouvé son efficacité sur la normalisation de la tension artérielle, la diminution du risque de pré éclampsie, le rétablissement des mouvements fœtaux intra utérins et l'amélioration de la qualité du sommeil^(3,5).

A ce jour peu d'étude existent sur le risque de développer un SAOS à distance de la grossesse mais les rares réévaluations polysomnographiques à 6 mois de l'accouchement semblent retrouver une normalisation des enregistrements.

Références :

1. Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, Redline S, Salihu HM. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep*. 2014;37(5):843-849. Published 2014 May 1. doi:10.5665/sleep.3644.
2. Pamidi, Sushmita *et al.* Maternal Sleep-Disordered Breathing. *CHEST* 2018 ; 153 (4), 1052 - 1066.
3. Bin YS, Cistulli PA, Ford JB. Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes [published correction appears in *J Clin Sleep Med*. 2017 Jan 15;13(1):147-150]. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(6):871-877. Published 2016 Jun 15. doi:10.5664/jcsm.5890.
4. Li L, Zhao K, Hua J, Li S. Association between Sleep-Disordered Breathing during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018;9:91. Published 2018 May 28. doi:10.3389/fneur.2018.00091.
5. Blyton DM, Skilton MR, Edwards N, Hennessy A, Celermajer DS, Sullivan CE. Treatment of sleep disordered breathing reverses low fetal activity levels in preeclampsia. *Sleep*. 2013;36(1):15-21. Published 2013 Jan 1. doi:10.5665/sleep.2292.

La BPCO (Bronchopathie Chronique Obstructive) est communément représentée avec les modèles historiques et pédagogiques de « pink puffer » et « blue bloater ». Nous comptons cependant 30 à 45 % femmes porteuses de BPCO⁽¹⁾.

Il est un fait générationnel post mai 68 que la consommation tabagique soit croissant dans la population féminine, essentiellement dans la tranche démographique des 45-54 ans. Il s'ajoute l'exposition à d'autres facteurs de risques notamment professionnelles, comme l'exposition aux désinfectants de surfaces et domestiques, avec les fumées de bois de chauffage. De ce fait, la prévalence de la BPCO chez la femme est déjà supérieure à celle des hommes dans certains pays, même développés.

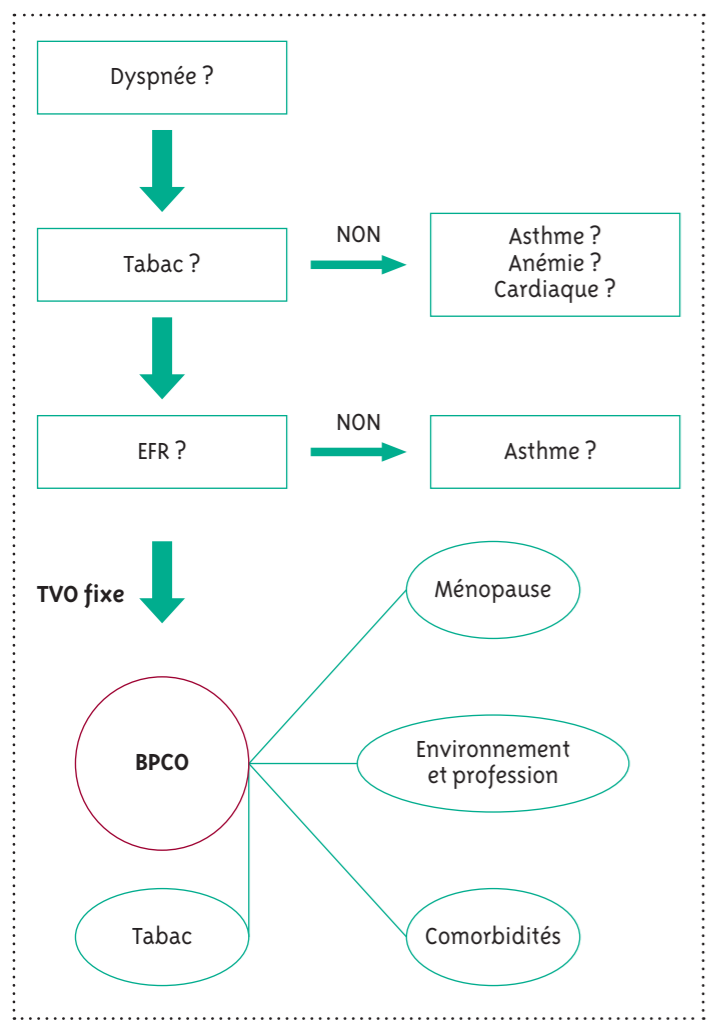
L'anatomie de la femme se distingue par un calibre bronchique et un volume pulmonaire plus petits. L'expression hormonale semble majorer cette spécificité avec une sensibilité différente à la fumée de tabac et un déclin plus rapide des débits quelque soit l'âge et l'index de masse corporel. Les œstrogènes engendreraient un effet protecteur devant un risque de décès accru après la ménopause selon la cohorte britannique MILLENIUM⁽²⁾. Avec un âge et une consommation croissante, nous notons un risque de décès plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Les similarités cliniques et cette représentation populaire font de l'asthme le primo diagnostic en cas de dyspnée chez la femme. Pourtant, la dyspnée est souvent plus intense dans la BPCO, à un même niveau d'obstruction bronchique, et un score de BODE plus élevé⁽³⁾. Les conséquences sont également amplifiées avec des exacerbations plus fréquentes comme en témoigne l'étude SPIROMICS⁽⁴⁾. Les comorbidités diffèrent également avec des maladies cardiovasculaires plus fréquentes chez les hommes alors que les femmes présentent plus volontiers une ostéoporose et des symptômes d'anxiété et de dépression.

Le sous diagnostic est fréquent, favorisé par un manque de représentation féminine dans les études sur la BPCO, de l'ordre de 25 %⁽⁵⁾.

Il est indispensable que le médecin soit sensibilisé pour éviter le retard diagnostic face à cette nouvelle démographie et à ses spécificités pour améliorer la prise en charge, ses retentissements ainsi que la qualité de vie.

Figure 1 - Proposition de conduite à tenir face à une dyspnée, notamment chez la femme 45-55 ans.



Références :

1. Boueiz A., Lutz SM., Cho MH., *et al.* Genome-Wide Association Study of the Genetic determinants of Emphysema Distribution, *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 15 ; 195(6) : 757-771.
2. Pirie K., Peto R., Reeves GK., *et al.* The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping : a prospective study of one million women in the UK, *Lancet.* 2013 Jan 12 ; 381(9861) : 133-141.
3. Roche N., Deslee G., Caillaud D., *et al.* Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort, *Respiratory Research* 2014 15:20.
4. Han MK., Quibreras PM., Carretta EE., *et al.* Frequency of Exacerbations in COPD : An Analysis of the SPIROMICS Cohort, *Lancet Respir Med.* 2017 August ; 5(8) : 619-626.
5. Wedzicha JA., Banerji D., Chapman KR., *et al.* Indacaterol-Glycopyrronium versus Samleterol-Fluticasone for COPD, *N Engl J Med.* 2016 Jun 9 ; 374(23) : 222-34.

Cancer pulmonaire au féminin

Oratrice :
Pr Marie Wislez
 PUPH Unité d'oncologie thoracique
 Hôpital Cochin
 AP-HP, Paris
 Université Paris-Descartes, Paris

Rapportrice :
Dr Flore Bintein
 Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
 Pneumologie et oncologie thoracique

La mortalité spécifique par cancer pulmonaire est la principale cause de mortalité par cancer pour les femmes dans 28 pays, et elle est en augmentation depuis les soixante-dix dernières années. Elle est associée à l'incidence, qui est elle-même superposable à la prévalence du tabagisme, excepté pour l'Asie. L'explication majoritairement avancée est l'arrivée en âge des populations de femmes massivement entrées dans le tabagisme. Mais cette explication est insuffisante puisqu'on retrouve un sur-risque notamment chez les femmes les plus jeunes indépendamment du tabagisme⁽¹⁾.

Les caractéristiques de ces cancers pulmonaires de la femme sont une prévalence plus importante de non fumeuses, une plus grande proportion d'histologie de type adénocarcinome⁽²⁾ et une plus grande proportion de mutation EGFR et de translocation ALK⁽³⁾. Les hypothèses proposées pour expliquer ces différences phénotypiques du cancer pulmonaire de la femme sont :

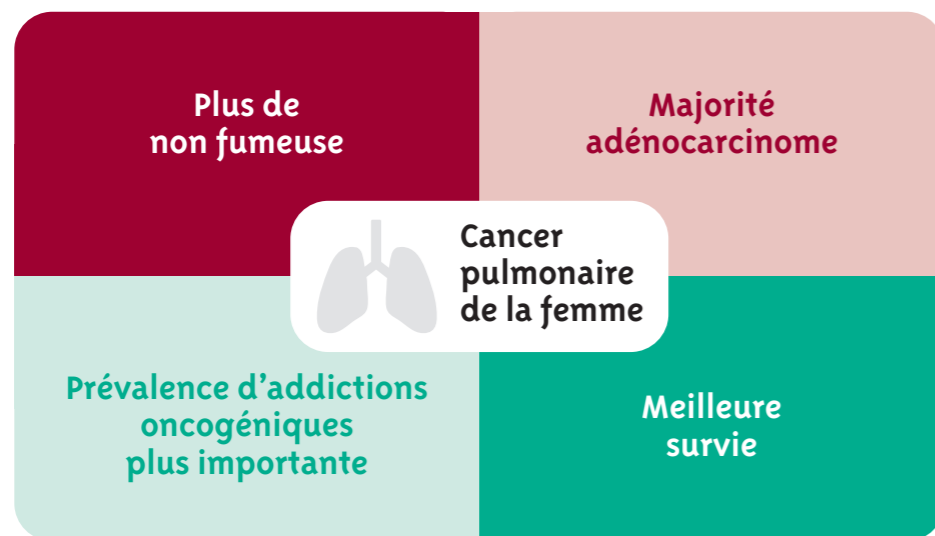
- **Les facteurs environnementaux :** L'Asie présente la particularité d'une forte prévalence du cancer pulmonaire chez la femme alors que le tabagisme y est peu prévalent. Des carcinogènes environnementaux sont ainsi incriminés tel que la cuisine au wok et à la fumée de charbon.
- **Une susceptibilité accrue aux carcinogènes :** Il existe un plus grand nombre de femmes diagnostiquées d'un cancer pulmonaire dans les études de dépistages⁽⁴⁾, mais cette donnée est fortement polémique.
- **Les facteurs hormonaux :** il existe une expression de récepteurs aux œstrogènes à la surface des cellules tumorales. Cependant il n'a pas été mis en évidence de différence d'incidence chez les femmes sous anti œstrogènes, pas d'excès de risque sous traitement hormonal substitutif ni d'intérêt de l'ajout de Fulvestrant au traitement oncologique en termes de survie sans progression dans une étude randomisée de phase II.

Dyspnée, perception et adaptation à l'exercice chez la femme

En plus de ces différences phénotypiques, il a été constaté que quel que soit le stade, le cancer du poumon de la femme a un meilleur pronostic que le cancer pulmonaire de l'homme⁽⁵⁾. Dans les maladies disséminées, la valeur pronostique est difficile à analyser par rapport à la valeur prédictive car les formes avec addiction oncogénique sont plus fréquentes que chez les hommes et sont éligibles à des traitements spécifiques permettant une meilleure survie globale. Un autre facteur confondant est la présence de comorbidités cardiovasculaires ou type BPCO nécessitant de regarder la mortalité spécifique et non globale.

Il est ainsi important de stratifier sur le sexe dans les essais cliniques afin de prendre en compte les caractéristiques spécifiques du cancer pulmonaire de la femme. De plus, l'intensification du dépistage et du sevrage tabagique chez la femme est un enjeu majeur, puisqu'il a été démontré qu'il permet de diminuer la mortalité spécifique pour les femmes dans certaines conditions⁽⁵⁾.

Les résultats épidémiologiques et histologiques de l'étude cas témoin Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) (RB-Inserm, no. 3888 et CNIL no. C13-52) sont en cours d'analyse et pourront permettre de renforcer nos connaissances sur les spécificités du cancer pulmonaire chez les femmes.



Références :

1. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, *et al.* Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1999-2009.
2. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):137-45.
3. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):958-67.
4. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, *et al.* CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology.* 2004 Apr;231(1):164-8.
5. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. PLo2.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Oct 1;13(10, Supplement):S185.



Orateur :

Dr Pierantonio Laveneziana

Service d'Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée (EFRED)
Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint Antoine
UMRS 1158 « Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique »
INSERM
Sorbonne Université



Rapportrice :

Emmanuela Caradec

La dyspnée est définie par une perception anormale et désagréable de la respiration, subjective et susceptible de varier dans le temps et en fonction de facteurs psycho-biologiques. Elle est le fruit de l'interaction de multiples facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux et peut induire des réponses physiologiques et comportementales (ATS 2012 puis ERS 2014)^(1,2). Cette perception est très dépendante du malade et s'exprime différemment d'un malade à l'autre avec un vocabulaire variable et peu spécifique.

Quels sont les déterminants de la dyspnée et comment cette dernière s'adapte-t-elle à l'exercice chez la femme ?

Une théorie unificatrice retient comme principale source de la dyspnée un déséquilibre entre la commande ventilatoire (centrale) et le résultat de cette commande (activation des afférences respiratoires). Cette sensation de gêne respiratoire constitue une alarme. Les déterminants de la ventilation à l'effort comme au repos sont les mêmes chez la femme comme chez l'homme (débits / volumes pulmonaires, muscles respiratoire, élasticité pulmonaire et thoracique, résistances des voies aériennes,

demande métabolique, composante vasculaire pulmonaire, CO₂ set point). Tous ces mécanismes s'amplifient à l'effort mais leur adaptation à l'exercice est différente en fonction du sexe et de l'âge.

Tout d'abord, il existe des différences anatomiques bronchiques importantes entre les femmes et les hommes. En effet, les branches de l'arbre bronchique sont plus petites en moyenne de 15 à 20 % chez la femme⁽³⁾. De même, le parenchyme pulmonaire féminin est moins élastique, les volumes pulmonaires sont plus faibles, la performance des muscles respiratoires est moindre. Ces différences anatomiques se traduisent à l'effort par des différences fonctionnelles et ce pour des intensités d'effort différentes (volumes et débits pulmonaires plus faibles chez les femmes adultes versus chez les hommes adultes, à parité d'âge et de taille).

La femme doit fournir un travail respiratoire 2 à 3 fois plus important pour effectuer le même volume courant qu'un homme, à parité d'âge et de taille⁽⁴⁾. De même, on observe un volume courant moindre, une fréquence respiratoire et une ventilation minute plus importante chez la femme.

Cette différence de travail respiratoire (directement en lien avec les différences morphologiques), se traduit par une sensation de dyspnée plus importante sur l'échelle de BORG chez les femmes pour un même travail respiratoire⁽⁵⁾. L'expression verbale de la dyspnée est également différente en fin d'effort entre les hommes et les femmes.

Cette sensation de dyspnée plus importante à l'effort chez la femme (+ 1.5 sur l'échelle de BORG) peut être en lien avec un travail diaphragmatique de 30 % plus important chez la femme par rapport à l'homme⁽⁶⁾.

Par ailleurs, le vieillissement respiratoire est bien connu et débute relativement tôt aussi bien chez l'homme (25 ans), que chez la femme (20 ans). L'altération des paramètres ventilatoires apparaît clairement aux environs de la cinquantaine.

En revanche, on constate que ces mécanismes de vieillissement sont bien plus marqués chez la femme. En effet, la femme a des anomalies paraphysiologiques plus importantes par rapport à l'homme quand on compare les tranches d'âge 40-59 ans versus 60-80 ans⁽⁷⁾.

En cas d'exercice physique, les femmes âgées sont plus dyspnéiques que les femmes jeunes (en raison de volumes plus faibles, de capacité de distension thoracique plus importante et d'élasticité moindre).

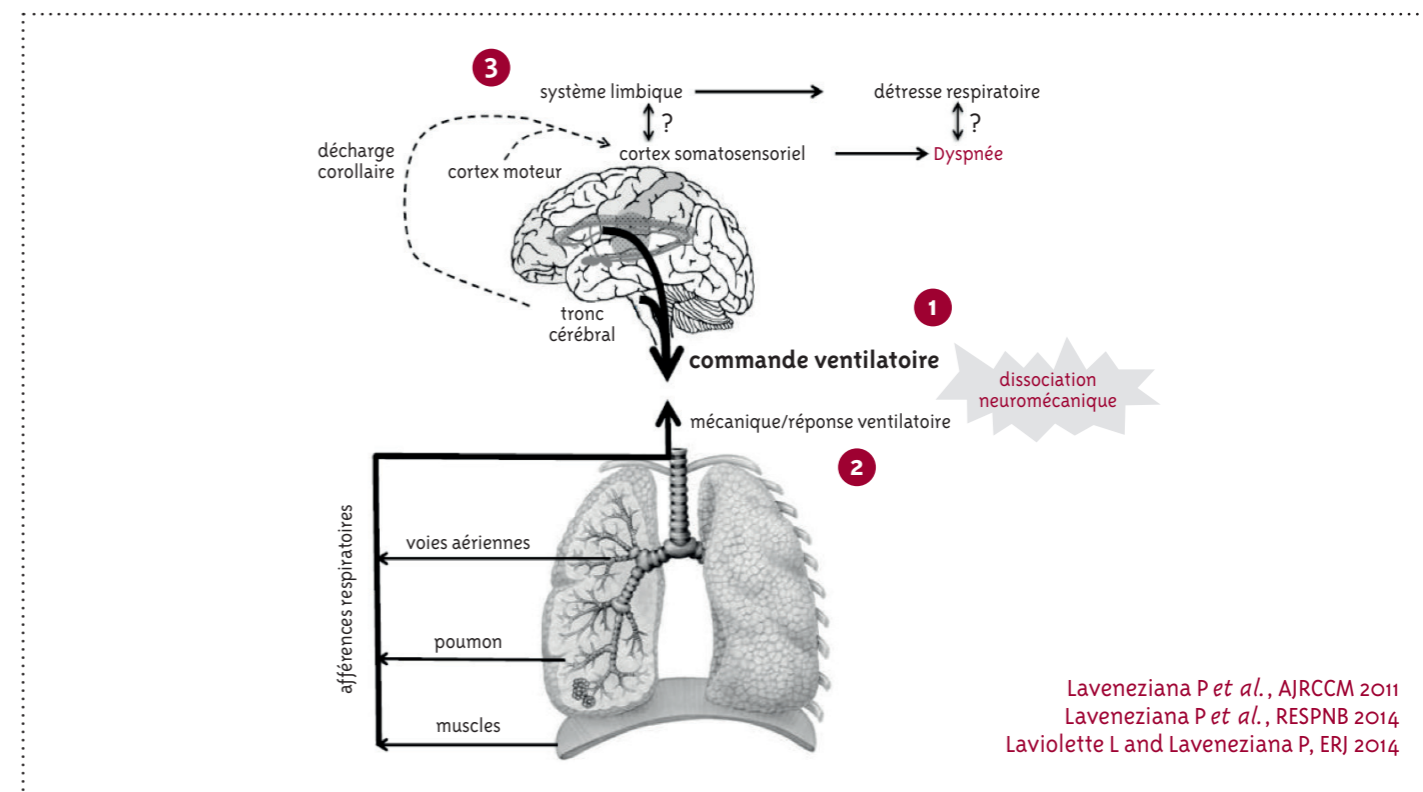
Chez les femmes enceintes, il existe des modifications respiratoires physiologiques en lien avec l'empreinte du fœtus (notamment une diminution des volumes pulmonaires et donc une augmentation de la ventilation minute et de la production de CO₂).

Une étude canadienne parue en 2007 a montré que l'intensité de la dyspnée est plus importante au 3^{ème} trimestre par rapport au post partum, probablement en lien avec des facteurs hormonaux et des chémorécepteurs centraux et périphériques⁽⁸⁾.

Chez les femmes atteintes de BPCO, la dyspnée est beaucoup plus importante sur l'échelle de BORG par rapport aux sujets sains et aux hommes BPCO (à parité de sexe et de stade de BPCO), ce qui induit une distension thoracique plus importante⁽⁹⁾. Il existe un cumul des anomalies physiologiques de la fonction respiratoire de la femme avec les anomalies pathologiques de la BPCO.

Ainsi, la dyspnée chez la femme est en rapport avec une dissociation neuromécanique, aggravée par les anomalies paraphysiologiques inhérentes à la femme (figure 1).

Figure 1 - Schéma des mécanismes impliqués dans la dyspnée.



Références :

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185(4): 435-452.
2. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *The European respiratory journal* 2014; 43(6): 1750-1762.
3. Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, *et al.* Evidence for dysanapsis using computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. *J Appl Physiol* 2009; 107(5): 1622-8.
4. Guenette JA, Querido JS, Eves ND, Chua R, Sheel AW. Sex differences in the resistive and elastic work of breathing during exercise in endurance-trained athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297(1): R166-175.
5. Cory JM, Schaeffer MR, Wilkie SS, *et al.* Sex differences in the intensity and qualitative dimensions of exertional dyspnea in physically active young adults. *J Appl Physiol* 2015; 119(9): 998-1006.
6. Schaeffer MR, Mendonca CT, Levangie MC, Andersen RE, Taivassalo T, Jensen D. Physiological mechanisms of sex differences in exertional dyspnoea: role of neural respiratory motor drive. *Exp Physiol* 2014; 99(2): 427-41.
7. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Sex differences in the perceived intensity of breathlessness during exercise with advancing age. *J Appl Physiol* 2008; 104(6): 1583-93.
8. Jensen D, Webb KA, O'Donnell DE. Chemical and mechanical adaptations of the respiratory system at rest and during exercise in human pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(6): 1239-50.
9. Guenette JA, Jensen D, Webb KA, Ofir D, Raghavan N, O'Donnell DE. Sex differences in exertional dyspnea in patients with mild COPD: physiological mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 177(3): 218-27.



Orateur :
Pr Charles Garabedian

Service de Gynécologie
CHU de Lille



Rapportrice :
Emmanuella Caradec

La grossesse chez les femmes atteintes de pathologies respiratoires chroniques est une situation devenue de plus en plus fréquente et qui nécessite parfois une prise en charge spécifique et multidisciplinaire. Des modifications respiratoires physiologiques de la grossesse sont constantes (œdème, hypersécrétion et fragilité de la muqueuse, ronflement et rhinite surtout au 3^{ème} trimestre), ainsi que des modifications des volumes et débits pulmonaires.

Ces modifications sont d'autant plus importantes en cas de pathologie respiratoire chronique (notamment dans l'asthme, la mucoviscidose, l'HTAP, la transplantation pulmonaire).

L'asthme représente 8 à 13 % des femmes enceintes et doit être recherché systématiquement au vu de sa prévalence importante et de son impact potentiel sur la grossesse. Les facteurs de risque d'exacerbation sont identiques qu'en l'absence de grossesse.

En ce qui concerne les effets de la grossesse sur l'asthme, le principal reste celui de la mésoobservance voire l'inobservance des traitements lors du 1^{er} trimestre. Ce manque d'information et d'éducation conduit à ce que 42 % des femmes enceintes pensent que les corticoïdes inhalés sont tératogènes⁽¹⁾ et seules 41 % des femmes asthmatiques utilisent leurs corticoïdes inhalés.

Les pictogrammes (figure 1) sur les emballages difficiles à comprendre, participent pour beaucoup à l'inobservance thérapeutique.

Pourtant, l'innocuité des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs sur la grossesse est maintenant bien démontrée ainsi que leur efficacité sur la réduction des exacerbations⁽²⁾.

Toutes ces données concernant l'innocuité des traitements inhalés sont confirmées par le CRAT (mis à jour en décembre 2017) et par une Task Force sur la prise en charge des pathologies respiratoires chroniques chez les femmes enceintes (ERJ 2019).

L'objectif est d'assurer un contrôle total de l'asthme quelque soit sa sévérité, tout en réduisant au maximum les risques pour l'enfant. Cela passe par l'éducation et l'information sur l'innocuité et la nécessité de poursuivre les traitements inhalés pendant toute la grossesse (avec doses minimales efficaces, molécules les plus étudiées et dispositifs choisis par la patiente).

En ce qui concerne les effets de l'asthme sur la grossesse et le devenir néo natal, on rapporte un risque un peu plus élevé de nouveaux nés ayant des petits poids pour l'âge gestationnel, de pré éclampsie et de prématurité chez les femmes enceintes asthmatiques qui ne disposent pas de traitement de fond⁽³⁾.

Par ailleurs, il existe un peu de plus de malformation congénitale, de fente labiale, de décès néonatal et d'hospitalisation des nouveaux nés de mères asthmatiques. A contrario, il n'y a aucun effet de l'asthme et de ses traitements sur le risque de malformation majeure et de mort *in utero*⁽⁴⁾.

Chez les femmes atteintes de mucoviscidose, la grossesse reste une situation rare bien qu'en augmentation (prévalence de 3/100000 en 2000 versus 10/100000 en 2010) et comportant des risques fréquents de complications, faibles en incidence (décès, pneumopathie, recours à la ventilation mécanique, complications néonatales/risque fœtal, prématurité spontanée ou induite...).

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire avec une planification systématique de la grossesse (surtout si fonction respiratoire sévèrement altérée et/ou d'HTAP), un conseil génétique et une optimisation de la fonction respiratoire et de la prise en charge diététique. La voie basse doit être privilégiée si possible.

En ce qui concerne les femmes transplantées pulmonaires ou cœur/poumons⁽⁵⁾ (mucoviscidose et HTAP essentiellement), la grossesse reste possible mais présente plus de risque maternel et néonatal que chez la population générale (seulement 2/3 d'enfants vivants au décours, plus de 40 % de prématurité et de PAG, léger déclin de la fonction respiratoire maternelle). De nouveau, une planification de la grossesse et un suivi multidisciplinaire demeurent crucial chez ces patientes.

La grossesse chez les patientes atteintes d'HTAP est associée à une mortalité importante⁽⁶⁾ (de 25 à 56 % selon les séries). L'optimisation en antepartum est primordiale avec un suivi multidisciplinaire dans des centres d'expertise, une anticoagulation prophylactique, une préparation de l'accouchement (choix du lieu, analgésie loco régionale à privilégier, ECMO éventuelle en back up si la césarienne est nécessaire...).

Par ailleurs, chez toutes les femmes enceintes et encore plus chez celles atteintes de maladies respiratoires chroniques, il faut dépister le tabagisme et proposer si besoin des aides au sevrage tabagique (conseil global, méthodes d'auto support, substitution nicotiques sans aucun risque pendant la grossesse). Ces aides peuvent s'inscrire dans le cadre de réseaux de soins dédiés, en collaboration avec certaines sages-femmes spécialisées en tabacologie. L'initiation ou la poursuite des produits de vapotage est déconseillée pendant la grossesse devant le manque de preuve à l'heure actuelle.

Pour finir, la vaccination anti grippale maternelle est primordiale chez toutes femmes enceintes, permettant un double bénéfice pour la mère et pour l'enfant jusque l'âge de 6 mois. Malheureusement, la couverture vaccinale reste très insuffisante en France (7 % de femmes enceintes vaccinées en France versus plus de 40 % aux USA / Australie). Pour améliorer ces chiffres, il est important de mieux informer et vacciner également les partenaires ainsi que l'équipe médicale et paramédicale qui restent les plus réticents.

Figure 1 - Pictogrammes indiqués sur les boîtes de la plupart des médicaments en France.



Références :

1. R, *et al.* Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(2):283–8.
2. Baribeau V, Beauchesne M-F, Rey É, Forget A, Blais L. The use of asthma controller medications during pregnancy and the risk of gestational diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1732-1733.e6.
3. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, *et al.* A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011;118(11):1314–23.(1) Schatz M, Dombrowski MP, Wise.
4. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, *et al.* The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120(7):812–22.
5. Bry C, Hubert D, Reynaud-Gaubert M, *et al.* Pregnancy after lung and heart-lung transplantation: a French multicentre retrospective study of 39 pregnancies. *ERJ Open Res* 2019;5(4).
6. Martin SR, Edwards A. Pulmonary Hypertension and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;134(5):974–87.

Dépendance - addiction au tabac/cannabis, une question de sexe ?



Orateur :

Dr Anne Marie RuppertService de Pneumologie
Hôpital Tenon

Rapporteuse :

Dr Charlotte de Menonville

Le tabagisme chez la femme est un problème de sexe, se référant aux caractéristiques biologiques ou physiologiques qui différencient les femmes des hommes, mais également de genre, rôle que la société considère comme appropriée pour les femmes.

La prévalence mondiale du tabagisme est plus faible chez la femme (6 %) que chez l'homme (30 %). La prévalence chez les femmes est élevée dans les pays développés avec en France une augmentation continue du tabagisme entre 1970 à 2000, puis une relative stabilité ; cette évolution est liée à un marketing ciblé d'abord au genre associant la cigarette à la liberté, beauté, indépendance, puis au développement de cigarettes spécifiques pour les femmes (cigarettes slim, light, menthol).

Les données récentes montrent une diminution encourageante du tabagisme chez la femme de 26 % en 2016 à 22,9 % en 2018 ; celle-ci est surtout marquée chez les femmes de moins de 45 ans, avec une augmentation générationnelle pour les plus de 45 ans. Concernant le cannabis, la consommation régulière est moindre chez les femmes (5,8 % vs. 9,8 % chez les hommes) et diminue depuis 2014 dans l'ensemble de la population.

La mortalité attribuable au tabac est multipliée d'un facteur 2,5 chez la femme, alors qu'elle diminue depuis les années 2000 chez les hommes⁽¹⁾. La raison principale est le décalage d'entrée dans le tabagisme des femmes par rapport aux hommes. Mais cette explication est insuffisante et il se pourrait qu'il y ait un sur-risque chez les femmes à tabagisme égal.

Les différences du tabagisme chez la femme par rapport aux hommes comportent :

- une quantité de cigarettes fumées équivalente, alors que le poids moyen est inférieur chez la femme
- une sensibilité accrue à des situations déclenchantes pour fumer par une sécrétion moindre de dopamine et davantage de récepteurs dopaminergiques⁽²⁾
- une plus grande prévalence du syndrome anxio-dépressif
- une crainte de prise de poids
- une moindre observance aux traitements du sevrage tabagique

- une moindre efficacité/efficience des traitements du sevrage tabagique : la varénicline est plus efficace alors que les substitutifs nicotiniques sont moins efficaces chez la femme^(3,4). La moindre efficacité des substituts nicotiniques s’explique par une augmentation du métabolisme hépatique de la nicotine par les œstrogènes via les cytochromes 2A4
- un renforcement du système de la récompense sous œstrogènes. La progestérone réduit l’effet de la récompense liée à la nicotine. L’hypothèse qu’un traitement par progestérone exogène soit un traitement du sevrage est évoqué et reste à démontrer⁽⁵⁾.

La prévalence élevée du tabagisme chez la femme est responsable d’une augmentation importante de la mortalité attribuable au tabac. Le sevrage tabagique chez la femme doit prendre en compte les différences liées au sexe, mais également inclure des campagnes ciblant le genre.

Références :

1. Olié V, Pasquereau A, Assogba FAG, et al. Changes in tobacco-related morbidity and mortality in French women: worrying trends. Eur J Public Health Published Online First: 11 November 2019. doi:10.1093/eurpub/ckz171.
2. Verplaetse TL, Morris ED, McKee SA, et al. Sex differences in the nicotinic acetylcholine and dopamine receptor systems underlying tobacco smoking addiction. Curr Opin Behav Sci 2018;23:196–202. doi:10.1016/j.cobeha.2018.04.004.
3. Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, et al. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. Prev Med 2016;92:135–40. doi:10.1016/j.ypmed.2016.07.013.
4. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, et al. Sex Differences in Varenicline Efficacy for Smoking Cessation: A Meta-Analysis. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob 2016;18:1002–11. doi:10.1093/ntr/ntv207.
5. Peltier MR, Sofuoglu M. Role of Exogenous Progesterone in the Treatment of Men and Women with Substance Use Disorders: A Narrative Review. CNS Drugs 2018;32:421–35. doi:10.1007/s40263-018-0525-5.

Physiologie et déclin de la santé respiratoire chez la femme

 **Orateur :**
Dr Annaïg Ozier
Bordeaux

 **Rapporteuse :**
Dr Charlotte de Menonville

D’une façon générale, le sexe féminin est associé à l’image d’une meilleure santé globale avec une diminution de la mortalité à tout âge. Cependant, plusieurs travaux tendent à montrer un impact négatif du sexe féminin sur l’incidence, la sévérité et l’évolution d’un certain nombre de pathologies respiratoires. Tout au long de la vie, plusieurs déterminants contribuent à moduler ces différences homme/femme sur la santé respiratoire tels la génétique, l’anatomie, l’immunologie, l’environnement ou le statut hormonal.

La ménopause est une période de transition de la vie de la femme, souvent perçue comme associée à un déclin de la santé globale, car elle s’accompagne d’une majoration du risque cardio-vasculaire, de diabète et d’ostéoporose. De plus en plus d’évidences suggèrent également que les modifications physiologiques complexes survenant lors de la ménopause peuvent aussi influencer sur la fonction pulmonaire. Ainsi, les données épidémiologiques issues d’études longitudinales et de méta-analyses démontrent une augmentation de l’incidence de l’asthme à la ménopause⁽¹⁾. L’asthme de la ménopause se caractérise par un phénotype clinique particulier, souvent plus sévère et difficile à traiter⁽²⁾.

Les mécanismes physiopathologiques à l’origine de l’asthme de la ménopause sont mal connus à l’heure actuelle. Plusieurs travaux suggèrent une implication des hormones sexuelles car la ménopause s’accompagne de profondes modifications hormonales et le poumon est connu pour exprimer un grand nombre de récepteurs hormonaux.

Il est possible que l’effet des hormones sexuelles sur le poumon à la ménopause dépende de la concentration hormonale, de sa fluctuation, de la balance entre œstrogènes/progestérone/androgènes, de la durée d’exposition des tissus aux hormones, mais également de l’interaction des hormones avec le micro-environnement local et systémique. Celui-ci est modifié au cours de la ménopause, du fait de modifications métaboliques et inflammatoires, du stress oxydant et de la senescence (figure 1).

La ménopause s’accompagne ainsi d’altérations métaboliques, caractérisées par une modification de la répartition des graisses, de type androïde, avec un risque accru d’obésité viscérale, d’insulinorésistance et de syndrome métabolique. L’obésité viscérale est susceptible d’entretenir une inflammation chronique *via* la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, dont l’IL-6⁽³⁾. Une augmentation de l’IL-6 a été retrouvée dans les expectorations de femmes asthmatiques ménopausées par rapport à des femmes non ménopausées⁽⁴⁾.

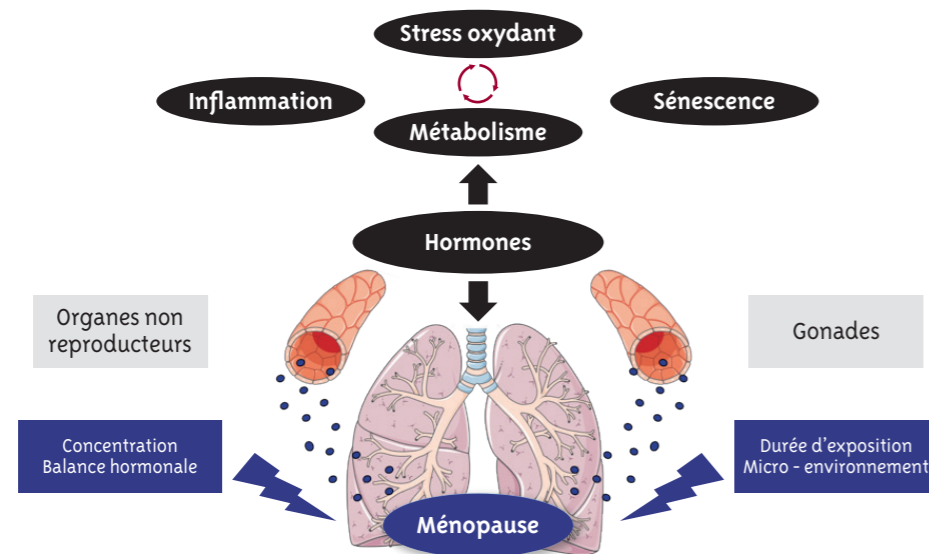
L'étude de Peters *et al.* ⁽⁵⁾ met également en évidence une augmentation de la concentration sanguine d'IL-6 dans l'asthme, d'autant plus importante que l'asthme est sévère, avec une corrélation positive avec l'indice de masse corporelle. Chez les asthmatiques ayant les concentrations sanguines en IL-6 les plus élevées, on retrouve de plus une majoration du risque d'exacerbation et de syndrome métabolique, et ce, quelle que soit la valeur de l'indice de masse corporelle.

Il est également possible que l'altération du métabolisme du NO et l'augmentation du stress oxydant joue un rôle dans la pathogénie de l'asthme de la ménopause, la ménopause étant souvent associée à une surcharge pondérale et/ou un syndrome métabolique même sans surcharge pondérale. Une diminution de la biodisponibilité du NO a en effet été démontrée dans l'asthme tardif de l'obèse, avec une diminution du rapport L-arginine/ADMA (Diméthyl-arginine asymétrique) corrélée avec l'altération de la fonction respiratoire et la sévérité des symptômes ⁽⁶⁾.

Dans un modèle murin, une altération du métabolisme du NO et une augmentation du stress oxydant est également retrouvée en l'absence d'obésité, mais en présence d'un syndrome métabolique ⁽⁷⁾.

Enfin, les phénomènes de sénescence cellulaire pourraient aussi être impliqués dans la pathogénie de l'asthme de la ménopause. Le raccourcissement de la longueur des télomères est un indice de sénescence cellulaire. La télomérase est l'enzyme capable de prévenir ce raccourcissement. Une diminution de l'expression de la sous-unité TERT de la télomérase a été retrouvée dans les biopsies bronchiques d'asthmatique, d'autant plus importante que l'asthme est sévère ⁽⁸⁾. Un déclin accéléré de la longueur des télomères est retrouvé chez la femme en période ménopausique ⁽⁹⁾. Dans un modèle murin, il a été démontré que la longueur des télomères dépendait, entre autres, des œstrogènes et que la carence en œstrogènes induisait un raccourcissement de la longueur des télomères ⁽¹⁰⁾.

Figure 1 - Déterminants potentiels de l'asthme de la ménopause.



Légende :

L'effet des hormones sexuelles sur le poumon à la ménopause dépend de la concentration hormonale, de sa fluctuation, de la balance entre œstrogènes/progestérone/androgènes, de la durée d'exposition des tissus aux hormones, mais également de l'interaction des hormones avec le micro-environnement local et systémique. Celui-ci est modifié au cours de la ménopause, conséquence de modifications métaboliques et inflammatoires, du stress oxydant et de la sénescence.

Références :

1. McCleary N, Nwaru BI, Nurmatov UB, *et al.* Endogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma and allergy in females: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1510-1513.e8. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.034.
2. Moore WC. Update in asthma 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1068-73. doi:10.1164/rccm.200802-315UP.
3. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97. doi:10.1038/nri2921.
4. Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, *et al.* Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010;65:1306-12. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02314.x.
5. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, *et al.* Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016;4:574-84. doi:10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
6. Holguin F, Comhair SAA, Hazen SL, *et al.* An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:153-9. doi:10.1164/rccm.201207-1270OC.
7. Singh VP, Aggarwal R, Singh S, *et al.* Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxidative Stress and Asthma-Like Changes in Lungs. *PLoS One* 2015;10:e0129850. doi:10.1371/journal.pone.0129850.
8. Kyoh S, Venkatesan N, Poon AH, *et al.* Are leukocytes in asthmatic patients aging faster? A study of telomere length and disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:480-482.e2. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.010.
9. Ghimire S, Hill CV, Sy FS, *et al.* Decline in telomere length by age and effect modification by gender, allostatic load and comorbidities in National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002). *PLoS One* 2019;14:e0221690. doi:10.1371/journal.pone.0221690.
10. Bayne S, Li H, Jones MEE, *et al.* Estrogen deficiency reversibly induces telomere shortening in mouse granulosa cells and ovarian aging in vivo. *Protein Cell* 2011;2:333-46. doi:10.1007/s13238-011-1033-2.

Pneumopathies interstitielles diffuses et femmes

PID féminines et PID au féminin



Oratrice :

Pr Yurdagül Uzunhan

APHP, service de pneumologie
Hôpital Avicenne
Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte, site constitutif et centre de compétence des maladies auto-immunes et systémiques rares



Rapportrice :

Dr Louisiane Lebas

CHU de Toulouse
Service de pneumologie
Hôpital Larrey

En Europe, alors que la mortalité de cause respiratoire est en baisse chez les hommes, elle reste stable chez les femmes au cours des 20 dernières années, sauf pour les pneumopathies interstitielles diffuses (PID)⁽¹⁾. La mortalité liée aux PID augmente en effet dans les deux sexes et a fortiori pour la FPI dans la plupart des pays européens^(1,2).

La répartition des PID selon le sexe (figure 1) révèle une prédominance féminine dans les PID de cause connue, en particulier les PID de connectivites ou encore la PHS notamment en Inde tandis que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la principale PID à prédominance masculine^(3,4).

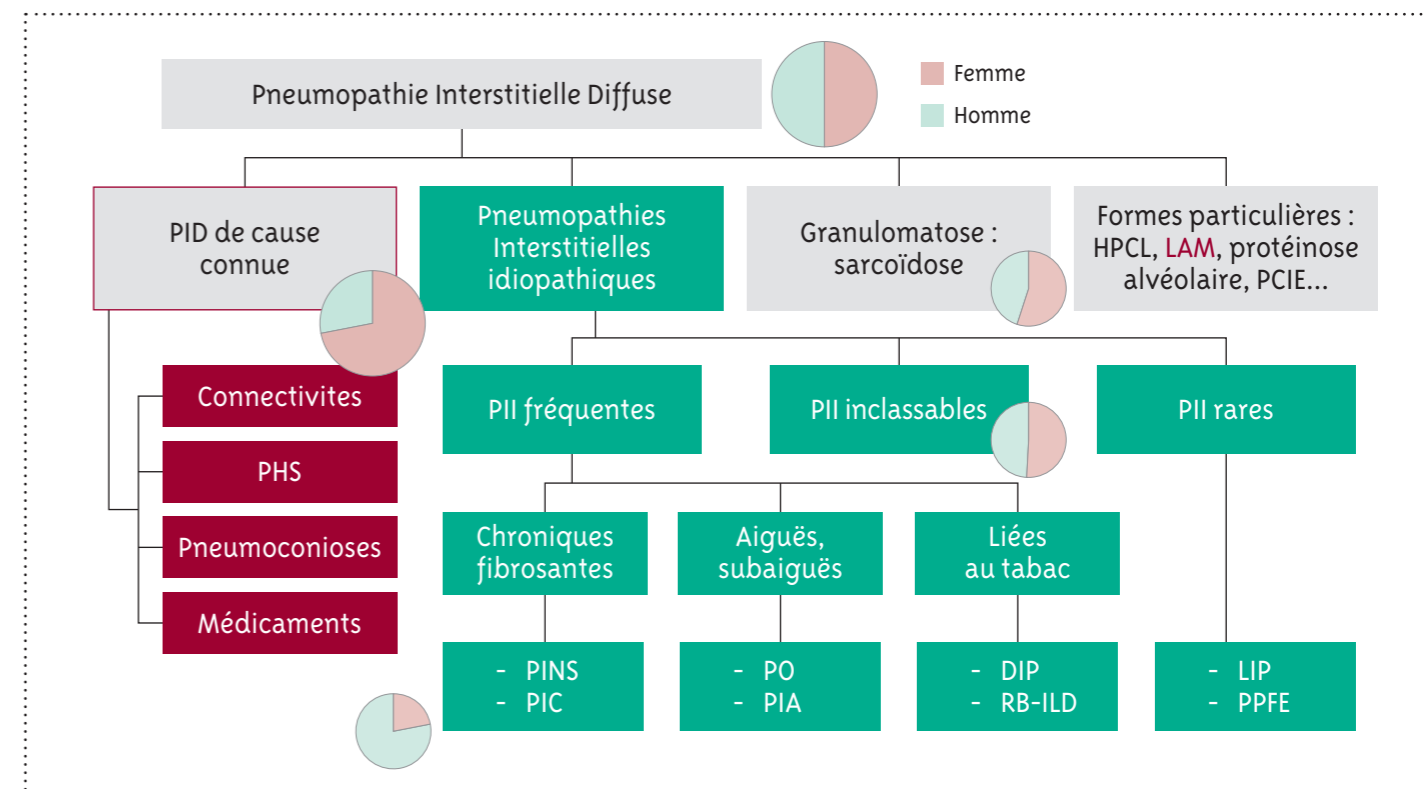
La PID féminine par excellence est la lymphangioloïomyomatose (LAM) appartenant selon la classification OMS aux PECOMes (Perivascular epithelioid cell tumor). Cette pathologie a une influence hormonale claire avec des poussées évolutives en période d'activité génitale notamment au cours de la grossesse. Elle n'est pas détaillée ici car développée dans un autre exposé au cours du workshop.

La FPI, PID la plus fréquente et la plus grave, a une prévalence plus faible chez la femme et un profil évolutif serait marqué par une meilleure survie⁽⁵⁾. Cependant, son retentissement respiratoire retrouve une intensité de dyspnée plus importante et une qualité de vie plus altérée⁽⁶⁾.

De façon intéressante, la mortalité en réanimation lors d'une exacerbation aiguë de PID est plus importante chez l'homme⁽⁷⁾. Le sexe masculin confère un mauvais pronostic indépendamment de la nature de la PID et des scores de réanimation⁽⁷⁾. Cela rejoint les scores pronostiques établis au cours de la FPI et autres PID avec notamment le score GAP intégrant le genre, l'âge et les paramètres fonctionnels respiratoires⁽⁸⁾.

Les connectivites regroupent plusieurs maladies hétérogènes avec une prévalence plus fréquente chez la femme et des profils différents entre hommes et femmes possiblement imputables à l'exposome. Les connectivites surviennent chez des patientes jeunes en âge de procréer et la question de la préservation de la fertilité ainsi que la question du désir de grossesse est primordiale. Les complications materno-fœtales observées au cours des connectivites sont décrites dans certaines séries réalisées essentiellement par des internistes et rhumatologues avec très peu de précision quant à l'atteinte pulmonaire : plus de poussées articulaires pendant la grossesse au cours de la polyarthrite rhumatoïde⁽⁹⁾ ; retard de croissance *in utero* (RCIU) et prématurité dans la sclérodémie⁽¹⁰⁾ ; BAV congénitaux en lien avec les SSA/SSB au cours du lupus et/ou du syndrome de Gougerot-Sjögren⁽¹¹⁾.

Figure 1 - Classification des Pneumopathies Interstitielles diffuses avec distribution selon le sexe.



Certains médicaments peuvent être poursuivis au cours de la grossesse et des précautions sont prises pour d'autres thérapeutiques⁽¹¹⁾. Le recours au site dédié est bien sûr vivement recommandé (Lecrat.fr). Des recommandations EULAR ont été publiées en 2017 pour la prise en charge de la procréation, la grossesse et de la périnatalité lors d'un lupus et/ou un syndrome des antiphospholipides⁽¹²⁾.

Les patientes ayant une sarcoïdose ont une tendance à un âge plus avancé lors de la grossesse. Les conséquences maternelles sont la pré-éclampsie, l'éclampsie, le risque de maladie thromboembolique et l'hémorragie du post-partum⁽¹³⁾. Les facteurs de risque de complications de la grossesse lors d'une sarcoïdose sont l'âge maternel, la maladie chronique persistante, un stade IV thoracique, la nécessité de maintenir une pression thérapeutique avec un traitement d'épargne cortisonique.

Il est donc important de planifier la grossesse lors d'une PID pour obtenir en amont un contrôle optimal de la maladie et d'adapter les thérapeutiques ainsi que d'effectuer une surveillance rapprochée et pluridisciplinaire.

Plusieurs hypothèses sont formulées pour expliquer la prédominance féminine des connectivites. Les mécanismes hormonaux sont bien sûr soulignés avec une littérature abondante mais sans qu'il y ait de preuve pour un impact de la modulation hormonale en pathologie humaine. La perte de l'inactivation de l'X ou perte du mosaïcisme est une piste très séduisante explorée⁽¹⁴⁾. Enfin, le microchimisme fœtal pourrait constituer une autre approche pathogénique de la susceptibilité féminine aux affections auto-immunes.

Au total, les PID se distribuent différemment entre hommes et femmes avec des phénotypes qui peuvent varier selon le sexe et un pronostic globalement meilleur chez la femme. La préservation de la fertilité et la question de la grossesse devraient être abordées plus largement pour mieux préparer et accompagner ces projets et réaliser un suivi pluridisciplinaire adapté à ces situations. A l'instar des travaux réalisés par les internistes, les pneumologues devront être amenés à se saisir de ces problématiques avec des études prospectives pour mieux cerner les complications rencontrées chez les femmes ayant une PID.

Lymphangioliomyomatose pulmonaire et hormones féminines



Orateur :
Dr Kais Ahmad

Hospices civils de Lyon
Centre de référence des maladies rares pulmonaires
RespiFIL



Rapportrice :
Julie Molle

Références :

- Salciccioli JD, Marshall DC, Shalhoub J, Maruthappu M, De Carlo G, Chung KF. Respiratory disease mortality in the United Kingdom compared with EU15+ countries in 1985-2015: observational study. *BMJ*. 2018 Nov 28;363:k4680.
- Marshall DC, Salciccioli JD, Shea BS, Akuthota P. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: an observational study of the WHO mortality database from 2001-2013. *Eur Respir J*. 2018 Jan;51(1):1701603.
- Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, *et al*. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017 Aug;50(2):1602419.
- Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, *et al*. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 15;195(6):801-13.
- Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, *et al*. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008 Mar 5;31(6):1183-8.
- Han MK, Swigris J, Liu L, Bartholmai B, Murray S, Giardino N, *et al*. Gender influences Health-Related Quality of Life in IPF. *Respir Med*. 2010 May;104(5):724-30.
- Gannon WD, Lederer DJ, Biscotti M, Javaid A, Patel NM, Brodie D, *et al*. Outcomes and Mortality Prediction Model of Critically Ill Adults With Acute Respiratory Failure and Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2018;153(6):1387-95.
- Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, *et al*. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. 2014 Apr;145(4):723-8.
- Aljary H, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2020 Feb;33(4):618-24.
- Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airò P, Bajocchi G, Bellisai F, *et al*. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1970-7.
- De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, Monteleone G, Tabacco S, Salvi S, *et al*. Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;60:66-76.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-85.
- Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med [Internet]*. 2014 Jan 17 [cited 2020 Jan 16];0(0).
- Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, *et al*. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol*. 2018 Jan 26;3(19):eaap8855.

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie rare, affectant quasi-exclusivement des femmes en âge de procréer (âge médian au diagnostic 35-40 ans). Il existe également une forme tardive, découverte en période post ménopausique (< 10 % des cas). L'atteinte est soit sporadique, soit associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (alors associée à des signes cutanés tels que les angiofibromes et les fibromes unguéaux).

Il existe au cours de la LAM des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs TSC1 et TSC2 aboutissant à l'activation de la voie mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire. Les cellules de LAM ont un pouvoir de migration et de dissémination cellulaire dans les organes cibles (poumons, reins, ganglions) par formation de néovaisseaux lymphatiques, médiée par des facteurs de croissance angiogéniques, tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). L'origine de ces cellules est pour l'instant inconnue. La LAM peut être considérée comme une néoplasie métastasiante de bas grade⁽¹⁾.

L'atteinte respiratoire est une pathologie kystique diffuse, entraînant une dyspnée d'effort (50 % des cas au diagnostic, > 90 % au cours de l'évolution)⁽²⁾ via un trouble ventilatoire obstructif, une distension thoracique et une altération des échanges gazeux, pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire obstructive par destruction kystique progressive. On observe également la fréquence des chylothorax et pneumothorax. L'examen de référence pour le diagnostic est le scanner thoracique de haute résolution qui met en évidence des kystes multiples, arrondis, réguliers, disséminés dans l'ensemble du parenchyme.

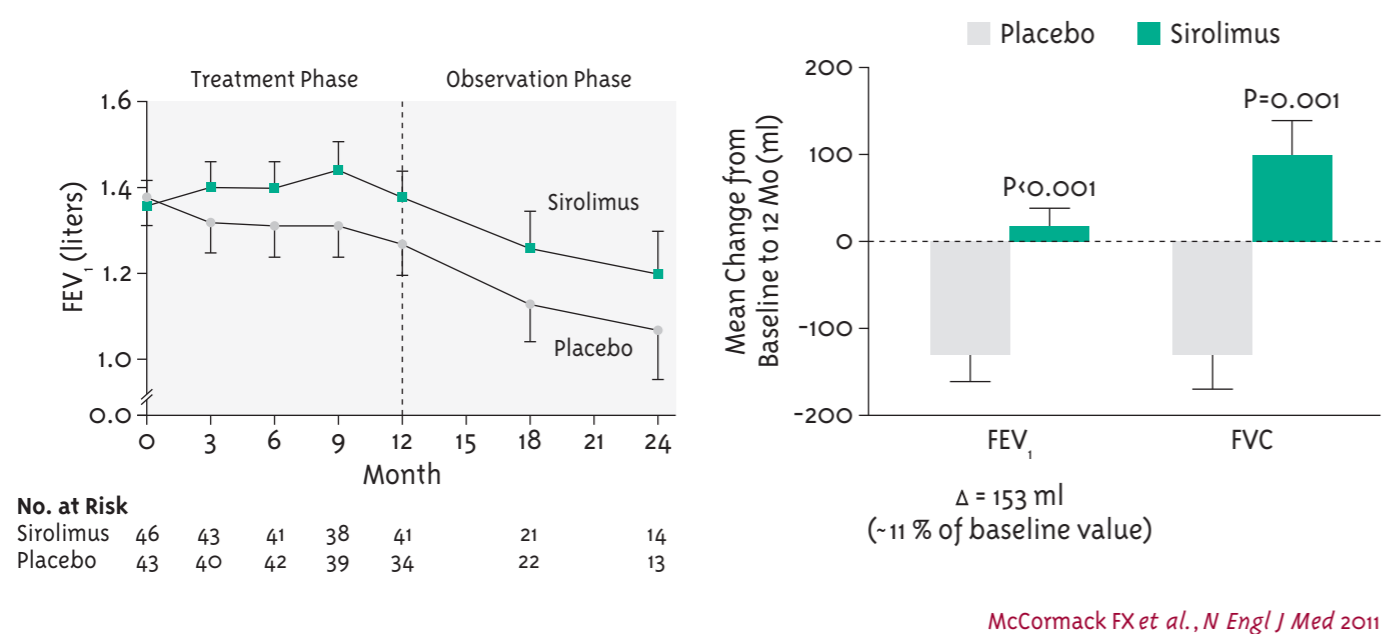
Le diagnostic doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire, dans un centre de référence ou de compétences. Il repose désormais sur les critères ATS/JRS 2016⁽³⁾, ajoutant aux critères clinico-radiologiques des recommandations de l'ERS 2010⁽⁴⁾, le dosage du VEGF-D plasmatique. En cas d'aspect caractéristique au scanner, un taux de VEGF-D supérieur à 800 pg/mL permet de confirmer le diagnostic de LAM, de manière non invasive. Ce biomarqueur est impliqué dans la lymphangiogenèse et la stimulation de la prolifération cellulaire, et présente une sensibilité pour le diagnostic de LAM de 73 % et une spécificité de 100 % pour un seuil à 800pg/mL⁽⁵⁾.

La prise en charge thérapeutique comprend le sevrage tabagique, l'éviction des œstrogènes, un traitement bronchodilatateur inhalé en cas de réversibilité du trouble ventilatoire obstructif. Selon la gravité, on prescrira également une éventuelle oxygénothérapie, une réhabilitation respiratoire, et en dernier recours la transplantation pulmonaire.

Enfin, les inhibiteurs de mTOR (comme le Sirolimus), dont l'efficacité et la sécurité sont désormais bien connues⁽⁶⁾, sont recommandés en cas de VEMS < 70 % ou de déclin du VEMS > 90 ml/an. Ce traitement peut être proposé en cas de chylothorax.

Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis

Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D., Hilary J. Goldberg, M.D., Lisa R. Young, M.D., Brent W. Kinder, M.D., Gregory P. Downey, M.D., Eugene J. Sullivan, M.D., Thomas V. Colby, M.D., Roy T. McKay, Ph.D., Marsha M. Cohen, M.D., Leslie Korbee, B.S., Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, Ph.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., and Bruce C. Trapnell, M.D., for the National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group*



Références :

1. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012;122(11):3807-16.
2. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):321-37.
3. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):748-61.
4. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35(1):14-26.
5. Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012;40(3):630-40.
6. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364(17):1595-606.

Existe-t-il un rôle des hormones sexuelles dans sa pathogenèse ?

90 % des patientes ont des lésions spécifiques de LAM dans la paroi utérine. Les cellules de LAM, pulmonaires et des angiomyolipomes, expriment également des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Enfin, on constate une aggravation clinique et radiologique de la LAM pendant la grossesse, ainsi que lors des traitements hormonaux par œstrogènes.

Cependant cette association forte manque pour le moment d'implication dans l'arsenal thérapeutique. La progestérone (études rétrospectives) ainsi que les agents anti-œstrogènes n'ont pas démontré leur efficacité et ne sont pas recommandés dans la prise en charge thérapeutique.

Existence d'un « gender gap » dans la dilatation des bronches et la mucoviscidose ?



Oratrice :
Dr Isabelle Honoré

Service de Pneumologie
Hôpital Cochin
Paris



Rapportrice :
Julie Molle

Les études concernant les dilatations des bronches (DDB) sont très hétérogènes. La prévalence des DDB varie selon l'âge : il semble exister une prédominance masculine (ratio de 2 hommes / 1 femme) dans l'enfance qui s'inverse chez l'adulte, la majorité des cohortes européennes adultes étant à majorité féminine (ratio autour de 1/2 à l'âge adulte). La prévalence varie aussi selon les étiologies de DDB (plus d'hommes atteints de DDB en lien avec une BPCO par exemple) et selon la région du monde étudiée. Ainsi dans la cohorte Embarc française, on note une prédominance féminine de 66 %, contrairement à la cohorte indienne, globalement plus jeune, où les femmes représentent 43 % de la population atteinte de DDB. Quel que soit le sexe, la prévalence des DDB est en hausse.

La mortalité des DDB est liée notamment à l'âge, aux comorbidités, au VEMS, au nombre d'exacerbations, à la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, mais ne semble pas en lien avec le sexe (données contradictoires). De même, il n'est pas possible de conclure actuellement sur l'impact éventuel du sexe sur la sévérité des DDB.

Concernant la mucoviscidose, les données sont plus homogènes. Le ratio homme-femme est proche de 50 % avec une légère prédominance masculine. La survie masculine est par ailleurs meilleure (de 3 à 8 années suivant les cohortes), avec la persistance à travers les décennies d'un

écart entre les courbes de survie. Dans une population particulière, de mucoviscidoses à diagnostic tardif, il pourrait exister à l'inverse une légère supériorité féminine en termes de survie.

Les facteurs explicatifs potentiels d'une différence homme/femme sont multiples : génétiques, anatomiques, environnementaux (tabac, biomasse, accès aux soins, retard diagnostic), bactériologiques (mycobactérioses non tuberculeuses plus fréquentes chez la femme, rôle du *Pseudomonas aeruginosa*), liés aux comorbidités, hormonaux.

Dans la mucoviscidose, les études épidémiologiques retrouvent chez la femme une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* plus précoce et persistante⁽²⁾, peut-être une moins bonne observance, une moindre activité physique, et un sur-risque de diabète. *In vitro*, les œstrogènes, favorisent l'acquisition d'un biofilm par les colonies de *Pseudomonas aeruginosa*, diminuent l'efficacité de la clairance mucociliaire, et aggravent l'inflammation⁽³⁾. L'impact des changements hormonaux est retrouvé dans des études s'intéressant à la période de la puberté, avec une tendance à l'aggravation du VEMS et à l'augmentation du nombre d'exacerbations après la puberté chez les femmes. Lors du cycle menstruel, les exacerbations respiratoires semblent plus fréquentes au moment du pic d'oestradiol. Il existe néanmoins des données

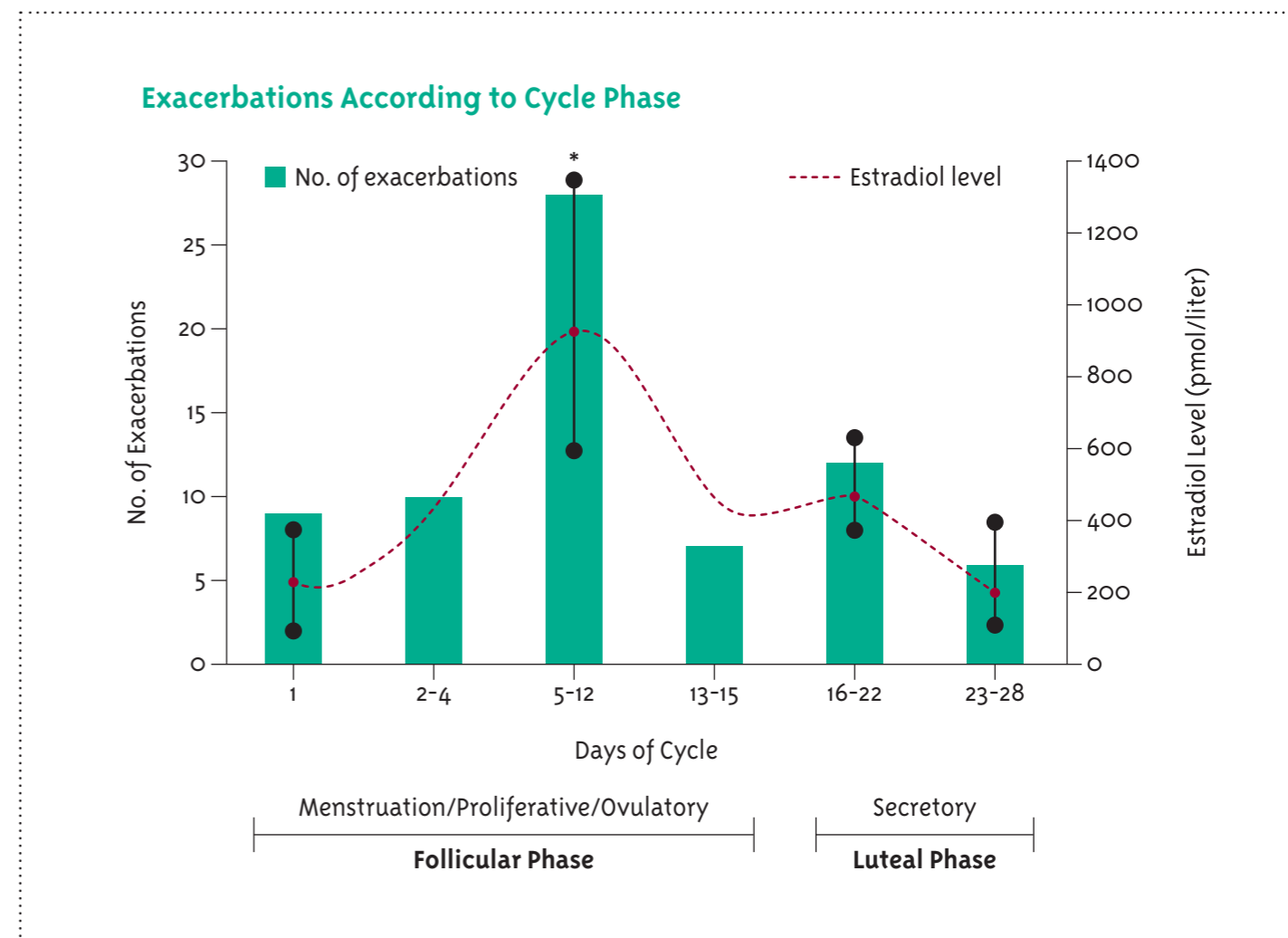
contradictoires concernant les œstrogènes : *ex vivo*⁽⁴⁾ l'exposition aux œstrogènes augmente le nombre de protéine CFTR fonctionnelle à la surface des cellules.

On ne met pas en évidence d'aggravation sous contraception hormonale dans la mucoviscidose⁽⁵⁾, mais attention aux interactions médicamenteuses, surtout sous modulateurs du CFTR.

Concernant la maternité, les grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose sont en augmentation. Le conseil génétique est au cœur du projet avec la recherche d'un portage chez le père. Les grossesses nécessitent un suivi en maternité de niveau 3 et sont déconseillées en cas d'instabilité clinique et en deçà d'un VEMS de 40-50 % de la théorique. Elles nécessitent souvent le recours à la procréation médicale assistée. Il n'y a pas encore de données disponibles concernant l'effet de la période ménopausique.

En conclusion, s'il existe un réel « gender gap » dans la mucoviscidose, celui-ci est plus difficile à mettre en évidence dans les dilatations des bronches, avec des données plus disparates. Le poids des différents facteurs environnementaux et hormonaux reste à préciser.

Figure 1 - Répartition de 139 exacerbations chez 44 femmes en fonction du cycle hormonal⁽³⁾.



Références :

1. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):218–27.
2. Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(12):1012–20.
3. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, *et al.* Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1978–86.
4. Fanelli T, Cardone RA, Favia M, *et al.* Beta-oestradiol rescues DeltaF508CFTR functional expression in human cystic fibrosis airway CFBE410- cells through the up-regulation of NHERF1. *Biol Cell* 2008;100(7):399–412.
5. Kernan NG, Alton EFW, Cullinan P, Griesenbach U, Bilton D. Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity. *Eur Respir J* 2013;41(1):67–73.

Hypertension artérielle pulmonaire



Orateur :

Pr David Montani

Centre de référence de l'hypertension pulmonaire
Service de Pneumologie
APHP, Hôpital Bicêtre



Rapportrice :

Dr Louisiane Lebas

Service de pneumologie
CHU Toulouse
Hôpital Larrey

La physiopathologie de la circulation pulmonaire est relativement conservée entre les espèces et similaire entre hommes et femmes (pression artérielle pulmonaire moyenne de l'ordre de 14 mmHg). Dans le registre français de l'hypertension pulmonaire (HTP), on dénombre 53 % de femmes toute cause d'HTP confondues⁽¹⁾. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par un remodelage vasculaire pulmonaire intense. Dans cette pathologie, il existe une nette prédominance féminine (65 %). La prédominance féminine est observée dans sous-groupe d'HTAP : 69 % pour les formes héritables, 79 % pour les connectivites, 67 % pour les cardiopathies congénitales et 94 % pour les HTP associées à la prise d'anorexigènes.

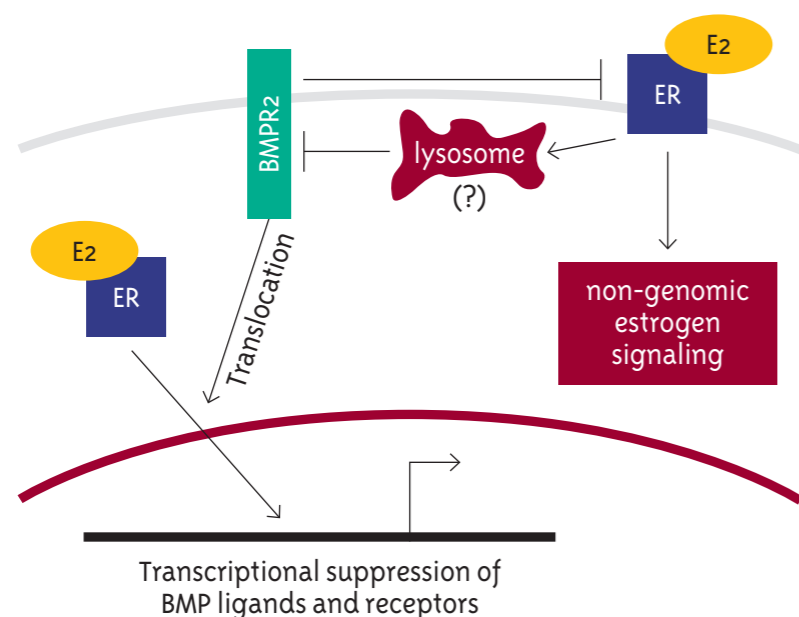
La compréhension de la transmission génétique des formes héritables d'HTAP a connu un tournant en 2000 lors de la découverte du gène *BMPR2* codant pour un membre de la famille des récepteurs du TGF- β (BMPR-II) contrôlant la prolifération et le remodelage artériel pulmonaire. L'HTAP héritable est caractérisée par une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Les femmes porteuses de mutation *BMPR2* ont un risque plus important de développer une HTAP que les hommes (40 % versus 14 %)⁽²⁾.

Il a été démontré qu'une faible expression de l'allèle normal du gène *BMPR2* est associé à une augmentation du risque de développer une HTAP. Il existe des interactions entre la voie BMPR-II et les hormones sexuelles.

Ainsi, il a été montré que l'expression du gène *CYP1B1* impliquée dans la régulation des œstrogènes était diminuée chez les femmes porteuses de mutation *BMPR2* ayant développé une HTAP par rapport aux apparentés sains porteurs des mêmes mutations⁽²⁾. De plus, l'augmentation du 16 α hydroxyestrone (16 α OHE) était corrélée à la pénétrance de l'HTAP. Dans les modèles expérimentaux, la 16 α hydroxyestrone (16 α OHE) diminue la signalisation de la voie BMPR-II⁽³⁾. Les interactions entre BMPR-II et les récepteurs d'œstrogènes sont complexes et intriquées (figure 1) et l'activation de BMPR-II semble contrôler la translocation des récepteurs des œstrogènes.

Même si la pénétrance est plus élevée chez la femme, le pronostic global est meilleur que chez l'homme. L'hypothèse la plus probable est une capacité à préserver plus longtemps une adaptation du ventricule droit potentiellement expliqué par un rôle protecteur des œstrogènes.

Figure 1 - Interaction entre BMPR2 et récepteurs aux œstrogènes.



Fessel, *Pulm Circ* 2013

La grossesse est un facteur de risque de développer une HTAP ou d'aggraver une HTAP pré-existante par des mécanismes multiples incluant : modification hémodynamique au cours d'une grossesse normale (augmentation du débit cardiaque, augmentation du retour veineux lors de la délivrance), modifications hormonales, majoration de la coagulabilité, majoration de la consommation en oxygène, majoration du volume sanguin total.

La période de gestation est associée à un risque élevé de décès maternel (17%) mais ce risque existe aussi en post-partum immédiat⁽⁴⁾. La grossesse est donc contre-indiquée avec nécessité de proposer une contraception aux patientes en âge de procréer.

Au total, il existe une prédominance féminine dans l'HTAP avec une implication des œstrogènes et de la voie BMPR-II. Le pronostic de l'HTAP est par contre meilleur chez la femme. Du fait d'un haut risque de morbi-mortalité associée à la grossesse, celle-ci est contre-indiquée dans l'HTAP.

Références :

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1023–1030.
2. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, West JD, Phillips JA, Hamid R, Loyd JE. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 892–896.
3. Fessel J, Chen X, Frump A, Gladson S, Blackwell T, Kang C, Johnson J, Loyd J, Hemnes A, Austin E, West J. Interaction between bone morphogenetic protein receptor type 2 and estrogenic compounds in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation* 2013; 3: 564–577.
4. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 881–885.

Ce workshop a pu être réalisé grâce au soutien institutionnel du laboratoire AstraZeneca

