

Spécificités psychopharmacologiques chez les hommes et les femmes

Psychopharmacological specificities according to gender

B. Nobile^{1,2}, E. Olié^{1,2,3}, P. Courtet^{1,2,3}



B. Nobile

Les femmes consomment plus fréquemment des traitements psychotropes (i.e. anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs et anti-psychotiques) que les hommes. En France, par exemple, plus de 40 % des femmes ont utilisé ou utiliseront des psychotropes au cours de leur vie contre seulement 27 % des hommes [1]. Cependant, jusque dans les années 1990, les modèles animaux des études précliniques étaient presque exclusivement des mâles. De plus, les femmes étaient quasi systématiquement exclues des essais cliniques, et ce pour 2 raisons principales :

- le cycle menstruel et les changements hormonaux qui l'accompagnent, considérés comme un facteur confondant ;
- la crainte de survenue d'une grossesse et donc d'un risque pour le fœtus chez les femmes en âge de procréer [2].

Cela a notamment conduit la Food and Drug Administration (FDA), en 1990, et plus tard l'Agence européenne des médicaments (EMA) à rédiger des recommandations afin d'inclure les femmes dans les essais cliniques [2]. En effet, on peut légitimement s'interroger sur l'éthique d'une pratique qui consiste à utiliser des traitements non testés chez les femmes en termes de sécurité et d'efficacité. Cela est d'autant plus primordial que les différences anatomiques et biologiques entre les femmes et les hommes ont un impact sur chaque étape du devenir d'un médicament et donc sur son efficacité et sur son risque d'effets indésirables. Nous aborderons ici les différences d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique entre les femmes et les hommes. Puis nous parlerons de l'impact du statut hormonal des femmes sur les psychotropes. Enfin, nous concluerons en évoquant les adaptations thérapeutiques possibles.

Spécificités pharmacocinétiques

Pour rappel, la pharmacocinétique est l'étude de toutes les phases du devenir d'une substance active au sein de l'organisme, à savoir : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Comme nous le verrons ici, chacune de ces étapes présente des différences entre les femmes et les hommes.

Absorption et distribution

La plupart des psychotropes, et notamment les antidépresseurs, sont des bases faibles et sont donc principalement absorbés dans un milieu basique. Or, les femmes sécrètent moins d'acide gastrique que les hommes et ont donc un pH gastrique plus élevé. Cela peut conduire à une absorption plus importante des psychotropes au niveau de l'estomac [3]. De plus, la vidange gastrique est moins fréquente chez les femmes et le temps de transit est plus élevé, accroissant ainsi le temps d'absorption des substances actives [2-4]. Il semble donc que les psychotropes pourraient avoir une meilleure absorption et une meilleure biodisponibilité chez les femmes [5]. Concernant la distribution, des paramètres tels que le volume et le débit sanguin périphérique ainsi que le pourcentage de masse grasse influent sur le volume de distribution des substances actives. Les femmes ont un volume et un débit sanguin périphérique plus faibles que ceux des hommes, ce qui a un impact sur la distribution des psychotropes [5]. Cependant, même si le débit sanguin périphérique est plus faible chez les femmes, des études ont démontré que leur débit sanguin au niveau cérébral était plus élevé [3], conduisant ainsi probablement chez

¹ Département d'urgence et post-urgence psychiatrique, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

² Institut de génomique fonctionnelle, université de Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier.

³ Fondation FondaMental.

Points forts⁺

- » Les femmes consomment plus fréquemment des psychotropes que les hommes.
- » À posologie identique, les femmes ont des concentrations plasmatiques de psychotropes plus élevées que les hommes.
- » Les femmes déclarent plus d'effets indésirables en lien avec les psychotropes.
- » Elles ont une moins bonne adhésion thérapeutique sur le long terme, en lien probable avec la survenue d'effets indésirables plus fréquents, qui doivent donc être régulièrement évalués par le clinicien.
- » Le statut hormonal particulier de la femme et son changement tout au long de sa vie doit amener à des adaptations thérapeutiques continues.

elles à une meilleure distribution des psychotropes à ce niveau [3]. Qui plus est, le pourcentage de masse grasse est plus élevé chez les femmes. Or les psychotropes sont des molécules lipophiles, on observera donc qu'ils ont un plus grand volume de distribution chez les femmes [3, 5]. C'est le cas, par exemple, des benzodiazépines, qui sont des molécules très lipophiles et qui vont se stocker dans la masse grasse [4]. Par conséquent, leur demi-vie plasmatique sera plus importante chez la femme, conduisant probablement à des augmentations de concentrations en cas d'administrations répétées (phénomène d'accumulation) [2, 3, 5].

Métabolisation et élimination

Comme nous l'avons dit précédemment, les femmes ont un débit sanguin périphérique plus faible que les hommes, ce qui influe sur la métabolisation des psychotropes par le foie. En effet, le débit sanguin au niveau du foie étant plus faible, la métabolisation des psychotropes se fait plus lentement [3]. Par ailleurs, il existe des différences entre les sexes à propos du système des cytochromes P450 (CYP) responsables, entre autres, de la métabolisation des molécules exogènes [6]. Par exemple, dans une étude portant sur la venlafaxine (substrat du CYP2D6), les ratios métabolites/venlafaxine étaient plus élevés chez les femmes, ce qui suggère donc une métabolisation plus rapide de cette molécule chez ces dernières [7]. En plus des différences entre les sexes ayant un effet sur la métabolisation des psychotropes (sur- ou sous-métabolisation), les estrogènes (hormones féminines) sont métabolisés par les CYP3A4 et CYP1A2 ainsi qu'inhibiteurs du CYP1A2. Cela conduit à une diminution de la métabolisation des molécules substrats de ces CYP et donc à une augmentation de leur concentration plasmatique (car "sous-métabolisées"). C'est le cas, par exemple, de l'olanzapine et de la clozapine (substrats du CYP1A2), pour lesquelles on retrouve des concentrations chez la femme supérieures de 10 % à celles chez l'homme pour des posologies identiques [5]. Il faut noter que ces concentrations peuvent être encore plus élevées en cas de coadministration avec un antidépresseur [8]. Enfin, l'élimination des psychotropes

semble être plus faible chez la femme. Effectivement, la pompe à efflux glycoprotéine P permettant l'excrétion des psychotropes du cerveau, entre autres, est en plus faible concentration chez la femme, diminuant donc leur excrétion [2]. De plus, le débit de filtration glomérulaire étant plus faible chez la femme, l'élimination rénale des médicaments sera plus longue [2].

À travers ces divers éléments, il apparaît que les psychotropes auraient une meilleure biodisponibilité chez la femme et pourraient atteindre des concentrations plus élevées chez elle à la même posologie que chez l'homme (figure, p. 80). En effet, des études sur les concentrations plasmatiques ont montré que les ratios concentrations/doses étaient plus élevés chez les femmes pour de nombreux psychotropes (venlafaxine, duloxétine, escitalopram, olanzapine) [9]. Ainsi, par exemple, à même posologie, les femmes ont des concentrations plasmatiques qui peuvent être jusqu'à 40 % supérieures pour la venlafaxine, 26 % pour l'olanzapine et 25 % pour le citalopram et l'escitalopram [9]. Ces différences de concentration peuvent donc amener à d'importantes différences pharmacodynamiques, aussi bien en termes d'efficacité qu'en termes d'effets indésirables.

Spécificités pharmacodynamiques

Pour rappel, la pharmacodynamie est l'étude de l'effet des médicaments sur l'organisme et de leur efficacité. Malgré de nombreuses études, les résultats relatifs aux différences pharmacodynamiques entre femmes et hommes restent ambigus, notamment pour les antidépresseurs. Effectivement, certaines études retrouvent des différences significatives d'efficacité des antidépresseurs et d'autres non. Par exemple, dans une étude comparant la réponse à la fluoxétine, aux inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) et aux antidépresseurs tricycliques chez les hommes et les femmes non ménopausées, aucune différence de réponse n'était retrouvée, excepté une légère meilleure réponse aux IMAO pour les femmes [10]. À l'inverse, certaines études ont montré que les hommes répondaient mieux aux antidépresseurs tricycliques que les femmes non

Mots-clés

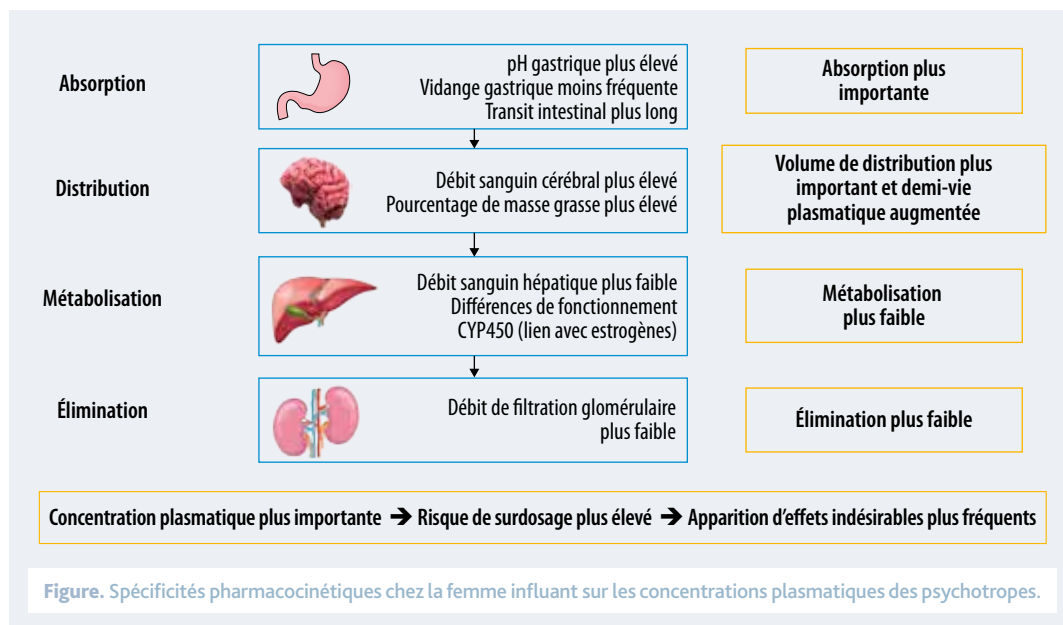
Psychotropes
Psychopharmacologie
Pharmacocinétique
Pharmacodynamie
Femmes

Highlights

- » *Women have a more important consumption of psychotropic medicines than men.*
- » *At same posology, women present higher plasmatic levels of psychotropic medicines than men.*
- » *Women have more side effects than men.*
- » *Women have less therapeutic adherence than men possibly linked more frequent side effects.*
- » *Hormonal status of women should conduct to adaptation of posology.*

Keywords

Psychotropic
Psychopharmacology
Pharmacokinetic
Pharmacodynamics
Women



ménopausées [2]. Une autre étude a démontré que la prise de fluoxétine chez les femmes non ménopausées était associée à des taux plus importants de tryptophane et plus faibles de cortisol que chez les hommes après 4 semaines de traitement, ce qui suggère une meilleure réponse clinique [11]. Dans le même esprit, des études ont montré une meilleure réponse des femmes non ménopausées aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) allant jusqu'à 40 % par rapport aux hommes [2]. En revanche, en ce qui concerne les antipsychotiques, dans la plupart des études, chez les femmes non ménopausées, une meilleure réponse est observée par rapport aux hommes, notamment pour l'olanzapine et la clozapine [5, 12].

Même si les résultats des études sur les différences d'efficacité des psychotropes entre les femmes et les hommes restent disparates, ceux concernant la survenue d'effets indésirables sont concordants sur le fait que les femmes développent davantage d'effets indésirables que les hommes. Effectivement, les femmes ont environ 1,5 fois plus de risque de développer un effet indésirable que les hommes avec un traitement psychotrope, et plus particulièrement avec les antipsychotiques [2]. Ces effets sont principalement : une prise de poids, la survenue d'un syndrome métabolique, des troubles sexuels et des troubles du rythme cardiaque [5]. Ce risque augmenté d'effet indésirable peut être lié aux concentrations plus élevées chez les femmes, mais aussi à une "sur-déclaration" de ces effets de leur part. En effet, différentes hypothèses peuvent

expliquer une possible sur-déclaration, dont 2 principales : les hommes peuvent avoir tendance à moins facilement déclarer les effets indésirables par crainte de faire preuve de faiblesse et les femmes peuvent être plus à l'écoute de leur corps et donc des effets indésirables [5]. Néanmoins, des études ont montré que 75 % des effets indésirables déclarés étaient dose-dépendants et que les 25 % restants étaient liés à de l'hypersensibilité [5]. Il semble donc que la plus grande survenue d'effets indésirables chez les femmes soit principalement liée au fait que les concentrations de psychotropes sont significativement plus élevées chez celles-ci. Quoi qu'il en soit, ces effets indésirables sont très fréquemment liés à une interruption des traitements par les patientes [13]. En effet, il semblerait que les femmes aient une moins bonne adhésion thérapeutique que les hommes sur le long terme. Ainsi, une étude menée sur plus de 300 000 patients a montré que l'adhésion thérapeutique était moins bonne chez les femmes entre 20 et 40 ans que chez les hommes de la même tranche d'âge, mais que ce résultat s'inversait pour les 50-70 ans (meilleure adhésion pour les femmes de cette tranche d'âge que pour les hommes) [13]. Dans cette étude, diverses hypothèses étaient avancées pour expliquer ces résultats, dont un plus grand nombre d'effets indésirables chez les femmes. L'adhésion thérapeutique étant un facteur primordial de réponse aux traitements psychotropes, il paraît nécessaire d'être vigilant à la survenue d'effets indésirables plus fréquents chez les femmes afin d'éviter un arrêt des traitements.

En plus des éléments vus ci-dessus, le statut hormonal particulier de la femme et son évolution tout au long de sa vie peuvent avoir des conséquences sur l'efficacité des psychotropes en interférant avec leur métabolisme.

Statut hormonal et impact sur les psychotropes

Cycle menstruel et ménopause

La femme possède un cycle hormonal d'environ 28 jours avec d'importantes fluctuations des taux d'estrogènes et de progestérone. Pour rappel, ce cycle est composé de 2 phases principales : la phase folliculaire (14 jours) avec une augmentation progressive des taux d'estrogènes et la phase lutéale (14 jours) avec une augmentation des taux de progestérone (jusqu'au 23^e jour du cycle environ). Ces fluctuations ont un impact sur la pharmacocinétique des psychotropes et donc, potentiellement, leur efficacité et le risque d'effets indésirables. Par exemple, l'augmentation des taux de progestérone lors du début de la phase lutéale aboutit à la diminution de la vidange et de la motilité gastrique, modifiant donc le temps d'absorption des psychotropes et pouvant ainsi modifier leur concentration plasmatique. De plus, à certains moments du cycle menstruel, les femmes peuvent avoir une rétention d'eau, augmentant ainsi le volume de distribution des psychotropes (par augmentation de la volémie) et diminuant donc leur concentration plasmatique [14]. Des études récentes ont montré que lors de la phase folliculaire, le métabolisme (dont le métabolisme hépatique) était diminué, ce qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de psychotropes et donc à une augmentation des effets indésirables [14]. A contrario, lors du début de la phase lutéale (environ au milieu du cycle), le métabolisme hépatique est à son maximum, ce qui diminue les concentrations plasmatiques des psychotropes [14]. C'est le cas, par exemple, du lithium, pour lequel des diminutions significatives de concentration ont été retrouvées pendant la phase lutéale chez des patientes souffrant de trouble bipolaire, avec une aggravation des symptômes [15]. Au sujet de la ménopause, il existe assez peu d'études sur son impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des psychotropes [2]. Néanmoins, on sait que les taux d'estrogènes diminuent significativement lors de la ménopause. On peut

donc, par exemple, s'attendre à une diminution de la concentration des molécules métabolisées par les CYP3A4 et CYP1A2, telles que l'olanzapine et la clozapine (concentration augmentée chez les femmes en âge de procréer étant donné les interactions avec le métabolisme des estrogènes), ce qui nécessite des ajustements de la posologie. Par ailleurs, lors de la ménopause, il n'existe plus de fluctuation des hormones sexuelles aussi importante et on peut donc s'attendre à moins de variation des concentrations de psychotropes que chez les femmes en âge de procréer. Enfin, il semble qu'après la ménopause les femmes aient une meilleure observance thérapeutique des traitements psychotropes que les hommes, comme retrouvé dans l'étude de A. Krivoy et al. [13] menée sur plus de 300 000 patients et citée plus haut. Cela pourrait s'expliquer par une meilleure tolérance aux traitements due à un changement du métabolisme en lien avec les diminutions des taux d'hormones sexuelles et de leur fluctuation. Plus d'études sont nécessaires afin de mieux connaître et comprendre les impacts de la ménopause sur la métabolisation des psychotropes.

Grossesse et post-partum

Nous n'aborderons pas ici les risques pour le fœtus, notamment tératogènes, d'utilisation des psychotropes, mais les adaptations thérapeutiques indispensables chez la femme enceinte et en post-partum. Effectivement, les changements hormonaux, biologiques et anatomiques lors de la grossesse vont avoir des conséquences importantes sur la pharmacocinétique des psychotropes. Lors de la grossesse, on observe une augmentation du volume plasmatique, une modification de la capacité de liaisons aux protéines plasmatiques (diminution des taux d'albumine) et une diminution du ratio muscles/tissus adipeux [2]. Ces modifications vont conduire à une diminution des concentrations plasmatiques des psychotropes. D'autre part, l'augmentation des flux sanguins hépatiques et rénaux ainsi que du débit de filtration glomérulaire va contribuer à cette diminution des concentrations via une augmentation de l'élimination des psychotropes [2, 14]. Enfin, les hormones sexuelles pendant la grossesse vont induire les CYP3A4 et CYP2D6 et inhiber les CYP1A2 et CYP2C19, ce qui modifiera le métabolisme de nombreux psychotropes. Ainsi, les concentrations de certains traitements tels que la sertraline, la fluoxétine, la venlafaxine, le lithium, l'aripiprazole,

la lamotrigine, etc. seront fortement diminuées pendant la grossesse, ce qui pourra altérer leur efficacité et donc conduire à une aggravation de l'état thymique de la patiente. Il est dès lors primordial de contrôler régulièrement les concentrations de ces divers traitements tout au long de la grossesse afin d'effectuer les adaptations posologiques nécessaires. Lors du post-partum, il est essentiel d'ajuster à nouveau les posologies des traitements psychotropes. En effet, très rapidement après l'accouchement, la femme retrouve son état de fonctionnement basal et il sera alors nécessaire de diminuer les posologies des traitements qui auront été augmentées afin d'éviter tout risque de toxicité [14].

Prise de contraceptifs hormonaux

Près de 80 % des femmes en âge de procréer utilisent des contraceptifs hormonaux [2]. Ces derniers contiennent des estrogènes et/ou des progestatifs de synthèse. Or, comme nous l'avons vu tout au long de cet article, les estroprogestatifs vont avoir un impact sur la métabolisation des psychotropes, notamment via leur métabolisation par des CYP communs et par leur effet inducteur et inhibiteur sur certains CYP. Même si quelques études se sont intéressées aux effets de la prise concomitante de contraceptifs et de certains antidépresseurs (fluoxétine et citalopram) et n'ont pas retrouvé d'effets sur l'efficacité de ces antidépresseurs, il faut rester vigilant [3]. En effet, il existe actuellement peu d'études sur ces possibles interactions et plus d'études sont nécessaires afin d'affirmer

qu'il n'existe pas ou peu d'effets des contraceptifs sur l'efficacité des antidépresseurs. De plus, certains psychotropes sont connus pour être affectés par la prise de contraceptifs hormonaux. C'est le cas de la lamotrigine, par exemple, dont la concentration plasmatique pourra être divisée par 2 en cas de prise concomitante d'un contraceptif hormonal, d'où la nécessité d'une adaptation posologique.

Conclusion

Les femmes ont un métabolisme différent de celui des hommes et cela influence fortement la métabolisation des psychotropes. Même si de nouvelles études sont nécessaires afin de mieux comprendre ces effets et d'évaluer leur impact sur l'efficacité des psychotropes, il paraît indéniable que les femmes ont plus d'effets indésirables liés à l'utilisation des psychotropes. Cela est probablement dû au fait, entre autres, d'une concentration plus élevée des psychotropes chez elles. Ces effets indésirables sont d'autant plus problématiques qu'ils conduisent régulièrement à une rupture thérapeutique et donc à une aggravation de leur état thymique. Les cliniciens doivent se montrer vigilants quant au risque de survenue de ces effets en les évaluant régulièrement et, notamment, en dosant les psychotropes afin d'éviter des surdosages. Enfin, le statut hormonal particulier et fluctuant de la femme doit amener à des réévaluations fréquentes des thérapeutiques mises en place (évaluation clinique et dosage des psychotropes) ainsi qu'à des adaptations posologiques au besoin. ■

*B. Nobile, E. Olié et P. Courtet
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts en relation
avec cet article.*

Références bibliographiques

1. Beck F et al. Les consommations de médicaments psychotropes en France. *La santé en action* 2014;47-9.
2. Balta G et al. Women's Psychiatry. In: Kim YK (eds). *Frontiers in Psychiatry*. Singapore: Springer Singapore, 2019: 225-49.
3. Bourne C, Kenkel L. Treatment of depression in women. In: Macaluso M, Preskorn SH (eds). *Antidepressants*. Cham: Springer International Publishing, 2018: 371-87.
4. Yonkers KA et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149(5):587-95.
5. Seeman MV. Men and women respond differently to antipsychotic drugs. *Neuropharmacology* 2020;163:107631.
6. Sheth AN et al. Sex differences in metabolism and pharmacokinetics. In: Klein SL, Roberts CW (eds). *Sex and gender differences in infection and treatments for infectious diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2015: 75-102.
7. Reis M et al. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):545-53.
8. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(5):721-46.
9. Greil W et al. Treatment of depression: are psychotropic drugs appropriately dosed in women and in the elderly? *Dosages of psychotropic drugs by sex and age in routine clinical practice*. *Human Psychopharmacology* 2022;37.
10. Quitkin FM et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1848-54.
11. Bano S et al. Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14(3):161-5.
12. Lange B et al. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(4):351-62.
13. Krivoy A et al. The impact of age and gender on adherence to antidepressants: a 4-year population-based cohort study. *Psychopharmacology* 2015;232(18):3385-90.
14. Barnes C et al. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(8): 662-73.
15. Carmassi C et al. Lithium and valproate serum level fluctuations within the menstrual cycle: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34(3):143-50.