

Des variations intersexuelles relatives aux traitements en psychiatrie

Ivan O Godfroid, MD¹

Objectif : L'auteur revoit la documentation abordant l'influence des facteurs sexuels sur l'efficacité des traitements les plus couramment utilisés en psychiatrie. Il propose d'optimiser l'efficacité et la tolérance des thérapies en tenant compte du sexe du patient.

Méthode : Une vue d'ensemble aborde successivement les traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et autres (psychochirurgie, électroconvulsivothérapie (ECT)). Des conclusions intermédiaires sont tirées pour chaque chapitre.

Résultats : Les publications sur le sujet sont rares et inégales. D'un point de vue pharmacologique, les différences intersexuelles sont marquées et touchent tant l'absorption, la distribution, le métabolisme, que l'excrétion des substances. Il en résulte des variations dans la biodisponibilité qui ont des répercussions sur l'efficacité et les effets secondaires ; celles-ci touchent les antidépresseurs, les neuroleptiques, le lithium, et aussi les hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques. Le cycle menstruel et la prise de contraceptifs oraux sont à l'origine d'interactions significatives. L'influence de l'effet sexospécifique sur l'efficacité des psychothérapies a été peu étudiée. Certaines différences semblent toutefois possibles, mais un effort de recherche important devra être consenti avant de pouvoir tirer des conclusions reproductibles. Certains types de traitement « physiques », tels la psychochirurgie et l'ECT, semblent peu influencés par le sexe du patient.

Conclusions : Il existe une influence certaine du sexe du patient sur l'efficacité du traitement qui lui est administré. Cette influence est toutefois souvent limitée, mais elle entre en ligne de compte dans l'optimisation de la réponse et de la tolérance à la thérapie. La recherche dans ce domaine de la psychiatrie devrait être encouragée.

(Rev can psychiatrie 1999 ; 44 : 362–367)

Mots clés : facteurs sexuels, efficacité thérapeutique, tolérance au traitement

La psychiatrie pourrait se concevoir différemment en fonction du sexe des patients. On peut ainsi distinguer une *psychiatrie de la femme* et une *psychiatrie de l'homme*. Dans chacune de ces branches, il devient alors possible d'isoler d'une part des affections spécifiques au sexe (par exemple, troubles du post-partum, syndrome du Dhat, pseudocyesis, syndrome de Ferjol, etc.) et d'autre part, des affections « mixtes », mais pour lesquelles des variations intersexuelles importantes se retrouvent, tant au niveau de la prévalence, de l'histoire naturelle, que de la symptomatologie ou encore du pronostic (par exemple, trouble dépressif ma-

jeur, schizophrénie, etc.). Une analyse approfondie de cette démarche peut être consultée ailleurs (1–4).

L'application la plus pragmatique d'une telle conception serait d'optimiser le traitement d'un patient en tenant compte de son sexe. Par exemple, on ignore fréquemment le fait que la pharmacocinétique des médicaments connaît de remarquables variations entre l'homme et la femme. Celles-ci touchent la concentration plasmatique après une dose donnée, l'absorption (vitesse de vidange gastrique et sécrétion acide), le volume de distribution (taille corporelle, proportion de graisse corporelle), le métabolisme (activité enzymatique et clairance hépatique des médicaments), et enfin l'excrétion (5). La grossesse, situation exceptionnelle qui implique à elle seule une adaptation majeure des traitements psychotropes, n'est pas abordée ici.

Cet article tente d'analyser l'ensemble des variations intersexuelles touchant les traitements psychiatriques—pharmacologiques, psychothérapeutiques et autres—afin d'en dégager une ligne de conduite pertinente dans la pratique.

Manuscrit reçu en janvier 1998, rédigé et accepté aux fins de publication en septembre 1998.

¹Chercheur indépendant, Bruxelles, Belgique.

Adresse : Dr IO Godfroid, Psychiatria & Psychiatry Research Group, 12, rue Fabien Gérard, B-7370 Wihéries, Belgique

Rev can psychiatrie, vol 44, mai 1999

Pharmacothérapies

Antidépresseurs

Dans les faits, les hommes et les femmes en dépression reçoivent les mêmes traitements (6). Il est toutefois connu que ces dernières peuvent présenter un taux sanguin différent de celui des hommes, avec plus d'effets secondaires, des variations de l'efficacité liée au cycle reproducteur, et des demi-vies de médicaments plus longues (7).

Une étude démontre que les patientes déprimées qui ont des attaques de panique répondent mieux aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAOI) qu'aux tricycliques, tandis que la situation inverse prévaut chez l'homme (8). L'effet antidépresseur des tricycliques serait en général plus marqué chez celui-ci (9,10), qui présente aussi moins d'effets secondaires que la femme (9). Une seule étude, portant sur 110 patients (11), rapporte des taux plasmatiques de tricycliques plus élevés chez les femmes que chez les hommes pour la même dose administrée. À fortes doses, toutefois, ces différences s'estompent (7). Le rôle des contraceptifs oraux reste mal connu. On sait qu'ils inhibent le cytochrome P₄₅₀IID6—or cette isoenzyme intervient de manière prédominante dans l'oxydation de l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, l'imipramine et la nortriptyline (12). L'inhibition du métabolisme hépatique de l'imipramine est la mieux documentée (10). De fortes doses d'estrogènes réduisent l'efficacité de cette substance, tandis que de faibles doses l'augmentent (13). Sa biodisponibilité est ainsi accrue de 63 % chez les patientes utilisant un contraceptif oral. Certains auteurs ont donc proposé de réduire le dosage d'imipramine d'un tiers chez la femme, afin de réduire le risque de toxicité (14). Une méta-analyse prouve en outre que la demi-vie d'élimination de l'imipramine est prolongée chez la femme en comparaison à l'homme, et ce même en l'absence de contraceptif oral (5). Il en est de même pour la clomipramine (5), et le métabolisme de l'amitriptyline semble également inhibé par les contraceptifs oraux (15). De manière plus générale, le fait que les femmes soient sujettes à la prise orale d'hormones gonadiques les rend plus exposées à des variations du taux plasmatique des psychotropes (7).

Le volume de distribution des antidépresseurs est lié au sexe. Pour la trazodone, il est plus grand chez la femme, tandis que sa clairance se réduit chez l'homme âgé uniquement (10).

Dans la classe des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (SSRI), pour laquelle nous possédons moins d'information, d'importantes variations ont aussi été rapportées. Le taux plasmatique de fluvoxamine est 40 % à 50 % plus bas chez les hommes que chez les femmes (l'effet étant peut-être plus grand à faibles doses) (16). Une situation similaire semble exister pour la sertraline, avec un taux plasmatique réduit de 35 % à 40 % chez l'homme jeune, par rapport à la femme et l'homme âgé (17). De telles variations ne

semblent pas toucher la paroxétine, le citalopram ni la fluoxétine (17). Il n'y aurait pas de modification intersexuelle pour la venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline – SNRI) au niveau pharmacocinétique (18). En ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, les femmes jeunes peuvent présenter une réponse améliorée aux antidépresseurs non tricycliques (19).

Les implications cliniques ne sont pas négligeables. Des taux plasmatiques accrus sont liés à une inhibition enzymatique majorée et à l'apparition d'effets secondaires plus fréquents et plus importants. Dans cette optique, la prise concomitante d'un contraceptif oral devrait être soigneusement prise en compte (variations des taux plasmatiques et risque d'interaction médicamenteuse). En outre, le sexe féminin étant un facteur de risque de la dépression résistante au traitement (20)—c'est-à-dire à deux essais d'antidépresseurs différents durant un minimum de quatre semaines à la dose maximale—il conviendrait de choisir en première intention un antidépresseur présentant moins d'effets secondaires et une courte demi-vie, ce qui rendrait moins problématique le recours à des associations médicamenteuses.

Neuroleptiques

Les neuroleptiques « classiques » (chlorpromazine, pimozide, etc.) sont plus efficaces chez les femmes (21–23). Celles-ci ont donc, en général, besoin de plus faibles doses que les hommes, tant dans la phase aiguë que dans la phase de maintien (23–25). Leur réponse au traitement est aussi plus rapide (22). On a tenté d'expliquer cette situation par l'effet antidopaminergique présumé des oestrogènes : c'est l'hypothèse oestrogénique (26). Elle semblait confirmée par le fait que les doses administrées aux femmes augmentaient avec l'âge, particulièrement après la ménopause (23). Une étude récente, portant sur 1097 patients, ne confirme cependant pas cette hypothèse (27). Avec les neuroleptiques de la nouvelle génération, ces différences seraient peut-être moins marquées. Pour certaines substances, la règle peut même être inversée : le sexe féminin est ainsi un facteur de mauvaise réponse au traitement par clozapine chez des patients réfractaires aux autres neuroleptiques (28). Son efficacité dans l'amélioration des symptômes négatifs est également supérieure chez les hommes (29). Bien qu'il n'existe pas d'étude précise à ce sujet, il semble que des résultats similaires puissent survenir avec la rispéridone (30). Ces molécules sont cependant responsables d'un faible taux d'effets secondaires extrapyramidaux, quel que soit le sexe (29,31).

D'un point de vue pharmacologique, on sait que pour une même dose par kilogramme de poids corporel, le taux plasmatique des neuroleptiques est plus élevé chez la femme, et leur clairance significativement plus basse (10). Ceci se vérifie aussi pour la clozapine et ses métabolites (29), ainsi que pour le sertindole (32).

Il existe une controverse quant à la fréquence selon le sexe des dyskinésies tardives post-neuroleptiques. La notion classique soutient que les femmes ont plus de dyskinésies tardives que les hommes, et d'une intensité plus grave (33). De façon plus générale, les hommes développeraient moins fréquemment des mouvements anormaux ou du parkinsonisme suite à la prise de neuroleptiques (10). Certains auteurs n'ont pourtant pas relevé de différence d'incidence (23). Récemment, une méta-analyse a démontré que les femmes souffrent plus fréquemment de dyskinésies tardives que les hommes (26,6 % contre 21,6 %), et aussi que le risque augmente avec l'âge chez la femme, mais pas chez l'homme (33). Parmi les autres effets secondaires liés aux neuroleptiques, on a rapporté que l'éosinophilie était moins fréquente chez l'homme que chez la femme (10).

Des interactions avec le cycle menstruel sont possibles, dans le sens d'une réduction prémenstruelle du taux plasmatique des neuroleptiques.

En résumé, et afin de minimiser le risque d'effets secondaires, l'utilisation des neuroleptiques devrait être particulièrement restreinte chez la femme. Lorsqu'elle est nécessaire, il est judicieux de commencer par des doses plus faibles que celles qui auraient été administrées à un homme et de choisir une molécule présentant peu d'effets secondaires.

Hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques

Comme dans les autres classes de médicaments utilisés en psychiatrie, le facteur sexuel joue un rôle sur la biodisponibilité des différents hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques. Il est toutefois difficile de tirer une ligne de conduite générale, la présentation différant avec la molécule. Le diazépam a par exemple une clairance plus importante chez la femme que chez l'homme jeune, mais cette particularité s'estompe avec l'âge (34). Le triazolam et le nitrazépam n'obéissent pas à cette règle (10). Le témazépam présente, quant à lui, une demi-vie d'élimination accrue chez la femme, tout comme l'oxazépam, pour lequel la demi-vie augmente avec l'âge, mais pour le sexe féminin uniquement (10). Pour compliquer le tout, le cycle menstruel peut interférer avec ces substances, de manière aussi très variable (7)—la documentation est pourtant pauvre à ce sujet.

Enfin, les contraceptifs oraux sont à l'origine de fréquentes interactions médicamenteuses, comme avec le diazépam et le chlórdiazépam, pour lesquels (comme dans le cas de toutes les benzodiazépines métabolisées par oxydation) ils réduisent la clairance (35,36). Le mécanisme d'action serait ici aussi l'inhibition enzymatique (cytochrome P₄₅₀III A) (12).

Il est remarquable que, contrairement aux autres familles de psychotropes, on ne relève dans la documentation aucun élément relatif à une éventuelle différence d'efficacité selon le sexe. Cette constatation est probablement à mettre en

rapport avec la large « fenêtre thérapeutique » de cette classe de molécules.

L'ensemble de ces données laisse supposer qu'il est toujours plus sage, comme dans le cas des neuroleptiques, de réduire la posologie chez la femme.

Autres

Le lithium prévient de façon plus efficace les phases maniaques que les phases dépressives chez les patients bipolaires de sexe masculin, tandis que chez la femme, il prévient aussi bien les deux phases (37). Les interactions avec le cycle menstruel sont à souligner : on note une réduction de son taux plasmatique en phase prémenstruelle (38)—toutefois, toutes les femmes ne seraient pas touchées par ce phénomène (39). Ce risque doit malgré tout être envisagé, et la posologie adaptée en conséquence, afin d'optimiser la prise en charge des patientes maniaque-dépressives. Celles-ci développent par ailleurs plus fréquemment une hypothyroïdie lors d'un traitement par lithium (7). Il est à noter que certains traitements antiépileptiques utilisés en psychiatrie pour leurs effets thymorégulateurs (acide valproïque et carbamazépine) sont à l'origine d'un taux d'effets indésirables plus important chez la femme (troubles du cycle menstruel, déséquilibres endocriniens, modifications des caractères faciaux à long terme, ainsi que réduction de l'effet des contraceptifs oraux par induction enzymatique) (40). Il ne semble toutefois pas exister de variation intersexuelle dans leur efficacité.

Les traitements hormonaux occupent une place peu importante en psychiatrie. Si l'on excepte la castration chimique parfois utilisée chez certains paraphiles de sexe masculin, ils ont principalement été étudiés chez la femme, comme par exemple dans la dépression du post-partum (2). Leur efficacité peu convaincante et les difficultés de la surveillance leur confèrent toutefois un intérêt qui reste pour l'instant expérimental.

Même si l'on a souvent écrit le contraire, aucun élément objectif ne permet d'affirmer, en psychiatrie ou ailleurs, qu'il existe des différences intersexuelles dans l'efficacité du placebo (41,42). Il s'agit en outre d'une forme de traitement à part entière, et à ce titre, son usage se doit d'être raisonné et prudent, quel que soit le sexe du patient.

Psychothérapies

La recherche d'éventuelles variations intersexuelles dans l'efficacité des psychothérapies reste un sujet délicat. De nombreux auteurs s'en sont abstenus ou, se retranchant derrière l'influence de multiples facteurs confondants, les ont minimisées (43). D'autres ont pourtant proposé d'intégrer le sexe du patient à la thérapie elle-même, en tenant compte de l'importance jouée par l'appartenance à un sexe dans le mode de vie et la société, et en soulignant l'influence du sexe du

patient par rapport à celui du thérapeute (44,45). Les articles abordant ce sujet sont toutefois rares.

On retrouve fréquemment la notion que la femme répond de façon plus favorable aux psychothérapies brèves (46), ou de groupe, interpersonnelles (7). Mais les hommes souffrant de dépression récurrente répondent plus rapidement que les femmes à la psychothérapie en général (9). Leur taux de guérison est également supérieur lorsque l'on utilise la combinaison tricycliques-psychothérapie (9). Certains ont souligné l'importance de la prise en compte des antécédents puerpéraux de la patiente dans la démarche thérapeutique (7) : les affections psychiatriques du post-partum sont en effet fréquemment négligées, et peuvent entraîner des répercussions à long terme sur la santé mentale d'une femme (2). Leur abord facilite parfois de façon surprenante le traitement de l'épisode en cours. Des éléments plus pragmatiques doivent même être envisagés, comme lorsque le rôle de mère et ses contraintes matérielles mettent en échec la psychothérapie, au cadre incompatible (7). L'aspect sociopolitique a d'ailleurs été approfondi par certains auteurs, qui considèrent que la psychothérapie traditionnelle, centrée sur la vie intrapsychique, ne s'est pas adressée à la condition du sexe féminin (47). L'analyse du contexte social peut donc servir d'outil thérapeutique, et l'attitude du psychiatre doit être modifiée dans le sens d'une minimisation du rapport de force dans la thérapie (47). L'accent est donc mis sur une revalorisation du rôle de la femme. C'est en ce sens qu'a été proposée une intégration des valeurs du féminisme dans la psychothérapie, comme dans la technique psychodynamique féministe (48). Le but est d'amener la patiente à mieux appréhender les rôles multiples que joue son symptôme dans l'environnement psychologique.

La technique psychanalytique permet difficilement d'étudier de façon reproductible l'influence du facteur sexuel sur l'efficacité de la thérapie. Il n'est donc pas étonnant de trouver dans la documentation des travaux ayant surtout analysé d'autres approches. Une étude a directement investigué la réponse de patients déprimés à la thérapie cognitivo-comportementale (49). Les résultats sont globalement comparables, quel que soit le sexe. Cependant, pour les sujets chez qui le trouble dépressif était grave (cote supérieure à 20 à l'échelle de Hamilton 17-items), les hommes ont un taux de guérison significativement plus élevé que les femmes. Des résultats similaires ont été expliqués par le style de réaction plus actif de l'homme (50) ou par sa plus grande minimisation apparente des symptômes (51). Dans une étude abordant l'utilité de la psychothérapie chez les schizophrènes, il apparaît de façon indirecte que la thérapie familiale est perçue par les patientes femmes de façon plus favorable que la thérapie personnelle ou de soutien (52). Cette différence était moins marquée chez les hommes. Une méta-analyse portant sur 150 publications a comparé le devenir d'enfants et d'adolescents ayant suivi divers types de psychothérapies (53). Il en ressort

que, de façon générale, les meilleurs résultats sont obtenus chez les filles adolescentes, en comparaison aux autres groupes d'âge et de sexe.

Ce domaine de la recherche psychothérapeutique reste en définitive très pauvre, et les études rigoureuses font défaut. Dès lors, il serait à l'heure actuelle hasardeux de conseiller au lecteur une attitude applicable à la pratique clinique, comme c'est le cas pour les traitements médicamenteux. Lorsque l'on connaît l'importance des facteurs socioculturels dans la genèse de la pathologie mentale chez la femme (3,7), il est pourtant difficile de croire qu'ils n'auraient aucune répercussion dans la psychothérapie. Il apparaît par conséquent qu'il soit toujours enrichissant de prendre en compte l'appartenance à un sexe dans la conduite des thérapies nonpharmacologiques.

Autres formes de traitement

La psychochirurgie est une forme de traitement psychiatrique dont l'influence s'est beaucoup réduite depuis la fin des années 1970. L'une des opérations les plus perfectionnées reste la tractotomie subcaudale stéréotactique, dont les indications sont le trouble de l'humeur résistant, le trouble obsessionnel-compulsif et l'anxiété sévère. Une étude portant sur 286 patients ne relève pas de différence significative dans l'évolution post-opératoire en fonction du sexe, et ce, quel que soit le diagnostic de départ (54). Les résultats à long terme sont également comparables, tant au niveau curatif qu'à celui des effets délétères, pour les techniques opératoires les plus usitées, telles la cingulotomie et la capsulotomie (55-57).

La thérapie par la lumière du trouble affectif saisonnier ne semble pas influencée dans ses résultats par le sexe du patient (58), mais les données irréfutables font encore défaut, comme pour d'autres traitements expérimentaux, tels la stimulation magnétique transcrâniale (TMS) ou encore l'*eye movement desensitisation* (EMD).

L'électroconvulsivothérapie (ECT) a, dans son application, d'importantes disparités intersexuelles. Pour une même affection d'intensité comparable, les femmes ont en moyenne 1,42 fois plus de chance que les hommes de recevoir des ECT (59). En 1986, 71 % des patients recevant des ECT aux États-Unis étaient ainsi de sexe féminin (59). De manière pratique, une vraisemblable variation intersexuelle dans l'excitabilité neuronale (60,61) influence l'administration de l'ECT. Le seuil convulsif initial est 31 % plus haut chez les hommes que chez les femmes (60). Cette situation persiste quelle que soit la disposition des électrodes. En ce qui concerne le nombre de stimulations requises pour déterminer le seuil convulsif initial chez des patients recevant des ECT bilatéraux, les hommes ont besoin de moins de stimulations que les femmes pour déclencher la convulsion (60). Leur durée de convulsion est également plus courte que celle des femmes lors du

premier ECT, l'impédance dynamique étant 22 % plus grande chez ces dernières (60). Il ressort de ces données que le sexe du patient joue un rôle non négligeable dans la stratégie de titration de l'ECT, dont découlent la tolérance et l'intensité des effets secondaires du traitement.

Conclusions

Cette analyse de la documentation démontre, à côté des variations intersexuelles affectant l'épidémiologie et la sémiologie des affections mentales, que la réponse aux traitements est elle aussi parfois influencée par le sexe du patient. Les différences sont certes limitées, mais nous pensons qu'elles ne sont pas négligeables pour autant.

Le cycle menstruel, la prise d'un contraceptif oral (tellement banalisée que la patiente omet fréquemment de la signaler) sont autant de facteurs susceptibles de modifier significativement la biodisponibilité d'un traitement pharmacologique que l'on croyait équilibré. Les conséquences thérapeutiques et la tolérance médicamenteuse en découlent directement, tout comme peut importer le choix de la molécule antidépressive ou antipsychotique.

Nous pensons également, même si les données bibliographiques sont limitées, que le facteur sexuel peut influencer la réponse à une psychothérapie (du moins est-il toujours enrichissant de prendre en compte l'appartenance à un sexe dans la prise en charge du patient).

Dans chacun des domaines de la thérapeutique psychiatrique, un effort conséquent devrait être consenti, tant dans la recherche que dans la prescription de traitements réellement adaptés au sexe.

Remerciements

L'auteur remercie Anne Charlot, MD, pour la lecture critique du manuscrit, et Corinne Parr, MD, pour l'aide à la recherche bibliographique.

Ce travail a été financé par les fonds privés du *Psychiatria & Psychiatry Research Group* (PPRG).

Références

- Godfroid IO. Vers une psychiatrie de la femme. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1997 ; 92 : 157-8.
- Godfroid IO. La psychiatrie de la femme. I. Les affections psychiatriques spécifiques au sexe féminin. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1997 ; 92 : 159-69.
- Godfroid IO. La psychiatrie de la femme. II. Les affections psychiatriques de fréquence plus élevée chez la femme : hypothèse de l'organisation cérébrale. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1997 ; 92 : 229-39.
- Godfroid IO. A propos des affections psychiatriques spécifiques au sexe masculin. *Encéphale* 1998 ; 24 : 69-70.
- Yonkers KA, Chantilis SJ. Recognition of depression in obstetric/gynecology practices. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 632-8.
- Zlotnick C, Shea MT, Pilkonis PA, Elkin I, Ryan C. Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 1021-7.
- Pajer K. New strategies in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry* 1995 ; 56 (suppl 2) : 30-7.
- Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatr Res* 1986 ; 17 : 87-95.
- Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex differences in recurrent depression : are there any that are significant ? *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 41-5.

Implications cliniques

- Le psychiatre devrait toujours tenir compte du sexe de son patient dans le choix du traitement afin d'en optimiser l'efficacité et la tolérance.
- L'influence du cycle menstruel et de la prise d'un contraceptif oral sont sources de variations dans la biodisponibilité des médicaments qui sont trop souvent négligées.
- La recherche psychiatrique s'est jusqu'à présent peu intéressée à l'influence du sexe du patient sur l'efficacité des thérapeutiques ; elle doit être encouragée afin de rationaliser l'approche clinique.

Limitations

- Les publications sur le sujet discuté sont rares et il est donc difficile d'établir une ligne de conduite facilement applicable.
- La nature des articles revus les rend parfois peu comparables (cas cliniques, études randomisées, méta-analyses, données pharmacologiques).
- Il est tout à fait possible de traiter des patients sans tenir compte de leur appartenance à un sexe et d'obtenir des résultats satisfaisants.

- Lewis-Hall F. Gender differences in psychotropic medications. *Mount Sin J Med* 1996 ; 63 : 326-9.
- Preskorn SH, Mac DS. Plasma level of amitriptyline : effect for age and sex. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46 : 276-7.
- Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Summary of drug interactions with oral contraceptives. New York : Parthenon Publishing ; 1993.
- Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex-hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci* 1982 ; 2 : 354-60.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptives steroids. *Clin Pharmacol Ther* 1984 ; 35 : 792-7.
- Edelbroek PM, Zitman FG, Knopert-van der Klein EAM, Van Putten PM, De Wolff FA. Therapeutic drug monitoring of amitriptyline : impact of age, smoking and oral contraceptives on drug and metabolic levels in bulimic women. *Clin Chim Acta* 1987 ; 165 : 177-87.
- Hartert S, Wetzel H, Hammes E, Hiemke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. *Psychopharmacol* 1993 ; 110 : 302-8.
- Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997 ; 32 Suppl 1 : 1-21.
- Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1996 ; 16 : 915-23.
- Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 587-95.
- Priest R. Therapy-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993 ; 7 : 201-2.
- Chouinard G, Annable I. Pimozide in the treatment of newly schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 1982 ; 76 : 13-9.
- Seeman M. Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982 ; 27 : 108-11.
- Jeste DV, Lindamer LA, Evans J, Lacro JP. Relationship of ethnicity and gender to schizophrenia and pharmacology of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1996 ; 32 : 243-51.
- Seeman MV. Interaction of sex, age and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 1983 ; 24 : 125-8.
- Nicole L. Schizophrénie : différences selon le sexe. *Rev Can Psychiatrie* 1992 ; 37 : 116-20.
- Villeneuve A, Langlier P, Bedard P. Estrogens, dopamine and dyskinesias. *Can Psychiatr Assoc J* 1978 ; 23 : 68-70.
- Salokangas RKR. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing the oestrogen hypothesis. *Schizophr Res* 1995 ; 16 : 7-16.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et autres. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia : response to treatment and predictor of outcome. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1744-52.
- Jann MW, Liu HC, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Hu WH et autres. Gender differences in plasma clozapine levels and its metabolites in schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol* 1997 ; 12 : 489-95.

30. Lindström E, Eriksson B, Helldren A, Von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995 ; 17 : 402-12.
31. Mader SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 825-35.
32. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 62 : 157-64.
33. Yassar R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia : a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992 ; 18 : 701-15.
34. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 27 : 301-12.
35. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Arendt R, Ochs HR, Shader RI. Impairment of diazepam by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 791-2.
36. Giles HG, Sellers EM, Naranjo CA, Frecker RC, Greenblatt DJ. Disposition of intravenous diazepam in young men and women. *Eur J Clin Pharmacol* 1981 ; 20 : 207-13.
37. Expert Consensus Guidelines Series. Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 1996 ; 57 (Suppl 12A).
38. Conrad CD, Hamilton JA. Recurrent premenstrual decline in serum lithium concentration. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986 ; 26 : 852-3.
39. Chamberlain S, Hahn PM, Cassan P, Reid RL. Effect of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on serum lithium levels after a loading dose of lithium in normal women. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 907-9.
40. Shuster EA. Epilepsy in women. *Mayo Clin Proc* 1996 ; 71 : 991-9.
41. Godfroid IO. Placebo I. L'effet placebo : une gifle à la science ? *Ann Méd Psychol* 1997 ; 155 : 436-43.
42. Godfroid IO. Placebo II. Psychiatrie et hypothèse de l'organisation cérébrale. *Ann Méd Psychol* 1998 ; 156 : 108-14.
43. Zeldow PB. Sex differences in psychiatric evaluation and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1978 ; 35 : 89-93.
44. Brown LS. Gender-role analysis : a neglected component of psychological assessment. *Psychotherapy* 1986 ; 23 : 243-8.
45. Schaverien J. Desire and the female analyst. *J Analyt Psychol* 1996 ; 41 : 261-87.
46. Kirshner LA, Hauser ST, Genack A. Effects of gender on short-term therapy. *Psychother Theory Res Pract* 1978 ; 15 : 158-67.
47. Krawitz R, Watson C. Gender, race and poverty : bringing the sociopolitical into psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 1997 ; 31 : 474-9.
48. Zerbe KJ. Feminist psychodynamic psychotherapy of eating disorders. Theoretic integration informing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am* 1996 ; 19 : 811-27.
49. Thase ME, Reynolds CF, Frank E, Simons AD, McGeary J, Fasiczka AL, et autres. Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy ? *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 500-5.
50. Nolen-Hoeksema S. Sex differences in unipolar depression : evidence and theory. *Psychol Bull* 1987 ; 101 : 259-82.
51. Angst J, Dobler-Mikola A. The Zurich Study : a prospective epidemiological study of depressive, neurotic, and psychosomatic symptoms, IV : recurrent and nonrecurrent depression. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985 ; 234 : 408-16.
52. Hogarty GE, Greenwald D, Ulrich RF, Kornblith SJ, DiBarry AL, Cooley S, et autres. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, II : effects on adjustment of patients. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1514-24.
53. Weisz JR, Weiss B, Han SS, Granger DA, Morton T. Effects of psychotherapy with children and adolescents revisited : a meta-analysis of treatment outcome studies. *Psychol Bull* 1995 ; 117 : 450-68.
54. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, Bridges PK. Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979-1991. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995 ; 7 : 230-4.
55. Cosgrove GR, Rauch SL. Psychosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1995 ; 6 : 167-76.
56. Hay P, Sachdev P, Cumming S, Smith JS, Lee T, Kitchener P et autres. Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psychiatr Scand* 1993 ; 87 : 197-207.
57. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr, Martuza R, Cosgrove R, Casem E, et autres. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995 ; 52 : 384-92.
58. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J et autres. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 929-37.
59. Thompson JW, Weiner RD, Myers CP. Use of ECT in the United States in 1975, 1980, and 1986. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1657-61.
60. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy : I. Initial seizure threshold. *Biol Psychiatry* 1995 ; 37 : 713-20.
61. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry* 1995 ; 37 : 777-88.

Abstract

Objective: This paper reviews the literature discussing the influence of gender factors on the efficacy of the most frequently used psychiatric treatments. It recommends taking into account patient gender in order to optimize the treatment efficacy and tolerance.

Method: Pharmaceutical and psychotherapeutic treatments as well as other types of therapy (psychosurgery, electroconvulsive therapy [ECT]) are discussed in the overview. Each section draws intermediate conclusions.

Results: Literature on the subject is scarce and uneven. From a pharmaceutical perspective, gender differences are marked; they affect substance absorption, distribution, metabolism, and elimination. As a result, differences in bioavailability affect efficacy and side effects of antidepressants, neuroleptics, and lithium as well as of hypnotics, sedatives, and anxiolytics. The menstrual cycle and birth-control pills also produce significant interactions. Few studies have discussed the influence of the gender-specific effect on the outcome of psychotherapy. However, some differences might exist, and serious further research is required before repeatable conclusions can be reached. Patient gender does not seem to affect certain physical kinds of treatment such as psychosurgery or ECT as much.

Conclusions: Patient gender has a definite influence on the efficacy of the treatment administered. This influence, however, is often limited and should be considered for the optimization of treatment response and tolerance. Research in this field of psychiatry should be encouraged.