

Influence de facteurs biologiques et socioculturels

Différences entre les sexes dans le COVID-19

Bianca Gysi^a, Susan Bengs^b, Cathérine Gebhard^c, Caroline E. Gebhard^d

^a Doktorandin Intensivstation, Department Akutmedizin, Universitätsspital Basel; ^b Stellvertretende Forschungsgruppenleiterin Gender Medizin, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Zürich; ^c Forschungsgruppenleiterin Gender Medizin, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Zürich, Leitende Ärztin, Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern; ^d Oberärztin Intensivstation, Forschungsgruppe Klinische Intensivmedizin, Intensivstation, Department Akutmedizin, Universitätsspital Basel

Introduction

La pandémie de COVID-19 a mis à rude épreuve le système de santé, la science et, enfin, la vie quotidienne des gens. Aujourd'hui, plus de 528 millions d'infections et 6 millions de décès sont connus dans le monde, dont 3 668 051 infections et 13 325 décès en Suisse [1, 2]. On observe de nettes différences entre les sexes tant dans la maladie aiguë que dans les conséquences à long terme du COVID-19. Alors que le taux d'infection est parfois même plus élevé chez les femmes que chez les hommes, ces derniers présentent des évolutions plus sévères de la maladie et meurent plus souvent du COVID-19 [3]. En revanche, les conséquences à long terme de la maladie à coronavirus, appelées syndrome post-COVID-19, semblent toucher plus souvent les femmes [4–6]. Les causes de ces différences entre les sexes au niveau de l'évolution du COVID-19 ne sont pas encore totalement élucidées. Outre les approches explicatives biologiques, des facteurs socioculturels ont été de plus en plus discutés au cours de la pandémie pour expliquer les différences observées entre les sexes en ce qui concerne le COVID-19 aigu, mais aussi les conséquences tardives qui en résultent [7, 8]. Dans cet article de revue, nous résumons l'influence du sexe sur le COVID-19 en tenant compte de facteurs à la fois biologiques et socioculturels en tant qu'éléments d'explication possibles (voir encadré et fig. 1).

Influence des facteurs biologiques sur l'évolution du COVID-19

Protéines d'entrée virale

Le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule hôte via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA-2) et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS-2) [14]. L'ECA-2 est présente dans différents tissus du corps humain, mais surtout dans le système cardiovasculaire, le tractus gastro-intestinal, les reins et les poumons [15–17]. Par conséquent, une charge vi-

Encadré: Sexe biologique («sex») versus genre («gender»)

Le **sexe biologique (en anglais «sex»)** est déterminé par l'anatomie, la physiologie, les gènes et les hormones sexuelles et il distingue classiquement l'homme et la femme [9, 10].

Par opposition, le **genre (en anglais «gender»)** est une construction sociale complexe, qui comprend des normes, des rôles, des comportements et des identités considérés par la société comme typiquement féminins, masculins ou de genre divers. Ils dépendent souvent du contexte culturel et politique et peuvent s'adapter au fil du temps [9, 11].

Le sexe biologique et le genre sont des concepts multidimensionnels, qui interagissent étroitement, s'influencent mutuellement et peuvent donc influencer la santé d'une personne [12]. Cela comprend également la survenue, la prévalence, l'évolution et les conséquences de maladies [9, 13].

rale plus élevée a été détectée dans les organes où l'ECA-2 est présente en grande quantité, ce qui augmente à son tour le risque de défaillance organique [18–20]. L'ECA-2 est cependant aussi un composant essentiel du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), où elle transforme l'angiotensine II, un vasoconstricteur, en angiotensine vasodilatatrice (1–7), jouant ainsi un rôle de protection des organes [21–23]. Du fait de cette double fonction de l'ECA-2 – d'une part en tant que récepteur permettant l'entrée du virus, d'autre part en tant que médiateur vasoprotecteur –, il est difficile d'attribuer à l'ECA-2 un rôle clair dans le COVID-19. Toujours est-il que les hormones sexuelles masculines exercent un effet stimulant continu sur l'expression de l'ECA-2 [24–26]. En revanche, aucun effet évident des œstrogènes sur l'expression de l'ECA-2 n'a été démontré jusqu'à présent [27–29]. Cependant, une densité plus élevée de récepteurs membranaires de l'ECA-2 chez les femmes, et donc une meilleure protection des tissus via le SRAA après l'entrée du virus dans les cellules, est actuellement discutée comme une cause possible de l'évolution plus légère de la maladie chez les femmes [30–33].

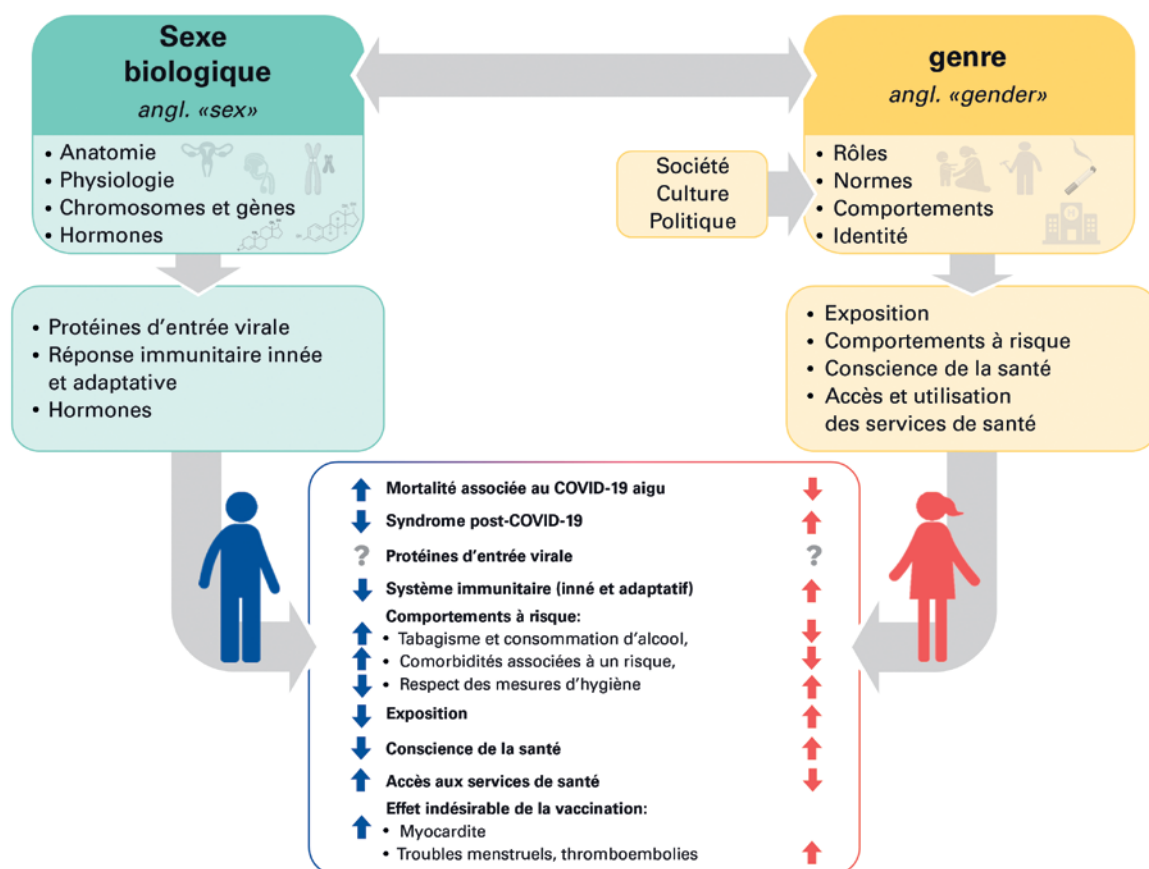


Figure 1: Influence du sexe sur le COVID-19 en tenant compte des facteurs à la fois biologiques et socioculturels.

La TMPRSS-2 est, quant à elle, surtout présente dans le tissu prostatique et y est régulée par la testostérone [34, 35]. La TMPRSS-2 est néanmoins également présente dans les cellules épithéliales de l'ensemble de l'appareil respiratoire, mais on ne sait pas encore si les individus de sexe masculin présentent une expression accrue de TMPRSS-2 dans le tissu pulmonaire [26, 36–38]. Le contrôle androgéno-dépendant de la TMPRSS-2 suggère un rôle possible de l'enzyme dans l'évolution plus sévère du COVID-19 chez les hommes. C'est pourquoi l'enzalutamide, un antagoniste des récepteurs des androgènes (RA), a initialement été considéré comme une possibilité de traitement du COVID-19 via la réduction de l'expression de la TMPRSS-2 et donc de l'entrée du virus dans les cellules [24, 39]. Cependant, l'enzalutamide n'a pas eu d'effet sur l'évolution de la maladie chez des patients hospitalisés dans une étude clinique, alors que des données controversées existent dans des modèles cellulaires et animaux [26, 40, 41]. Seules quelques études ont examiné l'influence des hormones sexuelles féminines sur la voie de signalisation de la TMPRSS-2. Dans un modèle in vitro, le 17- β -estradiol a entraîné une diminution de l'ARNm de la TMPRSS-2 et une réduction de la charge virale cellu-

laire du SARS-CoV-2, et il pourrait donc constituer une approche thérapeutique potentielle [42].

Système immunitaire

Les hormones sexuelles, en particulier la testostérone, l'œstradiol et la progestérone, régulent également l'activité du système immunitaire, les œstrogènes ayant généralement un effet immunostimulant et anti-inflammatoire, les androgènes plutôt un effet immunosuppresseur et pro-inflammatoire [43–47]. En conséquence, il existe de nettes différences entre les sexes dans la réponse immunitaire innée et acquise dans le cadre des maladies virales [47, 48]. Les hommes présentent un nombre accru de cellules tueuses naturelles et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, ce qui semble favoriser l'apparition de ce que l'on appelle la tempête cytokinique dans le cas du COVID-19 [47, 49]. Les femmes, quant à elles, présentent une activité plus élevée de différentes cellules immunitaires du système immunitaire inné et adaptatif [20, 47]. Le système immunitaire féminin semble également supérieur au système immunitaire masculin en ce qui concerne la production d'anticorps, car un nombre plus élevé de cellules B et des titres d'an-

ticorps plus élevés ont été mesurés chez les femmes dans le cadre d'infections virales [47]. Les femmes peuvent donc générer une réponse immunitaire plus efficace contre le SARS-CoV-2 que les hommes, comme l'a récemment montré une étude pionnière [49]. Avec l'âge, cet avantage immunologique semble toutefois diminuer chez les femmes [50–53], ce qui peut être partiellement contrecarré par une hormonothérapie substitutive post-ménopausique [45, 51].

Hormones sexuelles

En raison du système immunitaire masculin plutôt «faible», il a été supposé que la testostérone pourrait avoir un effet plutôt défavorable sur l'évolution du COVID-19 et pourrait expliquer la mortalité accrue chez les hommes. Au début de la pandémie, cette hypothèse a été étayée par des études qui ont montré un lien entre la perte de cheveux liée aux androgènes chez les hommes et la sévérité du COVID-19 [54]. En revanche, des évolutions plus légères de la maladie et un taux de maladie plus faible ont été observés chez les hommes qui prenaient des médicaments inhibant la testostérone, tels que les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase [55, 56], ou des traitements anti-androgéniques pour le cancer de la prostate [57]. Ainsi, dans une étude récemment publiée, le proxalutamide, un antagoniste des RA, a permis de réduire le taux d'hospitalisation chez les hommes atteints de COVID-19 [58]. La testostérone ne semble cependant pas avoir une influence uniquement négative sur l'évolution de la maladie, car les hommes plus jeunes ayant des taux de testostérone généralement plus élevés développent en majorité une forme légère de COVID-19. De même, aucune augmentation de la morbidité liée au COVID-19 n'a été constatée chez les hommes prenant des préparations à base de testostérone ou chez les femmes souffrant d'un excès d'androgènes dû à une maladie (par ex. syndrome des ovaires polykystiques) [59, 60]. En outre, plusieurs études ont montré que des taux de testostérone bas favorisaient également une évolution plus sévère de la maladie, ce qui a été attribué avant tout à une réaction immunitaire excessive [61–63].

Il existe également des données contradictoires en ce qui concerne les hormones sexuelles féminines. D'une part, un risque plus faible de maladie et une évolution plus légère de la maladie ont été décrits chez les femmes pré-ménopausées et chez les femmes présentant des taux élevés de 17- β -œstradiol [64, 65]; d'autre part, un tel risque plus faible de maladie a également été constaté chez les femmes prenant des traitements inhibant les œstrogènes (par ex. modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes [SERM] en cas de cancer

du sein) [66]. Il existe également des controverses concernant l'impact des hormonothérapies substitutives post-ménopausiques sur le taux d'infection et la sévérité du COVID-19 [64, 67]. Un effet tout à fait positif a été décrit pour l'hormone sexuelle féminine progestérone, qui est par ex. fortement augmentée pendant la grossesse [68]. En effet, l'application de progestérone sous-cutanée était associée à une amélioration clinique chez les hommes atteints d'une forme sévère de COVID-19 [69]. De façon concordante, les femmes enceintes présentaient les évolutions les plus sévères de la maladie juste après l'accouchement, ce qui s'explique le plus probablement par la chute rapide du taux de progestérone après l'accouchement [70].

Vaccination

La réponse immunitaire plus prononcée chez les femmes se reflète également dans l'incidence plus élevée des maladies auto-immunes et des effets indésirables des vaccins chez les femmes. Ces derniers sont principalement dus à une réponse plus forte du système immunitaire féminin en termes d'anticorps [47, 71–73]. Ainsi, des données relatives à la vaccination contre la grippe montrent que la dose de vaccin efficace est plus faible chez les femmes que chez les hommes. Ce dernier point pourrait expliquer les effets indésirables plus importants de la vaccination chez les femmes et leur plus grand scepticisme vis-à-vis de la vaccination [12, 47, 73]. Les effets indésirables des vaccins contre le SARS-CoV-2 touchent également les hommes et les femmes de manière différente: alors que les jeunes femmes sont plus souvent touchées par des thrombopénies thrombotiques ou des modifications du cycle menstruel, le risque de développer une myocardite à la suite des vaccins contre le SARS-CoV-2 est plus élevé chez les jeunes hommes que chez les femmes du même âge [74–78]. Ainsi, chez les 12–39 ans, pour 1 million de doses de vaccin à ARNm administrées, une myocardite survient dans 16,9 cas chez les hommes et dans 3,2 cas chez les femmes [79]. D'après les résultats des études les plus récentes, l'incidence de la myocardite après la vaccination contre le COVID-19 serait d'environ 20–30 cas pour 1 million de doses administrées, les chiffres variant selon le vaccin et le nombre de doses [80]. Il convient toutefois de noter que cet effet indésirable grave du vaccin est extrêmement rare et que le risque de développer une myocardite dans le cadre d'une infection par le SARS-CoV-2 est nettement plus élevé qu'après la vaccination [74, 76, 81, 82]. Malheureusement, malgré ces différences évidentes entre les sexes, des analyses spécifiques au sexe ne sont disponibles que dans environ 18% des études

cliniques randomisées sur les traitements et les vaccins contre le SARS-CoV-2 [83].

Facteurs socioculturels («gender»)

Les rôles et les normes liés au genre véhiculés par la société peuvent influencer le risque d'infection par le SARS-CoV-2 en entraînant une exposition différente aux risques sanitaires. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes d'exercer des professions importantes pour le système, comme la vente de produits alimentaires ou les soins. Ainsi, les femmes représentent environ 70% de la main-d'œuvre dans le secteur de la santé et des services sociaux et assument la majorité des services de soins (rémunérés et non rémunérés), souvent avec le risque d'une exposition accrue au virus, et sont donc exposées à un risque d'infection plus élevé [10, 84, 85]. Toutefois, les normes sociales et culturelles jouent également un rôle à cet égard. Dans les pays où l'indice d'inégalité est élevé, les femmes ont souvent moins accès à l'éducation/la vie professionnelle et au système de santé, ce qui entraîne d'une part un risque d'exposition potentiellement plus élevé pour les hommes, et d'autre part ne permet pas de recenser valablement les taux d'infection et d'hospitalisation ou encore les réactions à la vaccination, au détriment de la population féminine [9, 10].

Les normes de genre influencent également la conscience personnelle de la santé, les comportements à risque et la volonté de recourir à des services médicaux [86]. Globalement, les hommes ont plus souvent des comorbidités que les femmes, notamment des maladies cardiovasculaires et pulmonaires [12, 87], qui favorisent une évolution sévère du COVID-19 [88–90]. La prévalence accrue de ces maladies chez les hommes s'explique notamment par leurs comportements de santé plus risqués, comme le tabagisme et la consommation d'alcool [91, 92]. Par rapport aux femmes, les hommes respectent moins souvent les mesures d'hygiène, comme le lavage des mains et le port du masque,

tandis que les femmes considèrent le COVID-19 comme une menace plus importante et observent par conséquent des mesures de précaution plus strictes [93, 94]. Les femmes sont également plus touchées par les conséquences sociales et économiques secondaires de la pandémie, comme la précarité économique, l'augmentation des tâches ménagères et de la garde des enfants en raison des mesures de confinement, ainsi que l'augmentation de la violence domestique [20, 95–97]. En Suisse également, la responsabilité principale des tâches ménagères et de la garde des enfants incombe toujours aux femmes dans 70% des ménages avec enfants, et dans 72% des cas de violence domestique, la personne lésée est une femme [98].

Conséquences tardives du COVID-19 (syndrome post-COVID-19)

Contrairement à la morbidité et à la mortalité plus élevées chez les hommes en cas de COVID-19 aigu, les femmes semblent souffrir plus souvent des conséquences à long terme. Ainsi, les femmes signalent plus fréquemment des symptômes persistants, tels que la fatigue, la faiblesse et des changements psychiques comme la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil, pendant des semaines voire des mois après le COVID-19 [4–6, 99–102]. Les facteurs de risque biologiques de ce syndrome post-COVID sont le sexe féminin, l'âge avancé et l'évolution de la maladie initiale [4, 5, 99, 101]. Les données disponibles à ce jour montrent que des facteurs socioculturels et socioéconomiques jouent également un rôle dans ce contexte. Les femmes atteintes du syndrome post-COVID-19 font état d'un niveau élevé de stress mental, notamment en raison des conséquences de la pandémie mentionnées ci-dessus, telles que l'isolement, le stress dans l'environnement domestique et les revers financiers [4, 6, 101]. La perte de cheveux, un symptôme tardif souvent cité par les femmes après le COVID-19 [4], pourrait en outre être ressentie comme plus stigmatisante par les femmes et augmenter ainsi encore davantage le stress psychosocial [103]. Sur la base de ces connaissances, des approches multimodales, telles que le soutien psychosocial et les mesures de réduction du stress, pourraient jouer un rôle important dans la prévention et le traitement du syndrome post-COVID-19 [104].

Références

La bibliographie complète se trouve dans la version en ligne de l'article à l'adresse www.primary-hospital-care.ch.

PD Dr. med. Caroline E. Gebhard
Intensivstation,
Department Akutmedizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[evacaroline.gebhard\[at\]usb.ch](mailto:evacaroline.gebhard[at]usb.ch)

Take-home messages

- Les femmes et les hommes sont affectés différemment par la pandémie de COVID-19; alors que les hommes sont plus touchés par la maladie aiguë, il apparaît de plus en plus clairement que les femmes souffrent davantage des conséquences à long terme et des conséquences sociales du COVID-19.
- Les causes possibles englobent des facteurs biologiques et socioculturels. Les données relatives aux facteurs biologiques sont encore controversées, tandis que les facteurs socioculturels ne sont souvent pas pris en compte.
- Une meilleure intégration des données spécifiques au sexe dans la clinique et la recherche est un prérequis indispensable à la prévention, au diagnostic et au traitement ciblés, et donc à la maîtrise de la pandémie, de ses conséquences tardives, mais aussi d'autres affections.