

Titre français

Médicaments, sexe et genre

Coordonnées complètes de tous les auteurs

Prof. Thierry Buclin (auteur pour la correspondance)
Service de Pharmacologie clinique,
Département de Médecine de Laboratoire et de Pathologie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Bâtiment des Instituts, rue du Bugnon 17
1011 Lausanne
e-mail : Thierry.Buclin@chuv.ch

Dr. Laura Rothuizen
Service de Pharmacologie clinique,
Département de Médecine de Laboratoire et de Pathologie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Bâtiment des Instituts, rue du Bugnon 17
1011 Lausanne
e-mail : Laura.Rothuizen@chuv.ch

Dr. Françoise Livio
Service de Pharmacologie clinique,
Département de Médecine de Laboratoire et de Pathologie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Bâtiment des Instituts, rue du Bugnon 17
1011 Lausanne
e-mail : Francoise.Livio@chuv.ch

Résumé français

Les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques reflètent les dimorphismes sexuels de composition corporelle, de fonction rénale, hépatique et de régulation des enzymes, transporteurs et récepteurs de médicaments. Des biais liés au genre ont longtemps compromis l'identification de ces différences dans les essais cliniques. Ils modulent aussi la prescription et le bénéfice thérapeutique. Des posologies standard différentes entre hommes et femmes mériteraient d'être proposées pour certains anti-infectieux, anticancéreux et autres traitements requérant un ajustement posologique précis. Cela atténuerait le surcroît démontré d'effets indésirables touchant les femmes. La variabilité des réponses pharmacologiques dans chaque sexe excède la différence moyenne hommes-femmes, rappelant l'importance d'autres critères d'individualisation thérapeutique.

Titre anglais

Medicines, sex and gender

Résumé anglais

Sex-related differences affecting pharmacokinetic and pharmacodynamic processes result mostly from sex dimorphisms in body composition, and liver and kidney function, in addition to hormonal regulation of enzymes, transporters and drug receptors. Gender biases have long compromised the identification of these differences in clinical trials. They also modulate prescription patterns and therapeutic benefits. Men and women would benefit from different standard dosages of some anti-infectives, anticancer agents and other treatments requiring precise dosage adjustment. This would alleviate the well-documented excess of adverse reactions affecting women. However, the variability of pharmacological responses within each sex exceeds the average male-female difference, highlighting the importance of other criteria for therapeutic individualisation.

Corps de l'article

A l'ère de la « médecine de précision », il paraît trivial de rappeler que les différences hommes-femmes sont un critère d'individualisation des traitements, à côté d'autres caractéristiques démographiques (âge, facteurs ethniques), des mensurations (poids, surface corporelle), des comorbidités (atteintes rénales, hépatiques), des comédications (interactions) et de facteurs génétiques (polymorphismes pharmacogénétiques). Cependant, alors que ces derniers sont invoqués comme la voie d'avenir vers une thérapie personnalisée, l'attention modeste, voire inexistante, accordée au facteur sexe dans les recommandations de prescription est frappante. Cet article revoit comment et dans quelle mesure la dualité homme-femme impacte la réponse et le recours aux médicaments, dans un survol s'étendant des différences biologiques, liées au sexe, aux disparités sociales, liées au *genre* des patient·e·s concerné·e·s : leur prise en compte adéquate est une condition nécessaire de la bonne prescription.

Médicaments et sexe

Des différences liées au sexe affectent toutes les étapes du *chemin pharmacologique* reliant l'administration du médicament à son efficacité, passant par sa pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et sa pharmacodynamie (liaison aux récepteurs, actions cellulaires, développement d'effets biologiques désirables et indésirables, adaptations et contre-régulations) [1].

Différences hommes-femmes en pharmacocinétique

L'*absorption* des médicaments diffère peu entre sexes, hormis tout au plus une vidange gastrique et un transit intestinal plus lents en moyenne chez la femme.

La *distribution* des médicaments révèle en revanche des différences notables, qui résultent du dimorphisme de la composition corporelle. Pour un poids corporel donné, un organisme féminin comprend relativement plus de tissu adipeux (350 g/kg en moyenne contre 250 g/kg chez l'homme) et donc moins de masse maigre [2]. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles, tels que la plupart des antibiotiques, sera donc moindre chez la femme, entraînant des pics de concentration plus élevés après la prise d'une dose. En revanche, les molécules lipophiles, comme de nombreux psychotropes, auront un plus grand volume de distribution. Si ces différences modulent le profil d'action de nombreux médicaments, il faut souligner que la variabilité du pourcentage de masse grasse entre individus d'un même sexe excède la différence moyenne entre les sexes (**Fig. 1**), à l'instar d'autres traits biométriques, de la force musculaire, de la fonction rénale, du taux d'hémoglobine etc. Le poids et l'indice de masse corporelle (BMI) importent donc en plus du sexe pour ajuster les posologies au volume de distribution.

Le *métabolisme* hépatique représente la voie principale d'élimination d'une majorité de substances thérapeutiques. L'expression de certaines enzymes de la famille des cytochromes (CYP) P450 est connue pour varier entre les sexes, du fait d'une modulation hormonale. Une plus forte activité est ainsi rapportée chez l'homme pour le CYP1A2, le CYP2E1 et les enzymes de conjugaison (UGTs, NATs, SULTs), et chez la femme pour les CYP2A6, CYP2B6 et CYP3A4. Mais à nouveau, l'ampleur des variations d'activité dans chaque sexe excède la différence inter-sexes. Il en va de même pour certains transporteurs de médicaments présents dans les membranes cellulaires.

L'*excrétion* des médicaments et de leurs métabolites par voie rénale ou biliaire dépend largement du niveau de fonctionnement du rein ou du foie. En l'absence de pathologie, la fonction de ces organes est corrélée à la masse maigre, métaboliquement active, de l'organisme. Cela justifie d'individualiser la posologie de nombreux médicaments selon la biométrie. La prescription en mg/kg de poids corporel est généralement sous-optimale, car elle surestime les capacités d'élimination des personnes obèses, dont l'excès pondéral est surtout adipeux. On doit lui préférer la prescription en mg/kg de masse maigre ou, ce qui revient pratiquement au même, la prescription en mg/m² de surface corporelle, qui pondère plus

adéquatement l'adiposité [3]. C'est ce que les oncologues appliquent généralement aux chimiothérapies. Mais cette approche ne prend pas en compte la différence de composition corporelle entre sexes, qui module encore le fonctionnement des organes d'élimination (c'est pourquoi les formules de calcul de la filtration glomérulaire à partir de la créatininémie donnent au poids corporel un coefficient différent selon le sexe). Administrer la même dose d'une chimiothérapie à des hommes et des femmes de même surface corporelle expose donc les premiers à un risque de sous-dosage et les secondes à un risque de surdosage, retrouvé dans beaucoup d'études [4]. Ces considérations nous feraient proposer de moduler l'ajustement des doses de certains anticancéreux à la surface corporelle, en l'augmentant de 5% à 10% pour les hommes et en la diminuant d'autant chez les femmes. Cette suggestion nécessite évidemment une validation clinique d'envergure avant d'être adoptée. Même si cette différence est faible, elle serait facile à mettre largement en œuvre et pourrait améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements au-delà des seuls anticancéreux.

Les variations pharmacocinétiques liées au sexe incluent enfin la situation éminemment féminine de la *grossesse*, qui induit d'une part des changements du milieu intérieur (augmentation du liquide extracellulaire et donc du volume de distribution des substances hydrophiles ; diminution de la liaison protéique de certains médicaments) et d'autre part une augmentation progressive du fonctionnement des organes d'élimination, en moyenne de +40% en fin de grossesse, appelant un ajustement des doses de nombreux médicaments [5].

Particularités pharmacodynamiques liées au sexe

Des différences de réponse médicamenteuse traduisant un dimorphisme pharmacodynamique, indépendant des différences de concentrations, ne concernent pas seulement les médicaments de l'endocrinologie. De fait, l'expression et la sensibilité de nombreux *récepteurs* sont sous un contrôle hormonal. La *transduction* cellulaire et le développement d'*effets* macroscopiquement observables peuvent aussi dépendre du sexe. Les femmes seraient par exemple plus sensibles aux opioïdes, les hommes répondant mieux aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens [6].

Globalement, la survenue d'*effets indésirables* et de *toxicités* affecte 1.5 à 2 fois plus de femmes que d'hommes [7-10]. Celles-ci sont spécifiquement plus à risque de développer des torsades de pointe sous des médicaments prolongeant l'intervalle QT, des hémorragies sous anticoagulants, des hyponatrémies sous diurétiques, des œdèmes sous anticalciques, des myopathies sous statines et des cytopénies sous chimiothérapie. Le dimorphisme pharmacocinétique explique une part de ces différences. En revanche, l'incidence plus élevée d'allergies médicamenteuses constatée chez les femmes résulterait essentiellement d'une réactivité immunitaire plus importante, liée à l'hormonologie [11].

Enfin, ces différences pharmacodynamiques peuvent occasionner une inégalité dans l'obtention du *bénéfice thérapeutique* escompté. Rappelons la meilleure sensibilité des hommes observée pour la prévention de l'infarctus myocardique par l'aspirine. La digoxine serait moins efficace dans l'insuffisance cardiaque congestive et plus toxique chez les femmes, à l'inverse de la spironolactone et de l'éplérénone. A nouveau, dans la plupart des situations, ces différences hommes-femmes sont relativement faibles comparativement aux différences de sensibilité et de réponse au traitement observées à l'intérieur de chaque sexe.

Médicament et genre

La *trajectoire sociétale* du médicament commence en amont de sa découverte, dans la recherche fondamentale. Sa mise au point chimique puis pharmaceutique précède son développement clinique (phases I, II, III et IV). Une fois commercialisé, il est idéalement prescrit ou pris en automédication après diagnostic d'un trouble correspondant à une indication reconnue, en l'absence de contre-indication, par une voie d'administration et à une posologie données, avec une adhésion thérapeutique, une efficacité, des inconvénients et des conséquences financières diverses... tout un processus hasardeux où des effets de genre croisent maintes influences socio-économiques, politiques et culturelles.

Représentation des femmes dans la recherche

L'existence de biais liés au genre dans le choix des thématiques de recherche toutes ces dernières décennies a été soulignée, avec une plus grande attention globalement consacrée aux maladies de l'homme. Certains ont aussi émis l'hypothèse d'un biais de genre dans la mise au point de méthodes contraceptives médicamenteuses pour la femme dès les années 1960, alors qu'à ce jour aucune contraception orale masculine n'est encore disponible. Le débat sur le remboursement des contraceptifs par l'assurance de base n'est pas clos ; il s'était échauffé en 1999 lors de la commercialisation des inhibiteurs de phosphodiesterase pour la dysfonction érectile masculine, proposés au remboursement obligatoire. Au début du XXI^e siècle, le lancement d'un vaccin contre les papillomavirus responsables du cancer du col utérin a utilisé l'argument d'une « réparation du biais de genre » pour justifier le subventionnement de campagnes de vaccinations des adolescentes.

Un autre biais reconnu en recherche tient au recrutement longtemps préférentiel voire exclusif de sujets masculins dans les études de phase I et II nécessaires au développement clinique des médicaments. Une justification traditionnelle tient au risque tératogène lié à de nouvelles substances en cas d'exposition fortuite d'une grossesse débutante. Le cycle menstruel représentait aussi une complication, faisant préférer les individus mâles même en expérimentation animale. Il en est résulté qu'un vaste corps de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, obtenues dans les études détaillées de phase I et II, concerne très largement les hommes et fort peu les femmes, au risque de généraliser aux deux sexes des observations spécifiquement masculines. La faible attention accordée aux différences affectant la pharmacologie des médicaments s'appuie ainsi largement sur le présupposé que l'être humain normal serait un homme de 70 kg de type caucasien en bonne santé. Au tournant du XXI^{ème} siècle, les autorités sanitaires d'Amérique et d'Europe ont modifié la réglementation pour viser une meilleure représentation des femmes dans les études. Malgré ces mesures, les femmes restent sous-représentées dans les phases précoces des essais cliniques.

Effets du genre sur la prescription, l'adhésion et l'automédication

De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques démontrent des disparités de genre dans le diagnostic et le traitement de certaines conditions médicales, abordées ailleurs dans ce numéro. Très globalement, à morbidité équivalente, les traitements cardiovasculaires tendent à être davantage prescrits aux hommes, alors que les psychotropes et les analgésiques sont plus largement administrés aux femmes. Selon plusieurs études expérimentales, une sensibilité plus vive à la douleur caractérise le genre féminin et serait même corrélée avec le « score de féminité » des individus des deux sexes [12, 13].

Selon les catégories de médicaments, on relève aussi des différences d'adhésion, plutôt moindre dans le genre féminin ; mais ce seraient surtout le type et les causes d'inobservance qui varient qualitativement [14]. Les personnes de sexe féminin recourent plus souvent à l'automédication, dans toutes les classes pharmaceutiques, en raison d'une meilleure prise de conscience et d'une réaction plus active à l'émergence de symptômes somatiques ou psychiques. Les hommes tendraient plus souvent à scotomiser leurs symptômes légers à modérés – et à les dramatiser s'ils s'aggravent. Mais à l'instar des différences de sexe affectant la pharmacologie des médicaments, les différences de genre observées en moyenne dans leur utilisation restent faibles au regard de l'hétérogénéité des comportements individuels à l'intérieur de chaque genre.

Conclusion

Si au plan biologique, la dualité homme-femme joue un rôle fondamental dans la reproduction humaine, au plan psychosocial elle n'est pas moins indispensable à la fécondité professionnelle, économique, politique, culturelle et spirituelle de nos communautés. Cette dualité traverse toutes les dimensions de la médecine. Des disparités liées au sexe et au genre affectent la pharmacologie autant que l'usage des médicaments. Leur amplitude est modérée et généralement moindre que la variabilité des hommes entre eux et des femmes entre elles. Ces différences demeurent cependant insuffisamment étudiées durant le développement des médicaments et par conséquent sont rarement répercutées au niveau des recommandations de prescription. Il y aurait probablement un intérêt de santé publique à spécifier en routine des doses standard différentes entre hommes et femmes pour toute une série de traitements relevant d'un ajustement posologique précis, par exemple en thérapeutique oncologique ou infectiologique. Le critère du sexe ou du genre ne constitue cependant qu'un des multiples facteurs à prendre en compte *a priori* pour une médecine personnalisée, laquelle gagnera encore en précision si elle s'appuie encore sur un monitoring *a posteriori* des traitements.

Déclaration de conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Stratégie de recherche dans Medline

(non applicable)

Implications pratiques

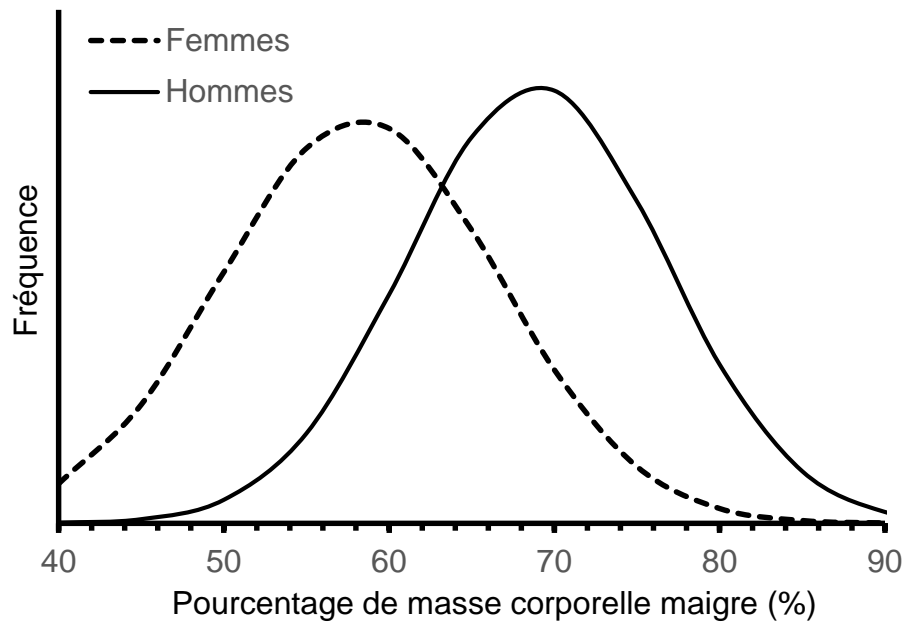
A côté du poids, de la surface corporelle, de l'âge, des fonctions hépatiques et rénales, des interactions médicamenteuses et de certains facteurs génétiques, le sexe est un critère d'individualisation thérapeutique. Pour le passage de médicaments, les femmes nécessiteraient en moyenne des posologies inférieures aux hommes, de l'ordre de -20% avec des variations.

Bibliographie

1. Regitz-Zagrosek V, Sex and Gender Differences in Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 214, Springer, Heidelberg 2012. 602 p.
2. Imboden MT, Welch WA, Swartz AM, et al. Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. PLoS One. 2017;12:e0175110.
3. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. Clin Pharmacokinet. 2005;44:1051-65.
4. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. Ann Oncol. 2019;30:1914-1924.
5. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. Clin Pharmacol Ther. 2016;100:53-62.
6. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, et al. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:241-59.
7. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biol Sex Differ. 2020;11:32.
8. Moyer AM, Matey ET, Miller VM. Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. Pharmacol Res Perspect. 2019;7:e00541.
9. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol. 2014;171:580-94.
10. Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. EClinicalMedicine. 2019;17:100188.
11. Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review. JAMA Intern Med. 2020;180:574-583.
12. Piller N, Fernandez A, Suter MR. Douleur, genre et neuroinflammation : vers l'inégalité des sexes ? Rev Med Suisse 2018;14:1292-4.
13. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, et al. Gender role affects experimental pain responses: a systematic review with meta-analysis. Eur J Pain. 2012;16:1211-23.
14. Manteuffel M, Williams S, Chen W, et al. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. J Womens Health. 2014;23:112-9.

Figures, tableaux et annexes

Figure 1. Distribution du pourcentage de masse corporelle maigre déterminé par absorptiométrie biphotonique à rayons X dans un échantillon de 1526 américains normaux âgés entre 40 et 80 ans, illustrant comment la variabilité à l'intérieur de chaque sexe peut excéder la différence de moyenne entre les sexes (distributions normalisées, recalculées à partir de [2])



QCM

Médicaments, sexe et genre

Une méta-analyse récente de 19 essais cliniques a comparé la réponse aux antimigraineux « triptans » entre hommes et femmes : Elle trouvé une efficacité similaire, mais +25% d'effets indésirables chez les femmes. La raison la plus vraisemblable est :

- A. L'absorption des « triptans » est plus rapide chez les femmes
- B. Une dose entraîne des concentrations sanguines plus élevées chez les femmes
- C. La sensibilité des récepteurs 5HT1 est plus élevée chez les femmes
- D. Les femmes sont plus enclines à rapporter des effets indésirables
- E. Les femmes étaient surreprésentées dans ces essais cliniques

Réponse correcte : B. Effectivement, les auteurs relient cette différence à des concentrations en moyenne 40% plus élevées chez les femmes.