

# pharmActuel

CAHIER SCIENTIFIQUE À THÈMES

2024  
N° 04

Médecine de genre

Pharmacothérapie spécifique au genre

Sexe et genre en pharmacie

Différences entre genres dans les effets des médicaments

## LE GENRE EN PHARMACIE

Pour des prestations de santé et des pharmacothérapies respectueuses du genre



Ce cahier présente un aperçu de différents aspects de la prise en compte du genre en pharmacie, un sujet qui gagne en importance. Le mode d'action des médicaments peut varier en fonction du genre, ce qui peut le cas échéant influencer les résultats thérapeutiques.

En pharmacie, le genre ne se réfère pas seulement à des différences biologiques, mais également psychosociales, entre femmes et hommes. Ces différences doivent être prises en compte, en particulier dans la pharmacothérapie, pour assurer à l'avenir des soins de santé personnalisés et adaptés au genre

*Sabine Liniger, pharmacienne DF, Aarberg*

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	<b>5</b>
1.1.	Définition du genre en pharmacie	5
1.2.	Études cliniques	6
<b>2.</b>	<b>Fondements biologiques</b>	<b>8</b>
2.1.	Différences anatomiques et physiologiques spécifiques au sexe	8
2.1.1.	Organes reproducteurs	8
2.1.2.	Régulation hormonale	9
2.1.3.	Composition corporelle et développement musculaire	10
2.1.4.	Répartition des graisses	10
2.1.5.	Système cardiovasculaire	10
2.1.6.	Système respiratoire	10
2.1.7.	Système immunitaire	11
<b>3.</b>	<b>Différences de pharmacocinétique et pharmacodynamique liées au sexe</b>	<b>12</b>
3.1.	Absorption	12
3.2.	Distribution	13
3.3.	Métabolisme	13
3.3.1.	Enzymes de phase I	14
3.3.2.	Enzymes de phase II	15
3.4.	Élimination	16
3.5.	Aspects pharmacodynamiques	16
<b>4.</b>	<b>Différences entre sexes face à la maladie</b>	<b>17</b>
4.1.	Système immunitaire	17
4.2.	Maladies cardio-vasculaires	18
4.3.	Maladies oncologiques	18
4.4.	BPCO	18
4.5.	Maladie d'Alzheimer	19
4.6.	Diabète de type 2	19
4.7.	Ostéoporose	19
4.8.	Santé mentale	20
4.9.	Inflammation et douleur	20
<b>5.</b>	<b>Différences d'effets médicamenteux liées au sexe</b>	<b>22</b>
5.1.	Différences d'effet des médicaments cardiovasculaires liées au sexe	22
5.1.1.	Digoxine	22
5.1.2.	Inhibiteurs de l'ECA	22
5.1.3.	Bêtabloquants	22
5.1.4.	Antiarythmiques	23
5.1.5.	Anticalciques	23
5.1.6.	Acide acétylsalicylique	23
5.1.7.	Hypolipémiants	23



<b>5.2.</b>	<b>Différences d'effet des antidiabétiques liées au sexe</b>	<b>23</b>
<b>5.3.</b>	<b>Différences d'effet des antalgiques liées au sexe</b>	<b>24</b>
5.3.1.	Paracétamol	24
5.3.2.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	24
5.3.3.	Coxibes	25
5.3.4.	Anti-TNF- $\alpha$	25
5.3.5.	Glucocorticoïdes	25
5.3.6.	Opioïdes	25
<b>5.4.</b>	<b>Différences d'effet des antidépresseurs liées au sexe</b>	<b>26</b>
<b>5.5.</b>	<b>Différences d'effet des médicaments oncologiques liées au sexe</b>	<b>26</b>
<hr/>		
<b>6.</b>	<b>Prise en compte du sexe pour optimiser le conseil en officine</b>	<b>26</b>
<hr/>		
<b>7.</b>	<b>Littératures et liens</b>	<b>27</b>
<hr/>		
<b>8.</b>	<b>Références</b>	<b>28</b>
<hr/>		
<b>9.</b>	<b>Contrôle des connaissances</b>	<b>31</b>
<hr/>		

## Le genre en pharmacie

Ce cahier est un produit d'IFAK DATA SA. Il a été réalisé en collaboration avec le groupe de travail pharmActuel.

→ *Auteure*  
Sabine Liniger  
pharmacienne DF, Aarberg

→ *Correction*  
Pr dr med. Annette Kuhn,  
Médecin-cheffe adjointe  
Clinique de gynécologie  
Hôpital de l'Île, Berne

Ce cahier est conforme à l'état des connaissances en avril 2024. Les informations ont toutes été rigoureusement contrôlées mais sont publiées avec les réserves d'usage.

Pour faciliter la lisibilité du texte, nous avons privilégié soit le genre masculin, soit le genre féminin. Dans chaque cas, on entend les deux genres.



Partie intégrante du programme annuel de formation de pharmActuel au prix de CHF 350.- hors TVA. 6 parutions par an  
Accrédité pour la formation postgrade en pharmacie d'officine et pour le certificat de formation complémentaire FPH Anamnèse en soins primaires (rôle 1<sup>er</sup> expert pharmaceutique). Accrédité pour la formation continue en pharmacie hospitalière et pour le certificat de formation complémentaire FPH en pharmacie clinique

# 1 Introduction

## 1.1 Définition du genre en pharmacie

Dans le contexte de la pharmacie d'officine, la définition du « **genre** » fait référence aux différences entre les sexes et au rôle social du sexe dans le développement, la prescription, l'utilisation et l'efficacité des médicaments, ce qui inclut les facteurs biologiques ainsi que les aspects culturels, sociaux et économiques qui ont une influence sur les soins de santé (voir tableau 1 et figure 1).

La notion de « **genre** » va au-delà des simples différences biologiques entre les sexes, alors que le « **sexe** » se réfère aux différences biologiques et physiologiques entre les individus masculins et féminins [1].

**Il est à noter que dans le contexte des différences liées au sexe, il n'est pas rare que les appellations « sexe » et « genre » soient utilisées à tort comme des synonymes.**

Le **sexe biologique (sexe)** est défini par les caractéristiques biologiques de la reproduction, telles que la répartition des chromosomes sexuels (XX vs XY), les hormones sexuelles et les caractéristiques sexuelles. Il est soumis à une binarité prédominante avec deux types de gamètes et des variantes.

Le sexe biologique d'une personne n'est pas toujours clairement identifiable extérieurement et peut présenter différentes expressions d'intersexualité de la région génitale.

Le **sexe social (genre)** désigne en revanche l'identité sexuelle et le rôle de genre défini par la société. Le genre social se réfère aux différences sociales, culturelles et psychologiques construites entre les sexes. Il définit ce qui est considéré comme « femme typique » ou « homme typique » dans la société, en particulier dans le monde occidental, en termes d'apparence, de comportement et d'interactions sociales. D'autres sociétés, p.ex. en Extrême-Orient, ne font pas la même place à de telles classifications binaires strictes.

Dans la plupart des cas, le sexe biologique est en accord avec le sexe social [2].

Le genre social et les comportements culturellement et socialement déterminés qui en découlent jouent un rôle dans de nombreuses maladies, p.ex. en raison de différences d'exposition aux agents pathogènes,

Masculin, transgenre, féminin

Source: Olga Tsikarishvili/stock.adobe.com

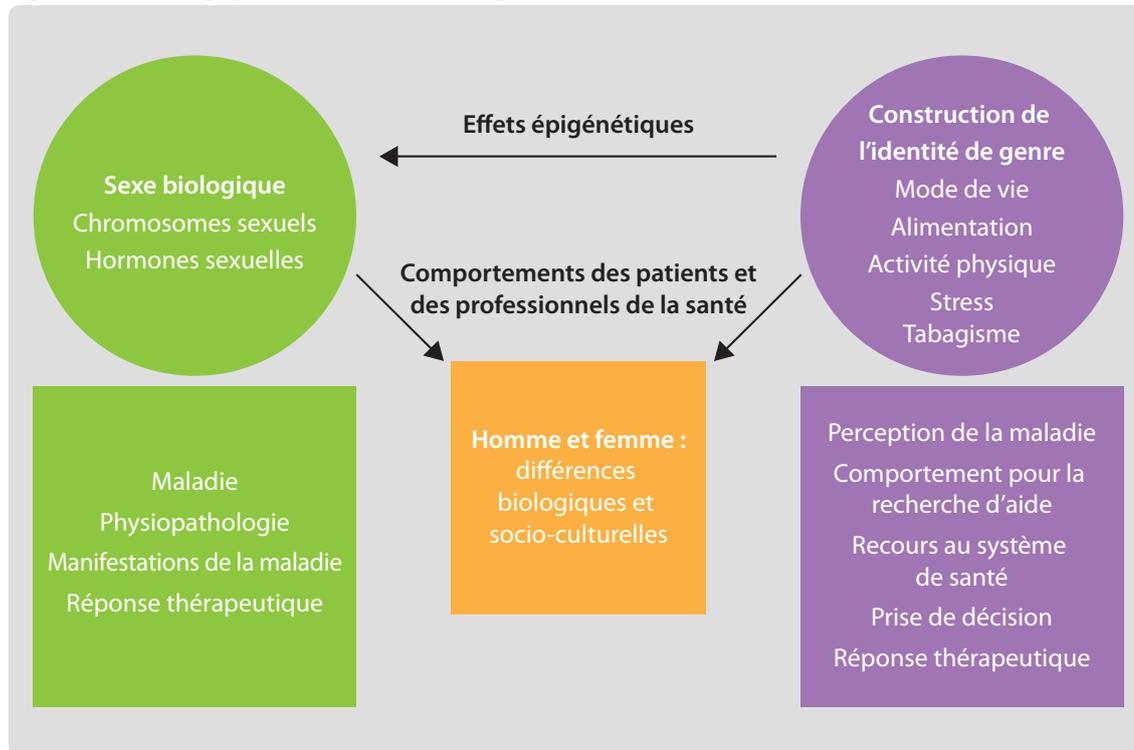


**Tableau 1 : Facteurs biologiques et sociaux liés au sexe ayant une influence sur les aspects médicaux** (d'après [5])

	Facteurs biologiques (sexe)	Facteurs socio-culturels (genre)
<b>Facteurs définissant le sexe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Chromosome X: env. 1500 gènes, influençant entre autres les fonctions cardiaques, cérébrales et immunitaires</li> <li>→ Chromosome Y: &lt; 100 gènes; entre autres des gènes impliqués dans la reproduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Rôles des sexes</li> <li>→ Relations entre les sexes</li> <li>→ Identité de genre</li> <li>→ Attributs socio-culturels de genre (attribués par les autres ou pas soi-même)</li> </ul>
<b>Autres facteurs influençant le sexe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Modifications épigénétiques</li> <li>→ Gènes autosomiques</li> <li>→ Hormones sexuelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Mode de vie (alimentation, activité physique)</li> <li>→ Environnement (substances toxiques)</li> <li>→ Environnement social</li> </ul>
<b>Influences mutuelles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Les facteurs biologiques entraînent des comportements spécifiques typiquement liés au sexe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Certains comportements entraînent des modifications épigénétiques pouvant affecter le sexe biologique.</li> </ul>

6 Fig. 1 : Sexe biologique vs constructions de genre dans le contexte médical

Source: Sabine Liniger



des choix professionnels et des activités de loisirs, ainsi que dans l'accès aux soins médicaux, l'adhésion thérapeutique et la manière dont les problèmes de santé sont perçus [3].

Le **troisième sexe** (« **divers** ») désigne les personnes qui ne veulent ou ne peuvent pas être classées dans le système sexuel binaire « masculin » ou « féminin ». Le troisième sexe est ancré dans la loi de certains pays (p.ex. en Allemagne) et couvre une grande diversité de variantes possibles [2].

L'**identité sexuelle** (« Qui suis-je ? ») et l'**orientation sexuelle** (« Qui est-ce que je désire ? ») sont déjà déterminées dans le cerveau avant la naissance par des facteurs intra-utérins, probablement vers la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. À cet égard, le cerveau est considéré comme le principal organe sexuel [4].

L'appellation **LGBTQ** est une abréviation reprise de l'anglais pour *Lesbian, Gay, Bisexual, Queer and Transgender* (lesbiennes, gays, bisexuels, queer et transgenres).

L signifie ici *Lesbian*=personnes à orientation lesbienne, G pour *Gay*=personnes à orientation homosexuelle, B pour les personnes à orientation bisexuelle. Ces abréviations représentent donc l'orientation sexuelle d'une personne, c'est-à-dire vers qui s'oriente son désir sexuel.

« La prise en compte des aspects liés au genre prend toute son importance pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. »

Q est l'abréviation de *Queer*, un terme générique pour les orientations sexuelles qui ne sont pas hétérosexuelles et les identités de genre qui ne sont pas binaires ou cis-genres. Queer n'est pas ici une définition unique, mais une appellation dont l'utilisation est soumise à différentes interprétations.

T signifie transgenre (latin: trans=au-delà, à travers) ou transidentité et désigne les personnes dont l'identité de genre ne correspond pas au sexe qui leur a été attribué à la naissance. Ce terme englobe les personnes trans binaires (femmes trans, hommes trans) ainsi que les personnes trans non binaires qui définissent leur identité de genre de diverses manières.

Les personnes non « trans » sont désignées comme cisgenres (cis: en deçà: femme ou homme cisgenre).

La prise en compte des **aspects liés au genre** dans le domaine pharmaceutique prend toute son importance pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments pour l'ensemble des patients. De plus, la prise en compte des différences entre les sexes est essentielle pour des approches thérapeutiques personnalisées et une meilleure adaptation des médicaments aux besoins spécifiques aux femmes et aux hommes.

## 1.2 Études cliniques

Jusqu'à présent, les femmes, resp. femelles, étaient sous-représentées dans de nombreuses études humaines, resp. animales, pour s'affranchir de la complexité potentielle liée aux spécificités hormonales féminines. L'hypothèse généralement admise était que les femmes présentent une plus grande variabilité liée aux changements survenant au cours du cycle, ce qui compliquerait encore les analyses. Il s'y ajoute, en tant que facteur éthique et médical, le risque d'effets indésirables des médicaments tels que la tératogénicité ou la toxicité, raison pour laquelle les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes ou allaitantes étaient en général exclues des études. Dans certains pays, la conduite d'études sur les médicaments chez la femme enceinte n'est autorisée qu'en lien avec une affection elle-même en lien avec la grossesse, p.ex. la pré-éclampsie, les anomalies de la synthèse des acides biliaires (SAB) ou la thrombopénie gestationnelle.

Le manque de données dû à l'absence d'études chez la femme est désigné par l'expression « **gender health data gap** » (fosés des genres dans les données de santé, voir encadré 1) [6].

Parmi le nombre limité de demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments comportant une analyse



de genre, on constate des différences de plus de 40% entre les femmes et les hommes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques. Toutefois, à ce jour, peu de médicaments font l'objet de recommandations d'utilisation appropriées à cet égard [7].

Par principe, il faudrait inclure un nombre beaucoup plus important de sujets féminins pour réaliser des études perti-

nentes. En outre, les résultats des études devraient être analysés et évalués en fonction du sexe [8]. Une prise en compte accrue des femmes dans les études prend toute son importance pour adapter les options thérapeutiques [9].

Les facteurs suivants, spécifiques au sexe, doivent entre autres être pris en compte dans les études cliniques (voir chapitre 3):

- Hormones: les différences hormonales entre les femmes et les hommes peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments.
- Effets indésirables: les femmes et les hommes peuvent présenter des effets indésirables différents. Certains médicaments peuvent être mieux ou moins bien tolérés par l'un ou l'autre sexe.
- Posologie: la posologie optimale peut varier d'un sexe à l'autre. En raison de différences en termes de composition corporelle et de métabolisme, l'effet d'un médicament peut être différent chez la femme.

#### Encadré 1 : Place des femmes dans les études cliniques

Par le passé, on considérait que la santé des femmes relève de la « médecine du bikini », le milieu médical se concentrant spécifiquement sur les problèmes liés aux seins et aux organes génitaux, c'est-à-dire les caractéristiques les différenciant des hommes et couvertes par un bikini, plutôt que de considérer l'organisme dans son ensemble. Afin de garantir la sécurité des femmes et de leur descendance, les femmes en âge de procréer ont été exclues des essais cliniques, faisant de la physiologie masculine la référence de l'espèce dans la recherche médicale et le développement de médicaments. En 1993, le *Revitalization Act* des National Institutes of Health (NIH) américains a imposé l'inclusion des femmes et des minorités dans les essais cliniques financés par les NIH, mais de nombreux chercheurs ont passé outre ou n'ont pas saisi l'occasion d'analyser les résultats en fonction du sexe. De même, les cellules et les modèles animaux utilisés dans le développement préclinique de médicaments étaient principalement masculins [6].

## 8 2 Fondements biologiques

Les différences biologiques entre les sexes se réfèrent aux différences entre les femmes et les hommes en termes de chromosomes sexuels (c.-à-d. XY ou XX), d'organes reproducteurs (p.ex. la présence d'ovaires ou de testicules) et de taux d'hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, androgènes). Ces dernières influencent la composition corporelle, notamment la répartition des graisses, l'équilibre hydrique et la musculature.

### 2.1 Différences anatomiques et physiologiques spécifiques au sexe

Les différences sexuelles concernant l'anatomie et la physiologie se réfèrent aux différences biologiques entre femmes et hommes en termes de structure et de fonction tissulaires, d'organes et de processus physiologiques. Ces différences peuvent être dues à des facteurs génétiques, hormonaux et évolutifs [2]. En raison de la large distribution des récepteurs des hormones stéroïdiennes sexuelles dans différents types de cellules et de la différence d'expression des gènes chromosomiques liés à l'X et autosomiques, le sexe est une variable biologique pouvant influencer le **fonctionnement de l'ensemble des systèmes physiologiques** (voir encadré 2) [11].

#### Encadré 2 : gène SRY du chromosome Y

Le gène SRY (*Sex determining region of Y gene*), situé sur le chromosome Y, est probablement celui qui a l'effet le plus marqué en termes de différences entre hommes et femmes. Chez les hommes, il contrôle le développement des testicules et donc la sécrétion de testostérone, qui entraîne une masculinisation durable de l'appareil reproducteur. Mais la testostérone stimule également le développement de connexions neuronales cérébrales influençant le comportement masculin [2].

Les différences entre les sexes sont binaires chez la plupart des personnes. Il y a toutefois des exceptions, comme les personnes transgenres qui suivent une thérapie hormonale ou les personnes atteintes de syndromes

### Caryotype humain. La 23<sup>e</sup> paire de chromosomes détermine le sexe biologique.

Source: A Step/stock.adobe.com

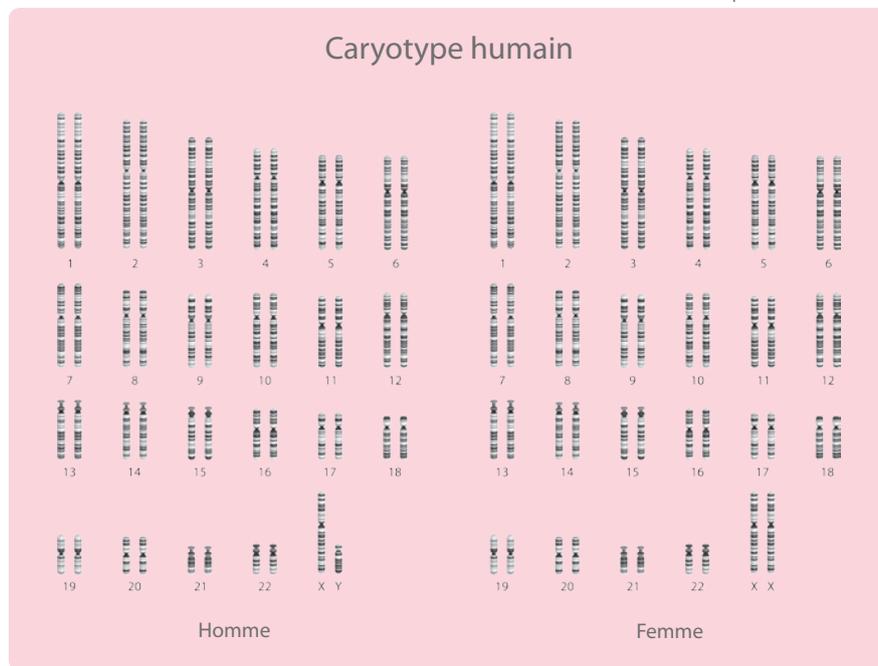


Tableau 2 : Différences anatomiques entre hommes et femmes (d'après [10])

Paramètres	Référence chez l'homme adulte	Référence chez la femme adulte	Femme enceinte
Poids corporel [kg]	78	68	72,5
Taille [cm]	176	162	162
Surface corporelle [cm <sup>2</sup> ]	18 000	16 000	16 500
Eau corporelle totale [L]	42,0	29,0	33,0
Eau extracellulaire [L]	18,2	11,6	15,0
Eau intracellulaire [L]	23,8	17,4	18,8

génétiques (p.ex. les syndromes de Klinefelter et de Turner) et les personnes atteintes de troubles du développement sexuel (DSD, *Dysfunction of Sexual Determination*).

Les différences entre femmes et hommes sont en particulier manifestes au niveau des organes reproducteurs, de la régulation hormonale, de la composition corporelle et du développement musculaire, de la répartition des graisses, du système cardiovasculaire et du système immunitaire (voir tableau 2).

Les différences physiologiques et anatomiques entre les deux sexes influencent également l'activité médicamenteuse, avec **des différences en termes de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de pharmacotoxicité** [8].

#### 2.1.1 Organes reproducteurs

Le sexe s'exprime extérieurement par des organes ou des caractères sexuels. On distingue les caractères sexuels primaires, secondaires et tertiaires. Les **caractères sexuels primaires** sont les organes nécessaires à la reproduction chez l'homme – pénis, testicules, épидидyme et voies séminales – et chez la femme – ovaires, trompes de Fallope, utérus, vulve et vagin. Les caractères primaires sont déjà formés à la naissance. Les **caractères sexuels secondaires** (p.ex. la pilosité faciale ainsi que la voix grave chez l'homme et le développement des seins ainsi que la répartition de la graisse corporelle chez la femme) se forment à la puberté