

## Les femmes et les hommes différemment touchés

# COVID-19: un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe

Dr phil. nat. Nicole Steck<sup>a</sup>, Prof. Dr rer. nat. Thorsten Buch<sup>b</sup>, PD Dr méd. Dr phil. Vanessa Banz<sup>c</sup>, Prof. Dr méd. Guido Beldi<sup>c</sup>, Prof. Dr méd. Carole Clair<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Dr sc. nat. Cathérine Gebhard<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern; <sup>b</sup> Institut für Labortierkunde, Universität Zürich; <sup>c</sup> Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern und Universität Bern; <sup>d</sup> Centre Universitaire de Médecine Générale et Santé Publique (Unisanté), Université de Lausanne; <sup>e</sup> Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich; <sup>f</sup> Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich

La pandémie de COVID-19 montre que le genre et le sexe jouent un rôle important dans le domaine de la santé. Les hommes développent plus souvent des formes sévères d'infection à SARS-CoV-2 et ont un taux de mortalité plus élevé que les femmes, bien que les taux d'infection soient plus élevés chez les femmes que chez les hommes dans de nombreux pays européens. Cela pourrait s'expliquer par des causes à la fois biologiques et sociales. S'agissant des conséquences indirectes de la pandémie sur la santé, comme par exemple la violence domestique, le stress psychique et la précarité économique, les femmes semblent en revanche être plus durement touchées.

## Introduction

Au cours des derniers mois, la pandémie de COVID-19 a plongé le monde dans un état d'urgence. En s'appuyant sur les données et études le plus souvent limitées qui sont disponibles, des chercheuses et chercheurs de toutes les disciplines tentent de comprendre quelles mesures contribuent à la prévention de l'infection, au traitement de la maladie et à la compatibilité sociale des mesures d'accompagnement. Ce faisant, un fait devient de plus en plus évident: la COVID-19 touche différemment les femmes et les hommes. La figure 1 fournit un aperçu des raisons expliquant potentiellement ces différences sur le plan socio-culturel et biologique.

## Différences biologiques

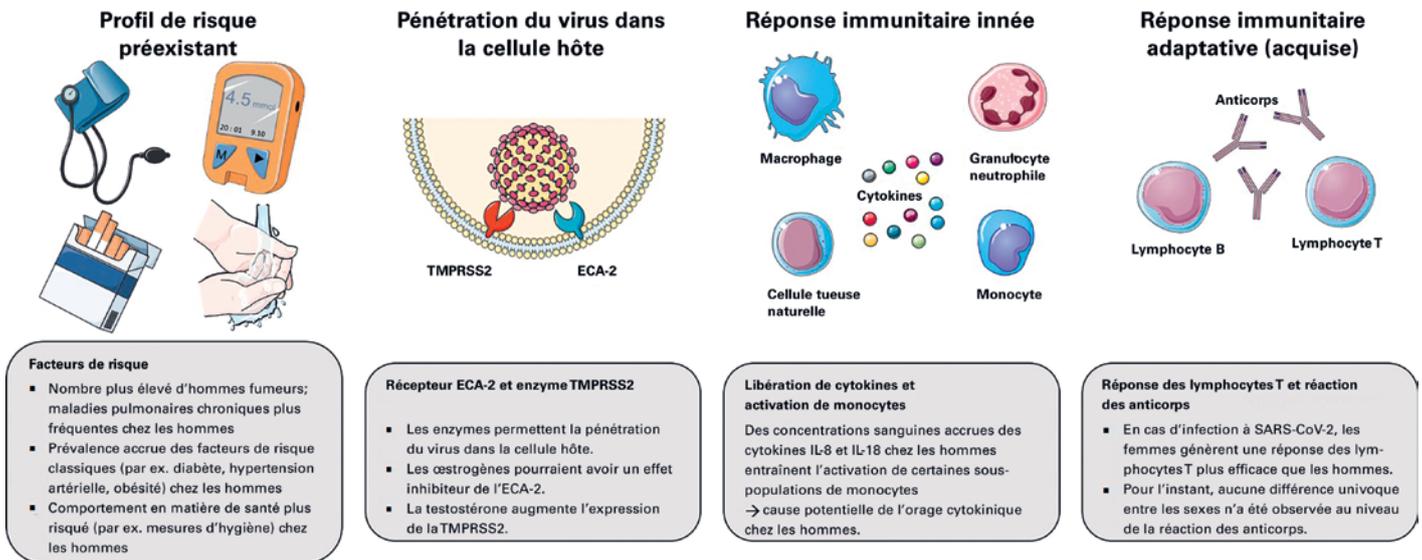
Les données de l'initiative de recherche «Global Health 50/50» confirment que les hommes développent plus souvent des formes sévères de COVID-19 et décèdent plus fréquemment de l'infection. Ainsi, la probabilité de décéder de la COVID-19 pour les hommes infectés est 1,6 fois plus élevée en Suisse, deux fois plus élevée aux Pays-Bas et même 2,6 fois plus élevée en Thaïlande par rapport aux femmes infectées [1]. Tandis que 53% de toutes les personnes testées positives au SARS-CoV-2 en Suisse sont de sexe féminin, les femmes ne représentent que 40% de toutes les hospitalisations liées à la COVID-19 et 42% de

tous les décès liés à la maladie [2]. A l'échelle européenne, la proportion d'hommes hospitalisés en unité de soins intensifs est encore plus élevée, s'élevant à 70–80% [1].

Les raisons exactes de cette différence entre les sexes sont encore obscures. Sur la base des données de l'épidémie de SARS dans les années 2002/2003, il est suspecté que le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)-2, qui est présent à la fois dans le sang et dans la membrane cellulaire, joue un rôle central dans les différences entre les sexes [3–5]. La protéine permet la pénétration cellulaire du SARS-CoV-2. Une étude récemment publiée a montré que les hommes atteints d'insuffisance cardiaque chronique présentent des concentrations sanguines d'ECA-2 plus élevées que les femmes atteintes d'insuffisance cardiaque [6]. De même, la concentration sanguine d'ECA-2 augmente plus fortement chez les garçons durant la puberté que chez les filles [7]. Des études expérimentales chez l'animal laissent en outre à penser que les œstrogènes abaissent à la fois l'expression de l'ECA-2 dans la membrane cellulaire [8] et inhibent l'interaction du SARS-CoV-2 avec l'ECA-2 dans les poumons [9]. La protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) est un enzyme nécessaire au clivage de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et permet ainsi la pénétration du virus dans les cellules. La TMPRSS2 est normalement présente dans les tissus de la prostate, et sa concentration est augmentée en cas de cancer de la prostate. Il est dès lors soupçonné que des concentrations élevées de testostérone en-



Nicole Steck



**Figure 1:** Différences entre les sexes qui pourraient influencer le risque d'infection, la réponse immunitaire et l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2. TM-PRSS2: protéase transmembranaire à sérine 2; ECA2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2; IL-8 ou -18: interleukine-8 ou -18.

traînent une régulation positive de la TMPRSS2 et facilitent ainsi la pénétration du virus dans les cellules. De façon concordante, une étude italienne a montré que les patients atteints d'un cancer de la prostate qui reçoivent un traitement inhibiteur de la testostérone ont un risque plus faible de contracter la COVID-19 que les patients sans traitement anti-androgène [10]. Plusieurs études ont également fait état d'une fréquence accrue de l'alopecie androgénétique chez les patients de sexe masculin souffrant d'une forme sévère de l'infection à SARS-CoV-2 [11–13], et l'existence d'un lien entre des valeurs élevées de testostérone et un risque accru d'évènements thromboemboliques, une complication redoutée de la COVID-19, est discutée [14, 15]. Toutefois, le fait que les jeunes hommes, qui présentent généralement des concentrations plus élevées de testostérone, développent majoritairement des formes légères de la maladie s'oppose à l'hypothèse d'un impact défavorable de la testostérone sur l'évolution de la COVID-19 [16]. De fait, plusieurs études soutiennent l'hypothèse selon laquelle non seulement une concentration élevée mais aussi une concentration faible de testostérone favorisent les formes sévères d'infection à SARS-CoV-2 [17–19].

La testostérone joue également un rôle ambivalent dans la défense immunitaire contre les infections virales: dans la mesure où les androgènes ont généralement un effet suppresseur sur le système immunitaire [16, 20], des concentrations élevées de testostérone pourraient conférer une protection contre le phénomène potentiellement fatal d'orage cytokinique, qui correspond à une réponse immunitaire excessive s'observant dans les formes les plus graves de COVID-19. Toutefois, une étude très récemment publiée dans le

journal *Nature* a montré que la relation entre le sexe et la réponse immunitaire est bien plus complexe:

D'après cette analyse, les hommes atteints de la COVID-19 génèrent une réponse des lymphocytes T moins efficace, en particulier en ce qui concerne les lymphocytes T cytotoxiques, que les femmes infectées [21]. En outre, l'efficacité de la réponse des lymphocytes T diminuait avec l'âge chez les hommes, mais pas chez les femmes. En revanche, chez les hommes, des concentrations plus élevées d'interleukine-(IL)-8 et d'IL-18 ont été mesurées, ces deux cytokines étant des composantes du système immunitaire inné qui activent des sous-populations spécifiques de monocytes. Lorsque des concentrations accrues de ces deux cytokines étaient mesurées chez les femmes, cela indiquait une évolution sévère de la COVID-19, alors que ce n'était pas le cas chez les hommes. D'un autre côté, la réponse inefficace des lymphocytes T était associée à un mauvais pronostic uniquement chez les hommes, mais pas chez les femmes.

Les différences spécifiques aux sexes au niveau de la réponse immunitaire pourraient donc être coresponsables de l'évolution souvent plus sévère de la COVID-19 chez les hommes et elles ouvrent la voie à des traitements immunomodulateurs ciblés pour les hommes et les femmes. Globalement, le rôle des hormones sexuelles dans la COVID-19 est cependant complexe (fig. 1) et de nombreuses questions relatives aux différences entre les sexes dans l'infection à SARS-CoV-2 restent actuellement encore sans réponse.

Par conséquent, des chercheurs de l'université de Zurich et de Bâle, sous la direction de Catherine Gebhard, évaluent actuellement le rôle de facteurs spécifiques aux

sexes dans l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 dans le cadre d'un projet de recherche soutenu par le Fonds national suisse [22]. Le projet englobe l'analyse de la réponse immunitaire, l'exploration des facteurs de risque biologiques et sociaux spécifiques aux sexes concernant le développement d'une forme sévère de la maladie et de complications tardives, ainsi que l'évaluation de l'expression et de la régulation des protéines ECA-2 et TM-PRSS2, qui permettent la pénétration cellulaire du virus.

### Différences socio-culturelles

Outre l'influence de facteurs biologiques sur l'évolution de la COVID-19, des différences spécifiques au genre au niveau du comportement en matière de risque et de santé jouent probablement aussi un rôle (fig. 1). Ces différences sont conditionnées par des facteurs d'influence socio-culturels et sont attribuables aux rôles dévolus aux hommes et aux femmes dans la société, autrement dit à la «gender dimension». Les hommes présentent globalement une plus grande propension au risque et ils ont plus souvent des facteurs de risque, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues, l'alimentation malsaine, ainsi qu'un comportement risqué dans la circulation routière ou le sport. Ce comportement en matière de santé spécifique au genre a des répercussions sur la prévalence des maladies chroniques et des constellations de risque, telles que les maladies pulmonaires, l'hypertension artérielle, les troubles du métabolisme lipidique, le diabète et le surpoids, qui favorisent tous une évolution sévère de la COVID-19 [23]. Le comportement à risque plus prononcé des hommes pourrait aussi avoir des répercussions sur le respect des règles d'hygiène et des autres mesures de protection contre le virus. C'est ce que suggère une enquête réalisée aux Etats-Unis, qui a montré que les hommes étaient plus nombreux que les femmes à refuser le port volontaire du masque de protection [24].

Pourtant, dans de nombreux pays, les femmes pourraient être davantage exposées au virus que les hommes: des statistiques de l'initiative «Global Health 50/50» montrent que les taux d'infection sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes dans de nombreux pays européens. Alors qu'en Suisse la grande majorité des personnes infectées étaient des hommes au cours des premières semaines de la pandémie, le rapport hommes/femmes a changé durant le confinement: d'après des données de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), les femmes ont été plus fréquemment infectées que les hommes [25]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les femmes exercent plus souvent que les hommes des professions essentielles pour le système, notamment dans le domaine des soins, de l'administra-

tion et de la vente. En outre, les femmes assument une grande partie des tâches d'accompagnement non rémunérées dans l'entourage proche, telles que s'occuper des enfants, apporter un soutien en cas de maladie et prendre soin des proches âgés. Une enquête réalisée en Allemagne confirme que les femmes ont à nouveau davantage assumé les rôles traditionnels durant la pandémie [26]. Des études ayant analysé l'implication des femmes scientifiques dans les études sur la COVID-19 ont également montré que cela a des conséquences professionnelles pour les femmes: les femmes étaient nettement plus rarement impliquées dans des articles scientifiques que les hommes et elles ne représentaient qu'un quart des experts COVID-19 dans les médias et les Task Forces nationales [27, 28].

### Développer des vaccinations et des traitements pour les deux sexes

Il est primordial, mais nullement évident, que les connaissances acquises sur les différences liées aux sexes soient prises en compte lors du développement de vaccins et de médicaments. Concernant le développement de vaccins, l'exigence que les évaluations de la toxicité portent sur les deux sexes a déjà été intégrée dans les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [29]. Pour la phase clinique du développement de médicaments, il est également demandé que les médicaments soient aussi testés chez les femmes.

Pourtant, les femmes sont nettement sous-représentées dans les études cliniques [30, 31]. En conséquence, la compréhension de la cinétique des médicaments dans l'organisme féminin est lacunaire, alors que la dégradation d'un médicament dans l'organisme féminin est différente de la dégradation d'un médicament dans l'organisme masculin. Cela s'explique par des différences entre les sexes au niveau de la fonction rénale, ainsi qu'au niveau de la proportion de masse grasseuse, d'eau et de masse musculaire. Ainsi, des effets indésirables surviennent 1,5–2 fois plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Citons comme exemple les effets indésirables cardiaques de l'hydroxychloroquine, un médicament qui est actuellement utilisé en «off label» pour le traitement de la COVID-19 et dont l'efficacité est évaluée dans des études cliniques. L'hydroxychloroquine peut déclencher des arythmies dangereuses, à savoir des tachycardies de type torsades de pointes. En raison des particularités du système de conduction cardiaque féminin, ces effets indésirables surviennent dans 65–75% des cas chez des femmes [32].

Des différences spécifiques aux sexes au niveau de la pharmacocinétique et de l'efficacité [33] sont également connues pour les médicaments anti-VIH lopinavir et ri-

tonavir, qui ont déjà été testés dans une étude randomisée chez des patients atteints de COVID-19 (60% d'hommes) et qui ont été décrits comme étant inefficaces [21]. De même, le bénéfice du médicament anti-inflammatoire colchicine dans l'organisme féminin n'est pas démontré de façon certaine. La colchicine est actuellement évaluée pour le traitement de la COVID-19 [34]. Dans une étude récente menée chez des patients victimes d'un infarctus du myocarde, la colchicine a certes amélioré le pronostic chez les patients de sexe masculin, mais une analyse de sous-groupe a révélé que le médicament n'était guère efficace chez les femmes ayant participé à l'étude [35]. On ne sait pas si cela s'explique par une raison biologique ou si l'effet n'a pas pu être montré chez les femmes car seul environ un cinquième des participants de l'étude étaient des femmes.

Ces facteurs d'influence spécifiques aux sexes devraient être pris en compte lors du développement et de la mise en œuvre de nouveaux traitements contre le SARS-CoV-2 afin qu'à la fois les hommes et les femmes reçoivent une prévention et un traitement efficaces.

## Violence domestique durant le confinement

La gestion des mesures contre la pandémie, elle aussi, touche différemment les sexes. Ainsi, plusieurs pays à travers le monde ont enregistré une hausse de la violence domestique, le plus souvent à l'encontre des femmes. Les Nations Unies parlent même d'une «pandémie de l'ombre» qui sévit aux côtés de la COVID-19 [36]. La France, Chypre et Singapour ont signalé une augmentation de 30% de la violence domestique durant le confinement, l'Argentine a signalé une augmentation de 25%, et des pays tels que l'Allemagne, l'Espagne, la Grande-Bretagne, le Canada et les États-Unis ont enregistré une hausse encore non chiffrable des demandes d'hébergement dans des logements d'urgence et des refuges pour femmes [37]. En Suisse également, les services d'aide aux victimes de certains cantons ont constaté une augmentation des demandes à

partir de mai 2020. Du côté de la police, aucune augmentation de la violence domestique n'aurait globalement été constatée, a indiqué le Bureau fédéral de l'égalité entre femmes et hommes en juin 2020 [38]. Toutefois, une comparaison définitive avec les chiffres des années précédentes sera uniquement possible à la fin de l'année avec les statistiques de la criminalité et les statistiques de l'aide aux victimes.

La peur de la perte d'emploi représente un stress supplémentaire dans le cadre de la pandémie. «A l'échelle mondiale tout comme en Suisse, les femmes se trouvent dans une situation plus délicate sur le plan économique: elles gagnent moins, ont une épargne plus faible, ont des emplois plus précaires et travaillent davantage dans le secteur des services», a écrit la Swiss National COVID-19 Science Task Force dans un dossier court «Gender aspects of COVID-19 and pandemic response» [39]. De façon correspondante, différentes études ont montré que le risque de dépression ou de trouble anxieux durant la pandémie était plus élevé pour les femmes que pour les hommes [40].

La pandémie de COVID-19 touche les femmes et les hommes à différents égards et à des degrés différents. Afin de pouvoir prendre le contrôle du virus et gérer les conséquences de la pandémie, il est dès lors indispensable de collecter et d'analyser les données de façon différenciée et spécifique aux sexes et d'en tirer les conséquences qui s'imposent.

### Remerciements

Les auteures et les auteurs remercient la direction du CAS «Sex- and Gender-Specific Medicine», qui a rendu cet article possible. Le CAS «Sex- and Gender-Specific Medicine» est une formation postgraduée de l'université de Berne et de Zurich ([www.gender-medicine.ch](http://www.gender-medicine.ch)).

### Disclosure statement

Les auteures et les auteurs sont membres de la direction de l'étude et de la coordination du programme du CAS «Sex- and Gender-Specific Medicine» de l'université de Berne et de Zurich.

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08713>.

Correspondance:  
Dr phil. nat. Nicole Steck  
Institut für Sozial- und  
Präventivmedizin  
Universität Bern  
Mittelstrasse 43  
CH-3012 Bern  
[nicole.steck\[at\]  
ispm.unibe.ch](mailto:nicole.steck[at]ispm.unibe.ch)