Différences sexuelles en pharmacologie (périnatale)

Barbara Lardi

Tous les jours, nous sommes confrontés dans notre officine aux différences des genres: pourquoi par exemple les jeunes hommes demandent-ils si rarement conseil en pharmacie ou ne se sentent-ils pas pris au sérieux par la pharmacienne? Les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui existent entre l'homme et la femme sont aussi des défis que nous devons prendre en compte. Et si une cliente est enceinte, on pourrait même, du fait des multiples changements physiologiques et pharmacocinétiques qu'elle subit, parler… d'un troisième sexe.

A l'occasion de son 5e anniversaire, l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (ASPP) a choisi d'aborder le sujet des spécificités sexuelles. La conférence annuelle 2012 a commencé par l'allocution de bienvenue prononcée par Dominique Jordan, président de pharmaSuisse, et s'est poursuivie par une série d'exposés sur des aspects médicaux et pharmaceutiques. Nous vous en présentons une sélection.

Les origines de la pharmacologie périnatale

Frank Hytten fait partie des pionniers qui, dès les années 50, se sont penchés sur les différences sexuelles spécifiques et sur les changements physiologiques qui ont lieu durant la grossesse. Tous les systèmes homéostatiques du corps sont alors contrôlés par le fœtus qui les modifie à son avantage. Une partie de ces modifications peuvent provoquer des troubles chez la mère.

1. La respiration

Les hormones placentaires se chargent d'assurer au fœtus un apport suffisant en oxygène tout en baissant la pression partielle du CO_2 dans le sang maternel pour permettre d'évacuer plus facilement le CO_2 fœtal. Ceci est rendu possible grâce à une hyperventilation. Mais pour maintenir le pH sanguin constant, la concentration du HCO_3 doit être diminuée. La concentration de sodium baisse alors et l'osmolalité avec, ce qui implique un nouveau réglage de la valeur seuil des osmorécepteurs centraux. Cette hyperventilation, liée à une baisse de la pression partielle du CO_2, provoque souvent chez la mère un sentiment de détresse respiratoire.

2. Les (micro-)nutriments

Les modifications touchant l'absorption des nutriments sont complexes et on ne sait pas grand-chose de leurs contrôles homéostatiques éventuels. Il semble cependant que, même en cas de concentrations extrêmement basses, le placenta soit plus efficace que la mère elle-même pour extraire les nutriments du sang maternel et les acheminer vers le fœtus.

3. La concentration d'hémoglobine

Le volume plasmique et les globules rouges sont contrôlés séparément. Les globules rouges augmentent de 20% environ pour assurer l'approvisionnement en oxygène du fœtus alors que le volume plasmique augmente de 50% pour pouvoir garantir une augmentation du flux sanguin dans les reins ou la peau. Ce déséquilibre entraîne une baisse de la concentration d'hémoglobine, souvent faussement interprétée comme anémie.

4. Les œdèmes

Vers la fin de la grossesse, 7,5 à 11 litres d'eau en moyenne s'accumulent dans l'organisme, dont environ 6 litres pour le fœtus, le liquide amniotique, le volume sanguin supplémentaire, etc. La quantité restante est présente sous forme d'œdèmes. Cette eau stockée sert au relâchement des tissus conjonctifs, nécessaire à l'accouchement. Ces effets ne sont cependant pas spécifiques aux voies génitales et aux articulations pelviennes. Ils entraînent aussi quelques effets secondaires désagréables, comme p.ex. des doigts gonflés, des lentilles de contact qui ne conviennent plus, des besoins fréquents d'uriner la nuit. Cette rétention d'eau dans les tissus conjonctifs n'étant pas influencée par les reins, l'utilisation de diurétiques s'avère donc inefficace, voire même dangereuse.

Ce ne sont que quelques exemples parmi les multiples modifications physiologiques subies durant la grossesse. Après l'accouchement, ces changements persistent encore chez la femme, bien qu'ils ne lui soient plus d'aucune utilité. Si quelques paramètres reviennent rapidement à la normale, cela peut être plus long pour d'autres, voire irréversible (p.ex. une concentration élevée de prolactine sérique).

Conférence du Prof. em. Frank E. Hytten

Influence des drogues et des produits chimiques environnementaux sur la différenciation sexuelle du cerveau

Les différences spécifiques sexuelles ne dépendent pas seulement des chromosomes, elles sont également programmées dans l'utérus. Par exemple, ce sont les hormones sexuelles qui gèrent le développement du cerveau. Chez le rat et de nombreux mammifères, le développement du phénotype masculin repose sur les interactions des signaux transmis par les œstrogènes (en concentrations élevées) et les androgènes. Du reste, l'œstradiol est formé dans le cerveau à partir de testostérone. Pour le développement du phénotype du cerveau féminin, de faibles concentrations d'œstradiol sont nécessaires. L'exposition in utero à des drogues ou des produits chimiques environnementaux ayant une activité hormonale a déclenché sur modèle animal des troubles de la différenciation sexuelle du cerveau et du comportement spécifique au sexe (voir Tabl. 1). Cela est dû à leur action sur les récepteurs hormonaux ou à des modifications de la synthèse hormonale.

Il est difficile de faire une telle analyse chez l'être humain, d'une part parce que le comportement sexuel est influencé par de nombreux facteurs non-hormonaux, et d'autre part parce que l'exposition aux produits chimiques durant la

grossesse est généralement inconnue. Mais chez lui aussi les hormones sexuelles sont importantes pour le développement des structures cérébrales impliquées dans les processus cognitifs. Durant l'ontogenèse, de nombreuses structures cérébrales expriment des récepteurs de l'œstrogène. Mais la situation est encore plus complexe car en réalité nous ne sommes pas soumis à des substances chimiques isolées mais à une multitude de substances. De nouveaux résultats expérimentaux montrent ainsi que les mélanges de substances agissent différemment sur le développement.

Conférence du Prof. Dr em. Walter Lichtensteiger

Différences sexuelles chez le nouveau-né

On remarque des différences sexuelles spécifiques dès la naissance. Ces différences sont encore plus marquées chez les prématurés. Chaque année, 350 nouveau-nés meurent en Suisse, en général des suites d'une naissance prématurée et de l'immaturité des organes. Plus de la moitié (56%) sont des garçons. En outre, ils souffrent plus souvent de complications (infections, hémorragies cérébrales) et restent plus longtemps en soins intensifs que les filles. Lors de naissances prématurées extrêmes (avant la 28e semaine de grossesse), les garçons sont particulièrement désavantagés. Les survivants se développent moins bien sur le plan neuromoteur et souffrent plus souvent de parésie cérébrale. Jusqu'à l'âge scolaire, le quotient intellectuel de la plupart de ces garçons peine à atteindre celui des filles.

Le taux de mortalité et de morbidité des garçons est plus élevé que celui des filles. Mais on observe un plus grand nombre de naissances de garçons que de filles. En 2011, 106 garçons sont nés en Suisse, pour 100 filles. Cependant, avant l'âge de l'entrée à l'école, le nombre de filles aura dépassé celui des garçons.

Conférence du Prof. Dr méd. Hans Ulrich Bucher

Troubles du périnée spécifiques au sexe

Les différences spécifiques liées au sexe n'apparaissent pas uniquement durant la grossesse ou chez le nouveau-né et l'enfant, mais jouent aussi un rôle à l'âge adulte dans toutes sortes de maladies. Par exemple, les troubles périnéaux touchent aussi bien les hommes que les femmes mais concernent ces dernières plus tôt dans leur existence et se présentent sous des formes plus variées (voir Tabl. 2). Les grossesses, accouchements, changements hormonaux ainsi que l'âge jouent un rôle important dans l'apparition de ces troubles.

La prévalence de ces troubles est élevée; on compte pas moins de 500 000 personnes souffrant d'incontinence urinaire en Suisse et la tendance est à la hausse. Souvent, plusieurs problèmes surgissent simultanément et il faut associer les traitements au cas par cas. Un changement de style de vie, un training pour la prise des boissons et les mictions et/ou une physiothérapie peuvent souvent améliorer la situation. Mais de tels traitements nécessitent beaucoup de patience.

Valeurs-cible du training pour la prise de boissons et les mictions:

→ 1500–2000 ml par 24 h, boire plus le matin que l'après-midi;
→ Se rendre au maximum 8 fois aux toilettes par 24 h, et au maximum 1 fois pendant la nuit;
→ Quantité minimale d'urine par miction: 3 dl.

Les anticholinergiques jouent le rôle le plus important dans le traitement médicamenteux de la vessie hyperactive. Dans près de la moitié des cas cependant, le traitement doit être interrompu à cause d'effets indésirables (constipation, bouche sèche, nausées, désorientation, troubles de la vision). La phytothérapie propose d'intéressantes alternatives (Bryophyllum pinnatum, palmier nain, verge d'or) en raison d'effets indésirables moindres. Toutefois, ces phyto-traitements ne sont pas – encore – fondés sur des preuves. En l'absence de résultat, des injections de Botox® ou encore une opération peuvent être envisagées.

Des stratégies thérapeutiques individuelles s'appliquent en cas d'incontinence à l'effort, d'incontinence mixte ou de prolapsus. Actuellement, on pose avec de bons résultats de plus en plus de pessaires.

Conférence du PD Dr méd. Verena Geissbühler

Les genres face aux autorités de régulation

Depuis un certain temps déjà, les autorités se penchent aussi sur les différences liées au genre sexuel. Ainsi, en 1977, les femmes en âge de procréer ont été exclues des phases I/II des études aux USA pour des raisons de sécurité. Les femmes étaient donc en général sous-représentées, surtout dans les phases précoces de développement des médicaments. En

Tab. 1: Substances chimiques qui interagissent chez le rat sur la différenciation sexuelle du cerveau

Classe de substances	Exemples	Comportement masculin	Comportement féminin
Drogues	Nicotine, éthanol, morphine	↓	
Polluants organiques persistants	Dioxine (TCDD)	↓	
	PCBs	↓	↓
Produits ignifuges	Polybromodiphényléthers (BDE 99)	↓	↓
Monomères du plastique	Bisphénol A	↓	↓ ↑
Plastifiants	Phtalates (DEHP, BBP, DINP)	↓	
Pesticides	Vinclozoline	↓	
Produits Life Style	Filtres à UV (4 MBC, 3 BC)		↓

Tab. 2: Classement sommaire des troubles du périnée

Classement	Symptômes	Cause
Vessie hyperactive	Pollakiurie, besoin impératif d'uriner, nycturie; avec ou sans incontinence	Hyperactivité du m. detrusor vesicae dans la phase de remplissage
Incontinence d'effort	Pertes involontaires d'urine lors d'activités physiques	Insuffisance sphinctérienne urétrale
Descente/Prolapsus	Sensation de présence d'un corps étranger, évtl. miction difficile, constipation	Faiblesses du plancher pelvien
Incontinence fécale		Insuffisance du m. sphincter ani externus/internus

1993 on observe un changement de paradigme: la FDA reconnaît que les femmes, en raison des multiples différences spécifiques liées à leur sexe, notamment dans la composition corporelle (voir tabl. 3), la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, doivent être inclues dans les études. Des lignes directrices ont alors été publiées, révoquant les consignes de 1977. L'illustration 1 montre un exemple intéressant de traitement médicamenteux auquel les hommes et les femmes répondent différemment.

Plusieurs études montrent que les femmes sont maintenant généralement bien représentées dans les études cliniques, sauf dans les phases précoces du développement de médicaments (phases I/II) et dans quelques domaines d'indications (p.ex. dans les études cardiovasculaires).

Actuellement, la proportion de femmes et d'hommes doit correspondre au moins au rapport des personnes atteintes par la maladie, et ce dans toutes les phases du développement des médicaments. Les sous-groupes correspondants doivent être définis dans les rapports d'études et il faut veiller à ce que les sous-groupes spécifiques à chaque genre soient de taille suffisante pour permettre de saisir les différences éventuelles liées au sexe. Ces dernières doivent être analysées dans des études pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques prévues à cet effet. Il faut également fixer dans le rapport d'étude comment garantir la sécurité des femmes en âge de procréer (méthode de contraception, consentement éclairé, etc.).

Les données sur les traitements médicamenteux durant la grossesse ou l'allaitement ne sont en général recueillies que dans des études post-marketing et dans le cadre de la surveillance post-marketing. Il est donc absolument nécessaire d'agir.

Conférence du Dr Margaretha Bindschedler

Tab. 3: Différence de composition corporelle

Paramètres	Différences physiologiques
Volume plasmatique	E > H > F
IMC	H > F
Débit sanguin dans les organes	E > H > F
Eau corporelle totale	H > E > F
Protéines plasmatiques	H = F > E*
Tissu adipeux	E > F > H
Éjection cardiaque	H > E > F

F = Femmes, H = Hommes, E = Femmes enceintes
* exception: durant la grossesse, la globuline liant la thyroxine est augmentée de 50%.

Un point est revenu systématiquement lors des discussions de cette journée: un grand nombre de données existe, réparties dans différents lieux (banques de données des hôpitaux, STIS, Swissmedic en Suisse; banques de données internationales) mais la coordination manque, ainsi que la préparation de ces données pour en faire des instruments applicables en pratique. La SAPP s'emploie, grâce à un travail interdisciplinaire, à rassembler tout ce matériel et à le mettre à la disposition des professionnels en cabinet, en clinique ou en officine, afin que les traitements de la femme enceinte et de son enfant à naître soient toujours plus sûrs.

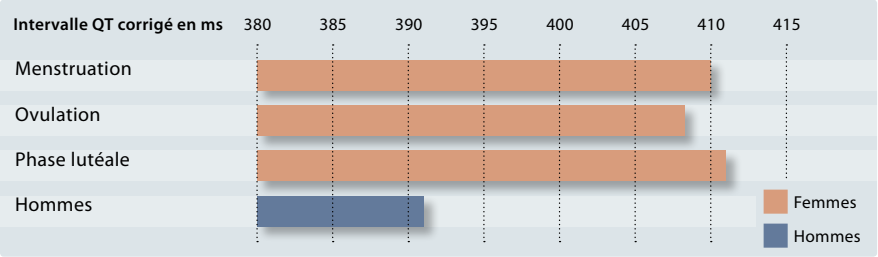
Depuis sa fondation il y a 5 ans, les efforts poursuivis dans cette direction sont reflétés par la rédaction d'une quarantaine de monographies.

Le congrès s'est terminé par la nomination du premier membre d'honneur de l'association, le PD Dr méd. Béatrice Krauer, de Bâle.

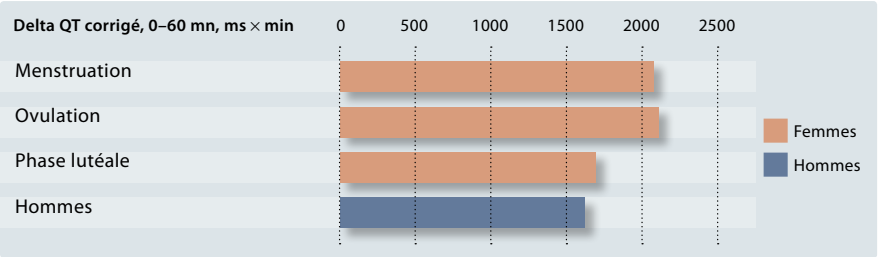
Vous pourrez trouver d'autres informations sur le congrès sur le site internet de l'ASPP (www.sappinfo.ch). ▮

Adresse de correspondance
Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11, 8610 Uster
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

Intervalle QT corrigé chez les femmes et les hommes



Modification de l'intervalle QT corrigé une heure après une perfusion d'ibutilide



Ill. 1: Au cours d'une petite étude de cohorte, des personnes saines ont reçu des injections d'ibutilide (un anti-arythmique) durant 10 minutes. Les modifications de l'intervalle QT corrigé de l'ECG ont ensuite été comparées entre les hommes et les femmes. On voit que la prolongation de l'intervalle QT corrigé est plus grande chez les femmes durant la menstruation et l'ovulation, alors qu'elle est comparable pendant la phase lutéale. Cette analyse met en lumière le fait qu'il n'y a pas seulement des différences entre les hommes et les femmes mais que les femmes peuvent également réagir différemment aux médicaments selon la phase de leur cycle. La réponse plus forte des femmes à l'ibutilide se recoupe avec l'incidence plus élevée des torsades de pointes chez les femmes.

Données de Rodriguez et al., JAMA, 2001.

Formation continue

L'ASPP vous signale les cours de formation continue suivants:

→ Le 21.03.2013, à Zurich: workshop sur l'épilepsie et les antiépileptiques durant la grossesse et l'allaitement;

→ Le 14.11.2013, à Zurich: 6e congrès annuel de l'ASPP, ayant pour thème les maladies gastro-entérologiques et leur traitement durant la grossesse et l'allaitement.