



PERSPECTIVES HORMONALES SUR LES DIFFÉRENCES GENRÉES ET SEXUÉES : UN ESSAI SUR LES PROFILS ATYPIQUES DES FEMMES SCHIZOPHRENES

Luna Lorétan^{1*}, Cherine Fahim^{1,2}

¹ Unité de psychologie clinique et de la santé, Université de Fribourg, Suisse

² IReach Lab, Unit of Clinical and Health Psychology, Department of Psychology, University of Fribourg, 1700 Fribourg, Switzerland

*Auteur·e correspondant·e : Luna Lorétan, luna.loretan@unifr.ch

Citation : Lorétan, L. (2026). Perspectives Hormonales sur les Différences Genrées et Sexuées : un Essai sur les Profils Atypiques des Femmes Schizophrenes. *Cortica*, 5(2), 386–410. <https://doi.org/10.26034/cortica.2026.11666>

Résumé

Les différences genrées et sexuées (G/S) contribuent à la forte hétérogénéité clinique des troubles du spectre psychotique, pourtant la question de l'influence endocrinienne reste ouverte. Quatre hormones (testostérone, œstradiol, progestérone, prolactine) ont été étudiées afin d'identifier d'éventuels profils atypiques et sous-groupes cliniques. Le travail de mémoire dont cet essai présente une adaptation, compare des patient.e.s SCZ et contrôles sur plusieurs variables hormonales au moyen de l'examen des proportions d'hyperprolactinémie présentes dans chaque groupe et de l'hétérogénéité clinique grâce à une analyse par clustering hiérarchique. Conformément à la littérature antérieure, l'hyperprolactinémie était plus fréquente chez les hommes SCZ et tendancielle plus élevée chez les femmes, malgré une association ténue avec les antipsychotiques. Enfin, l'analyse par clusters a identifié un sous-groupe de femmes présentant des profils cliniques saillants accompagnés de taux d'œstradiol plus faibles, pas mieux expliqués par un effet iatrogène. Pris ensemble, ces résultats soutiennent une vision intégrative et sensible au G/S de la SCZ, éclairée par des analyses endocriniennes, qui souligne l'importance d'ouvrir de nouvelles voies pour les soins personnalisés et des stratégies de traitement sur mesure.

Mots clés : schizophrénie, différences genrées/sexuées, hormones, hétérogénéité

Abstract

Gender and sex (G/S) differences contribute to the strong clinical heterogeneity of psychotic spectrum disorders, yet the question of endocrine influence remains open. Four hormones (testosterone, estradiol, progesterone, prolactin) were studied in order to identify potential atypical profiles and clinical subgroups. The master's thesis, of which this essay presents an adaptation,

compared SCZ patients and controls on several hormonal variables by examining the proportions of hyperprolactinemia present in each group and clinical heterogeneity through a hierarchical clustering analysis. In accordance with previous literature, hyperprolactinemia was more frequent in SCZ men and tended to be higher in women, despite a weak association with antipsychotics. Finally, cluster analysis identified a subgroup of women presenting salient clinical profiles accompanied by lower estradiol levels, not better explained by an iatrogenic effect. Taken together, these results support an integrative and G/S-sensitive view of SCZ, informed by endocrine analyses, which highlights the importance of opening new avenues for personalized care and tailored treatment strategies.

Keywords: schizophrenia, sex/gender differences, hormones, heterogeneity

Traduit par ChatGPT

Introduction

Il est d'une grande complexité que de départager ce qui relève des différences sexuées plutôt que genrées dans la clinique, tant les facteurs environnementaux s'entremêlent aux prédispositions génétiques et le stress psychosocial impacte la mesure des marqueurs physiologiques. Une autre difficulté notable réside dans la conception encore très binaire du genre qui tient bien souvent les populations qui ne s'y identifient pas formellement à l'écart des échantillons cliniques. Ainsi, les personnes transgenres, non-binaires ou intersexes sont encore aujourd'hui parmi les moins étudiées scientifiquement (Nolan et al., 2023), malgré la mise en lumière qu'elles pourraient amener aux questions notamment hormonales. Cet essai adapté du mémoire de master réalisé en neurosciences cliniques, apportera une perspective issue de la psychophysiologie à des données collectées sur une population de patient·e·s schizophrènes et leurs homologues sans trouble psychiatrique, non sans tomber lui aussi dans cette dichotomie sexuée qu'il serait grand temps de dépasser. Il n'a pas en revanche pour vocation de juger ce qui relève des variables biologiques plutôt que de la construction sociale, raison pour laquelle l'abréviation G/S sera utilisée en lieu et place. Finalement, une méthode statistique basée sur le *deep learning* a été employée pour l'une des analyses statistiques, mais en dehors de ce sous-domaine qui permet une analyse mathématique élaborée, il a été mis un point d'honneur de ne recourir à aucune autre forme d'intelligence artificielle au sein du présent travail. De ce fait, aucun agent d'IA génératif n'a été employé, ni dans la rédaction, ni dans la réalisation des graphiques d'illustration, ni dans quelconque autre étape de l'élaboration du mémoire ou de l'essai dont il fait ici l'objet. Ce choix résulte du manque de fiabilité de ces outils, qui semble pour l'heure encore incompatible avec la rigueur scientifique nécessaire à l'exercice, ainsi que par convictions éthiques.

Contexte

Un domaine qui illustre particulièrement bien la problématique des différences genrées et sexuées (G/S) dans le domaine des troubles psychiatriques est celle du temps d'errance médicale, soit le temps passé entre les premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic formel. Par exemple pour les troubles neurodéveloppementaux comme le TDAH ou les TSA, le diagnostic est rarement établi passé l'enfance pour les garçons, alors qu'il intervient significativement plus souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte chez les filles (Gellert et al., 2025; Young et al., 2020). La schizophrénie n'échappe pas à ce constat, au point que l'incidence de l'ordre de 1.4 hommes pour une femme a longtemps été considérée comme un fait établi (Abel et al., 2010). Si la revue précitée fait état d'une prévalence à vie en réalité plutôt équilibrée, ce serait en raison de courbes de répartitions diagnostiques différentes selon le G/S, puisque les hommes sont majoritairement diagnostiqués aux sortir de l'adolescence, alors que les femmes connaissent des pics plus tardifs en fin de trentaine, ainsi qu'à la ménopause (Patel et al., 2021). Ces différences G/S paraissent donc déjà présentes au sein de l'épidémiologie de la schizophrénie, avant même de parler de profils symptomatologiques (Carter et al., 2022) ou de réponses aux traitements (Hoekstra et al., 2021), qu'elles traversent également.

Plusieurs perspectives peuvent être adoptées pour examiner les causes de ce délai diagnostic, en commençant par la caractérisation de la schizophrénie (SCZ). Si le DSM V en donne toujours une définition relativement étroite au travers de symptômes dits positifs, négatifs et cognitifs, il a été plus récemment proposé de reconceptualiser le trouble en tant que continuum de troubles psychotiques (Cuthbert & Morris, 2021; Guloksuz & Van Os, 2018). Cette réorganisation nosographique a l'avantage de permettre une stratification plus précise de ce qui était jusque-là considéré comme une hétérogénéité donnant bien du fil à retordre à son étude et sa prise en charge. Une autre plus-value de cette caractérisation sur un spectre consiste à la réintégration de nombreuses femmes souffrant de davantage de symptômes dits affectifs aux études de grande ampleur, alors qu'elles en avaient été par le passé vastement exclues, leur trouble qualifié de schizoaffectif ne rentrant pas dans la définition stricte de la SCZ (Sommer et al., 2020). Cette tendance n'est pas sans rappeler celle qui marque l'entière absence de la recherche médicale au moins depuis l'évincement des femmes des essais cliniques faisant suite au scandale du thalidomide, que plusieurs arrêtés datant de la fin du siècle passé tentent depuis d'enrayer (Sosinsky et al., 2022). Bien que les inégalités d'inclusion tendent à diminuer d'année en année, les femmes continuent de représenter moins de la moitié des participant·e·s aux études sur la SCZ, comme examiné par une revue de Alliende et collègues (2022) qui fait état de 217 études sur 3'321 qui les en excluaient complètement, contre 17 dont elles composaient l'entier de l'échantillon. Des différences de représentation selon les zones

géographiques et le niveau de revenu des pays commanditaires étaient aussi notées par ces auteur·rice·s, ainsi qu'une autre sous-représentation, à savoir celle des patient·e·s plus âgé·e·s qui pourrait aussi indirectement impacter l'inclusion des femmes dont la SCZ se déclare seulement après la ménopause (Alliende et al., 2022). Ainsi, une caractérisation trop stricte du trouble pourrait renforcer cette sous-représentation déjà présente dans la recherche scientifique au sens large, et par conséquent donner lieu à une mauvaise catégorisation des manifestations symptomatiques féminines et donc augmenter le risque de lacunes diagnostiques.

Un autre trouble où cette disparité de l'allongement diagnostic s'illustre réside dans la dépression majeure, qu'on admet généralement toucher le double de femmes (Leach et al., 2008). Les mêmes raisonnements que ceux concernant la SCZ peuvent y être appliqués, étant donné qu'il a aussi été supposé une plus grande résilience de la part des hommes et des mécanismes de compensations mieux ajustés face à la détresse (Whitley, 2021). Cette explication semble cependant insuffisante lorsqu'on considère le nombre de suicides, qui touchent jusqu'à trois fois plus d'hommes (Struszczyk et al., 2019). Comme dans le cas de la SCZ, on peut dès lors opposer cette conception de facteurs protecteurs genrés à ceux qui contribuent directement au stress psychosocial et qui s'érigent en barrière à la poursuite d'un processus thérapeutique. S'il semble effectivement que les femmes traversant un premier épisode psychotique démontrent également d'un meilleur ajustement prémorbide et d'un fonctionnement social ensuite mieux préservé que pour leurs homologues masculins (Amoretti et al., 2025), elles sont d'autant plus nombreuses qu'eux à s'engager dans des comportements de recherche d'aide à l'apparition des premiers symptômes (Haavik et al., 2019). Il est cependant important de noter qu'il existe des différences culturelles dans ce parcours décrit comme plus favorable, moins souvent observé par exemple au Nord de l'Asie (Novick et al., 2016), et également qu'il ne semble pas forcément perdurer au-delà du premier épisode psychotique (Segarra et al., 2012).

Si toutes ces perspectives devaient ne pas suffire à rendre pleinement compte des différences G/S qui traversent l'épidémiologie et les premières étapes du parcours clinique SCZ, il pourrait paraître pertinent d'en conclure que les hormones dites féminines pourraient en effet endosser un rôle protecteur, et que la ménopause, marquée par leur déclin, précipiterait la survenue du trouble ou son aggravation. Plusieurs pistes semblent corroborer ce qui a été appelé l'hypothèse neuroprotectrice des œstrogènes (Riecher-Rössler et al., 2018), notamment en observant ses fluctuations au cours du cycle menstruel et tout au long de la vie. Une première étude particulièrement pertinente à ce sujet a été conduite par Hjelmervik et collègues (2024), sur une cohorte de femmes ne souffrant d'aucun trouble psychiatrique, mais qui participaient à un protocole où un bruit blanc et une charge émotionnelle négative constituaient le contexte propice à l'apparition

de pseudo-hallucinations auditives. Celles qui se trouvaient dans la phase lutéale de leur cycle (temps durant lequel les œstrogènes sont au plus bas) démontraient effectivement d'une plus grande propension à ces fausses alertes, dont le nombre pouvait être prédit grâce aux niveaux d'œstradiol (Hjelmervik et al., 2024). D'autres études réalisées plus particulièrement sur les femmes SCZ faisaient aussi état d'une aggravation des symptômes psychotiques durant la période prémenstruelle (Gleeson et al., 2016; Reilly et al., 2020). Noyan et collègues (2022) relevaient également une corrélation négative entre les niveaux d'œstrogènes lors du milieu de la phase lutéale et les symptômes négatifs chez des patientes SCZ examinées lors d'une étude par fMRI. Celle-ci dénotait aussi des patterns de connectivité cérébrale différents selon la phase du cycle et le statut psychiatrique, là aussi liés aux niveaux d'œstrogènes (Noyan et al., 2022). Ainsi, les fluctuations hormonales du cycle menstruel semblent effectivement avoir un rôle à jouer dans la santé mentale des femmes, qu'elles souffrent ou non de SCZ. Ces différences sont d'autant plus importantes à prendre en compte que la réponse aux antipsychotiques pourrait elle aussi fluctuer à travers le cycle, sans que ces changements ne soient toujours considérés par les professionnel·le·s prescrivant ladite médication (Yum et al., 2019). L'hypothèse neuroprotectrice a parfois aussi été étendue à la progestérone, étant donné que des récepteurs sensibles à cette autre hormone sexuelle majeure soient également retrouvés dans plusieurs structures cérébrales clefs telles que l'hippocampe, l'amygdale et à travers le cortex préfrontal (Rossetti et al., 2016). Bien que moins étudiée, la progestérone exerce aussi une action sur le système dopaminergique en jeu dans la SCZ, ainsi qu'un effet régulateur indirect sur les œstrogènes (Rodefer et al., 2022).

La question d'un profil atypique a ainsi été soulevée, entre autres en raison des taux de ces hormones potentiellement protectrices parfois retrouvés abaissés chez les femmes SCZ (Da Silva & Ravindran, 2015; Riecher-Rössler et al., 2018). Une première piste réside dans les interactions entre la prise d'antipsychotiques et l'hyperprolactinémie, à savoir l'élévation prolongée des taux de prolactine, tant chez les patientes que les patients (Rajkumar, 2014). La plupart des antipsychotiques usuellement prescrits à long terme agissent en tant qu'antagonistes des récepteurs de dopamine (D^2), également présents dans les cellules lactotrophes de l'hypophyse, et désinhibent ainsi la production de prolactine (Tsuboi et al., 2013). De ce fait, de nombreuses études sur les liens entre hormones et SCZ éludent la question de la prolactine, souvent considérée comme un facteur confondant découlant simplement d'un effet iatrogène (Misiak et al., 2018; Rajkumar, 2014). Pourtant, de hauts taux de prolactine sont aussi retrouvés lors de premiers épisodes psychotiques non-médicamentés (Cavaleri et al., 2023), soulevant la possibilité d'un rôle plus nuancé que celui du simple effet secondaire pour cette hormone dont de nombreuses autres dépendent. Finalement, la testostérone a quant à elle donné lieu à de nombreuses études dans le cadre de cette hypothèse

de profils atypiques. Des taux abaissés de l'androgène sont parfois retrouvés chez les hommes SCZ, bien que ces taux semblent fluctuer au cours du trouble et soient difficiles à démêler de l'effet cascade dans lequel il est impliqué en réponse au stress et à l'augmentation de cortisol (Krysta et al., 2016; Markham, 2012; Misiak et al., 2018; Petrikis et al., 2020).

Finalement qu'il s'agisse de biais d'échantillonnage, de comportements de recherche d'aide délayés par un meilleur ajustement, de stress psychosocial différemment genré, ou bel et bien d'hormones, force est de constater que les différences G/S parcourent non seulement la question du délai diagnostic, mais aussi tous les autres aspects du vécu clinique SCZ, et mérite donc que l'on s'y intéresse.

Pour ce faire, l'échantillon examiné ici a été stratifié par sexe, puis plusieurs hypothèses concernant la répartition de l'hyperprolactinémie en fonction du groupe (patient·e·s ou contrôles), ainsi que l'existence de profils hormonaux atypiques dans la SCZ ont été investigués. Les analyses ont revisité les données recueillies par Mendrek et collègues, dont la méthodologie complète peut être retrouvée dans leurs travaux. La principale question de recherche du présent essai porte donc sur l'hétérogénéité phénotypique SCZ, et l'apport du G/S et des hormones à la caractérisation des vécus cliniques singuliers.

Méthode

Participant·e·s

Un total de 70 participant·e·s ont pris part à la présente étude, dont 35 répondaient aux critères diagnostics du DSM-IV de la SCZ, tels qu'évalués par des expert·e·s psychiatres. Les personnes souffrant de psychoses affective, schizo-affective ou schizophréniforme étaient exclues. Ils et elles étaient apparié·e·s à 35 participant·e·s contrôles (Ctrl) en ce qui concerne l'âge, le sexe, la main dominante ainsi que le statut socio-économique des parents. L'échantillon était composé à 51.4% d'hommes, et la moyenne d'âge était de 32.33 ans (voire table 2). Tous les participant·e·s ont été recruté·e·s dans le cadre d'une étude plus large, menée à l'université de Montréal, comprenant une tâche fMRI (Potvin et al., 2017).

Tableau 1

Caractéristiques de l'échantillon

Variables	Groupe Ctrl Moyenne (ET)		Groupe SCZ Moyenne (ET)		T-tests t, p
	♂	♀	♂	♀	

Age (années)	32.1(7.77)	33.2(7.72)	32.4(7.69)	31.6(6.51)	-0.34, $p > .05$
Testostérone (pmol/L)	15.9(5.23)	1.35(0.77)	11.9(4.01)	2.15(0.66)	-1.11, $p < .05^*$
Œstradiol (pmol/L)	71(31.6)	231(212)	73.9(37.7)	189(133)	-0.48, $p > .05$
Progestérone (pmol/L)	2.09(1.08)	16.9(26.4)	2.79(1.08)	7.46(10.9)	-1.12, $p > .05$
Prolactine (pmol/L)	7.8(3.74)	15.1(20.7)	19.6(14.3)	19.7(15.1)	2.41, $p < .05^*$
MBSRI	5.43(0.95)	4.47(0.78)	4.59(0.97)	3.81(0.82)	-3.23, $p < .05^*$
FBSRI	4.42(0.43)	5.11(0.52)	4.51(0.53)	4.79(0.51)	-0.82, $p > .05$
NBSRI	4.51(0.35)	4.59(0.44)	4.45(0.63)	4.52(1.12)	-0.39, $p > .05$
PANSS positif	-	-	17.6(5.27)	19.2(8.33)	-0.68, $p > .05$
PANSS négatif	-	-	19.5(5.72)	21.4(8.68)	-0.76, $p > .05$
PANSS général	-	-	38.3(5.52)	42.6(14.2)	-1.17, $p > .05$
BPRS scz	-	-	21.8(6.74)	14.9(8.47)	2.08, $p > .05$
BPRS général	-	-	34.3(7.6)	25.5(12.7)	2.28, $p < .05^*$
Antipsychotiques (mg/j)	-	-	740(389)	486(310)	2.15, $p < .05^*$

Note. Les moyennes et écarts-types (ET) sont rapportés pour chaque variable. Les unités de mesures sont notées entre parenthèses, lorsqu'applicable. Pour les variables disposant d'un groupe contrôle et d'un groupe SCZ, les comparaisons (test T de Student indépendant, bilatéral) sont effectuées entre groupes, selon le sexe. Pour les échelles symptomatiques (PANSS, BPRS) et la dose d'antipsychotiques, les comparaisons sont faites pour le groupe SCZ, selon le sexe. Abréviations : SCZ : Schizophrénie ; Ctrl : Contrôle ; BSRI : Bem Sex Role Inventory; MBSRI : Echelle masculine ; FBSRI : Echelle féminine ; NBSRI : Echelle neutre ; PANSS : Positive and Negative Symptoms Scale ; BPRS : Brief Psychiatry Rating Scale. Tailles d'échantillons : Ctrl ♂ : n=18, Ctrl ♀ : n=17, SCZ ♂ : n=18, SCZ ♀ : n=17, N = 70. * $p < .05$

Procédure

Conformément à la déclaration d'Helsinki, un consentement écrit et éclairé était fourni par chaque participant·e avant le début de l'étude. Celle-ci a été approuvée par le comité d'éthique du Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, ainsi que par le Regroupement Neuroimagerie Québec. La capacité des patient·e·s à donner leur consentement a été évaluée en accord avec les recommandations de l'Association des Psychiatres du Canada (Lakis et al., 2011; Mendrek et al., 2011, 2012; Potvin et al., 2017). Au début de la session, un échantillon sanguin de 10mL était collecté puis immédiatement centrifugé afin d'en séparer le sérum, avant d'être réfrigéré à -40°C. Les taux sériques de testostérone, œstradiol, progestérone et prolactine étaient déterminés grâce à un système d'analyses par chimiluminescence automatisé (SYNCHRON LX1i 725, Beckam Coulter, USA). La sensibilité analytique était de 0.08 ng/mL et la plage dynamique de 0.08 à 40 ng/mL. Ce sont ces taux, en pmol/L ou en ng/mL qui seront utilisés dans la suite de ce travail. Les participant·e·s complétaient ensuite plusieurs mesures psychométriques, détaillées plus bas. Ils et elles prenaient ensuite place dans une IRM 3Tesla TIM Trio Siemens, dans lequel les données structurales étaient d'abord collectées. La tâche principale de l'étude consistait en une session fMRI, où différentes images à valence émotionnelle variable étaient présentées aux participants. Les données issues de cette tâche ne sont pas incluses dans les analyses suivantes (voir Potvin et al., 2014).

Les mesures utilisées dans le présent travail concernent d'abord les taux sériques des quatre hormones (testostérone, œstradiol, progestérone et prolactine). Ils seront comparés en fonction du groupe et du sexe, avant d'être mis en lien avec les mesures cliniques pertinentes. Celles-ci sont composées du PANSS et de ses différentes sous-échelles, du BPRS dans sa version générale et SCZ, ainsi que le BSRI, dans ses variantes masculine, féminine et neutre. Les dosages médicamenteux dans leurs équivalences en chlorpromazine sont également inclus.

Matériel

De nombreuses mesures ont été effectuées lors de la présente étude, dont pour commencer une évaluation psychiatrique menée d'après le DSM-IV (C. C. Bell, 1994) afin de confirmer que l'échantillon de patient·e·s corresponde bien aux critères diagnostics SCZ. Grâce à ce même manuel, un entretien semi-structuré était réalisé afin de vérifier que les personnes du groupe contrôle ne présentaient effectivement pas de troubles psychiatriques ou neurologiques. La tâche fMRI qui n'est pas reportée dans ce travail a été conduite au moyen d'un Scanner Siemens TRIO 3.0 Tesla, au sein de l'université de Montréal (Lakis et al., 2011 ; Mendrek et al., 2011, 2012 ; Potvin et al., 2017). D'autres tests ont également été administrés, notamment le EHI (pour *Edinburgh Handedness Inventory*, (Oldfield, 1971) afin de déterminer la latéralité de la main dominante. Les données sociodémographiques étaient aussi reportées d'après le système de classification canadien (NOC, 2011). Les principales analyses et graphiques produits dans le cadre de ce travail ont ensuite été effectuées grâce au logiciel RStudio dans sa version 4.3.2 (Posit Team, 2024) ainsi que Jasp 0.18.3 (JASP Team, 2024) en ce qui concerne la production de certaines tables descriptives. Les packages utilisés pour les analyses statistiques sur RStudio sont readxl, psych, nortest, plyr, dplyr, ez, car et gmodels; ainsi que rcompanion, corrgram, ggplot2, GGally, et la palette de couleurs wesanderson, concernant la réalisation des graphiques. Le crédit revient à leurs équipes de développement respectives.

Les données psychométriques ont été recueillies d'une part grâce au PANSS (pour *Positive and Negative Symptoms Scale*, (Kay et al., 1987), dont toutes les sous-échelles ont été incluses. Les symptômes du groupe SCZ ont également été mesurés à l'aide du BPRS (pour *Brief Psychiatry Rating Scale*, (Overall & Gorham, 2012) dont les scores ne sont pas examinés dans les analyses reportées ici, en raison de leur redondance avec le PANSS (M. Bell et al., 1992). Finalement, certains scores du BSRI (pour *Bem Sex Roles Inventory*, (Bem, 1974), initialement développée pour mesure l'adhérence aux normes de genre stéréotypés et déceler les personnes aux profils plus androgynes ont été utilisés. Cependant, les sous-échelles masculines/féminines du BSRI dans leur version dichotomique sont désormais datées et ne représentent pas les nuances modernes de l'incarnation

des rôles de genres. Dans ce travail, la sous-échelle neutre sera considérée pour sa mesure des traits socialement désirables, et les scores M/F seront combinés dans un score composite par une soustraction (F-M), reprenant le principe du score d'androgynie proposé par Bem (1974).

Hypothèses

Bien que le travail de mémoire ait exploré plus avant l'hypothèse des effets neuroprotecteurs de l'œstradiol et de la progestérone, le présent essai se concentre davantage sur la question des profils hormonaux atypiques. Les résultats reportés ici concernent donc la deuxième et quatrième hypothèse.

H2 : Davantage de personnes du groupe SCZ, une fois celui-ci stratifié par sexe, dépasseront le seuil de l'hyperprolactinémie

H4 : Des sous-groupes homogènes peuvent être trouvés de manière exploratoire au sein de l'échantillon SCZ, en fonction du sexe, des taux hormonaux, des rôles de genre et de la symptomatologie.

Résultats

Seule une partie des analyses du travail de mémoire est reportée ici, Le report des conditions d'application, des ANOVAs et tests de corrélations ont été omis. Afin d'examiner les profils hormonaux et de les comparer entre groupes, l'échantillon a été stratifié par sexe lors de l'analyse suivante.

Chi carré hyperprolactinémie

En premier lieu, la méthode du chi carré a été utilisée afin de rendre compte de la proportion d'hyperprolactinémie au sein de chaque groupe, dont le seuil a été fixé à 20 ng/ml pour les hommes et 25 ng/ml pour les femmes, d'après Peuskens et collègues (2014). La proportion de personnes atteintes d'hyperprolactinémie est de 23.5% chez les femmes SCZ, et de 0% chez les femmes du groupe Ctrl. Cette différence ne s'avère cependant pas significative, mais seulement tendancielle, $\chi^2(1) = 3.53$, $p < .1$. Chez les hommes, cette proportion s'élève à 33% chez les patients contre 0% dans le groupe contrôle, $\chi^2(1) = 7.2$, $p < .05$, le seuil de significativité est cette fois franchi.

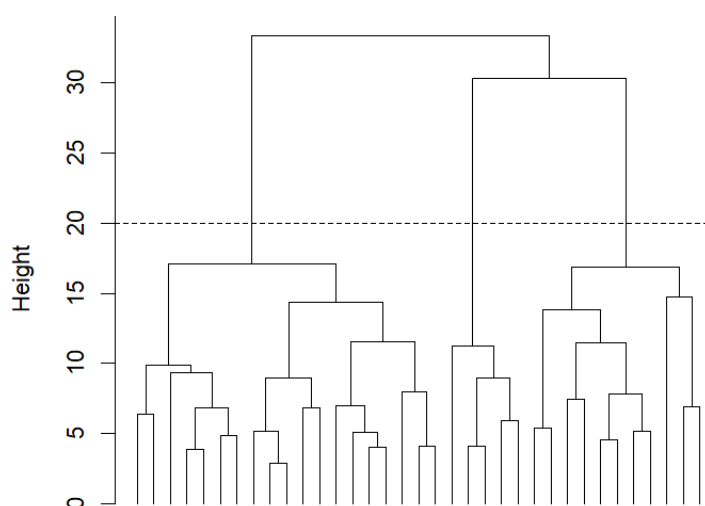
Analyse par clustering hiérarchique

Une analyse par clustering hiérarchique ascendante a été menée afin d'identifier de potentiels sous-groupes parmi les patient·e·s en fonctions du sexe, des taux hormonaux, des dosages médicamenteux, des rôles de genre tels qu'évalués par la sous-échelle NBSRI et le score composite d'androgynie, ainsi que les symptômes, selon les trois sous-échelles du PANSS. Une

standardisation en scores z a été effectuée pour toutes les variables, à l'exception du sexe, afin de mitiger les effets liés aux différences d'échelles. La mesure de dissimilarité « Manhattan » a été retenue compte tenu de la faible taille de notre échantillon, ainsi que la méthode d'agrégation de Ward, pour sa correspondance avec la nature exploratoire de notre analyse. Comme l'illustre le dendrogramme (Figure 7), une solution à 3 clusters semble indiquée selon le critère du plus grand écart de dissimilarité. Ces sous-groupes comportent 19, 11 et 5 personnes, le premier est essentiellement composé d'hommes, à l'exception d'une femme et les deux autres ne comptent que des femmes

Figure 1

ACH : Dendrogramme



Note. Chaque « feuille » du dendrogramme représente une personne. Les regroupements successifs indiquent la similarité entre les profils hormonaux et cliniques. L'agrégation a été réalisée selon la méthode de Ward. Les hauteurs des « branches » correspondent aux distances entre chaque groupe. La ligne de coupure (pointillée) isole $k = 3$ sous-groupes ou Clusters. Tailles d'échantillons : $n = 19, 11, 5, N = 35$.

Une MANOVA à effets fixes (facteur intersujets : clusters à trois niveaux) a été conduite sur l'ensemble des variables afin d'identifier celles qui discriminent significativement les sous-groupes. La trace de Pillai met en évidence un effet multivarié global de l'appartenance au cluster sur le vecteur des variables dépendante, $V = 1.79, F(2, 32) = 18.54, p < .05, \eta^2 = .9$. Plus spécifiquement, des différences significatives s'illustrent en ce qui concerne le sexe, $F(2, 32) = 131.66, p < .05, \eta^2 = .89$, les taux de testostérone, $F(2, 32) = 31.10, p < .05, \eta^2 = .66$, ceux d'œstradiol, $F(2, 32) = 12.11, p < .05, \eta^2 = .43$, les trois sous-échelles du PANSS (Positive, $F(2, 32) = 15.95, p < .05, \eta^2 = .5$, Négative, $F(2, 32) = 11.22, p < .05, \eta^2 = .41$, et Générale, $F(2, 32) = 35.15, p < .05, \eta^2 = .69$), et les antipsychotiques $F(2, 32) = 6.09, p < .05, \eta^2 = .28$. Ces différences n'atteignent pas le seuil de significativité en ce qui concerne la progestérone, $F(2, 32) = 2.04, p > .05, \eta^2 = .13$, la prolactine,

$F(2, 32) = .74, p > .05, \eta^2 = .04$, l'échelle composite du BSRI, $F(2, 32) = 12.11, p < .05, \eta^2 = .13$, et le NBSRI, $F(2, 32) = 1.08, p > .05, \eta^2 = .09$. Les tests Post-Hocs avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples montrent de nombreuses différences de moyennes entre les sous-groupes telles que reportées dans la table ci-dessous.

Tableau 2
Statistiques descriptives des variables selon les trois clusters

Variables	Clusters Moyenne (ET)		
	1	2	3
Testostérone (pmol/L)	11.34 (4.55)	1.93 ^a (0.64)	2.72 ^a (0.37)
Œstradiol (pmol/L)	71.91 ^a (37.61)	233.55 ^b (140.07)	120.4 ^{ab} (69.79)
Progestérone (pmol/L)	2.77 ^a (1.06)	9.09 ^a (12.2)	4.88 ^a (8.79)
Prolactine (pmol/L)	21.27 ^a (15.58)	19.92 ^a (15.52)	13.04 ^a (4.33)
PANSS +	17.42 ^a (5.19)	14.91 ^a (5.28)	29.8 (3.19)
PANSS -	19.74 ^a (5.66)	16.73 ^a (5.9)	31.2 (5.72)
PANSS Général	38.21 ^a (5.37)	34.55 ^a (6.88)	61.4 (7.4)
BSRI composite	0.96 ^a (0.61)	0.76 ^a (0.56)	1.51 ^a (0.95)
NBSRI	4.4 ^a (0.66)	4.84 ^a (1.21)	4.04 ^a (0.7)
Antipsychotiques (mg/j)	759.28 ^a (387.26)	559.88 ^{ab} (246.33)	200 ^b (143.37)

Note. Moyennes par Cluster. Les lettres en exposant indiquent les groupes homogènes issus des comparaisons post-hoc avec correction de Bonferroni : des moyennes partageant au moins une même lettre ne diffèrent pas significativement à $p < .05$. Abréviations : PANSS : Positive and Negative Symptoms Scale ; PANSS + : Echelle positive ; PANSS - : Echelle négative ; BSRI : Bem Sex Role Inventory ; NBSRI : Echelle neutre. Tailles d'échantillons : Cluster 1 : $n = 19$ (18 ♂, 1 ♀) ; Cluster 2 : $n = 11$ (11 ♀) ; Cluster 3 : $n = 5$ (5 ♀), $N = 35$.

Discussion

Interprétation des résultats

Le présent travail avait pour objectif d'explorer les particularités G/S observées au sein des profils symptomatologiques de la schizophrénie, en y intégrant l'étude de quatre hormones majeures : la testostérone, l'œstradiol, la progestérone et la prolactine. Les prévalences d'hyperprolactinémies ont été comparées entre patients et Ctrl, afin d'estimer indirectement le potentiel impact iatrogène des antipsychotiques sur la prolactine. Enfin, une analyse exploratoire des sous-groupes (clustering hiérarchique) a été conduite pour éclairer les interactions complexes entre marqueurs endocriniens, variables cliniques et exposition médicamenteuse.

Dans l'ensemble, les hypothèses ont pu être étayées, permettant ainsi d'affiner ou de nuancer les résultats antérieurs. De ce fait, les hormones semblent jouer un rôle important dans l'hétérogénéité

clinique présente dans la SCZ, et contribuent de façon tangible aux différences G/S qui s'y observent. Ces résultats plaident donc pour une prise en compte systématique des profils hormonaux, des stades de vie et de l'exposition pharmaceutique dans l'interprétation des phénotypes cliniques et, à terme, dans l'orientation d'approches de prise en charge individualisées.

Hyperprolactinémie

Un pourcentage plus élevé des personnes SCZ de notre échantillon souffre d'hyperprolactinémie, bien que ce résultat s'illustre ici uniquement en ce qui concerne les hommes. La littérature consultée s'accorde également pour en faire une condition atteignant une majorité des personnes sous traitement antipsychotique (Ates et al., 2015; Hamers et al., 2024; Medina-Loera et al., 2020; Montalvo et al., 2018) et pouvant se répercuter sur les fonctions cognitives et les symptômes SCZ (Ates et al., 2015; Delgado-Alvarado et al., 2019; Montalvo et al., 2018; Tost et al., 2020). Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec le fait que les hommes de notre échantillon sont également plus fortement médicamenteux que les femmes. Une grande variance des taux de prolactine chez toutes les personnes SCZ, ainsi que le seuil clinique plus élevé qui est appliqué aux femmes (25ng/ml contre 20ng/ml pour les hommes) peuvent également y apporter des éléments de nuance.

Bien que les antipsychotiques soient notoirement associés à l'hyperprolactinémie chez les personnes traitées au long terme, elle pourrait aussi se manifester plus ou moins fortement selon les individus (Ivanova et al., 2017). Au-delà de l'effet iatrogène, d'autres facteurs relevant par exemple de la génétique, de la réponse au stress et des différences G/S notamment, semblent intervenir. En effet, Ivanova et collègues (2017) ont identifié un variant génétique significativement plus souvent exprimé parmi les personnes SCZ présentant une hyperprolactinémie, que chez celles n'en ayant pas développé malgré un traitement par antipsychotiques. Le gène en question était également associé à l'activité de la prolactine en tant que cytokine et mis en lien avec des marqueurs immuno-inflammatoires (Ivanova et al., 2017). Or, une activation cytokinaire soutenue représente un indice de l'état inflammatoire associé à un stress élevé, qui représentent des processus potentiellement impliqués dans la pathogenèse de la SCZ (Na et al., 2014; Reale et al., 2021). La sécrétion de prolactine, tout comme celle de cortisol, est régulée par l'hypophyse par le biais de l'axe HPA, qui pourrait représenter le point de liaison entre stress, réponse inflammatoire et hormonale, connu comme étant dysfonctionnel au sein de la SCZ (Labad, 2019). Une analyse de ces biomarqueurs pourrait se révéler d'autant plus importante que le stress subjectif n'est pas toujours lié aux taux élevés de prolactine, pourtant retrouvés dès les prémices de la SCZ (Studerus et al., 2021). Cependant, selon Ittig et collègues (2017), des taux élevés de prolactine ne semblent

pas toujours constitué un indicateur fiable de transition vers la SCZ. Cette étude relève néanmoins qu'un lien semble exister entre hyperprolactinémie et réactivité au stress, tout particulièrement chez les femmes (Ittig et al., 2017). Ainsi, si l'hyperprolactinémie semble bel et bien être prépondérante chez les personnes SCZ, tout particulièrement celles traitées par antipsychotique au long court, sa prévalence semble également différer selon différents facteurs, dont le G/S. Ces éléments convergent vers un modèle intégratif où susceptibilité génétique, axe stress-inflammation et exposition aux antipsychotiques déterminent conjointement le risque et la sévérité potentielle de l'hyperprolactinémie.

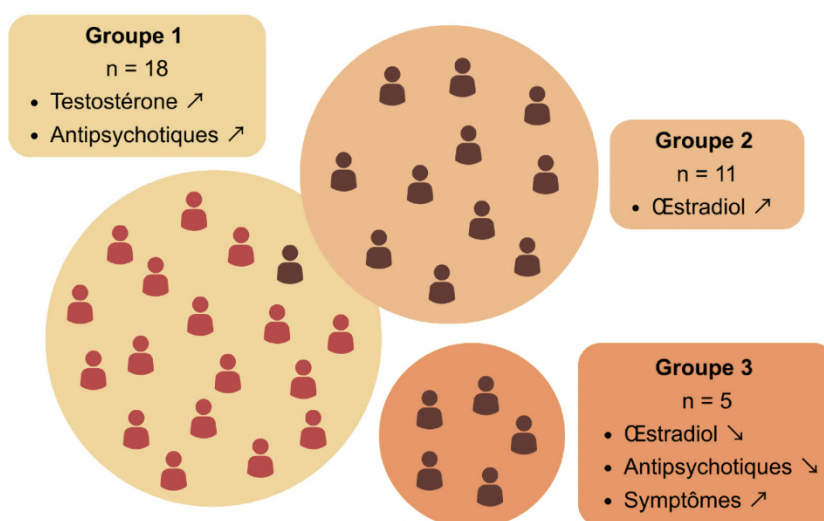
Ainsi, bien que l'hyperprolactinémie soit dans de nombreux cas liée à la prise d'antipsychotiques, des taux de prolactine élevés pourraient également être un biomarqueur de la réponse au stress inhérent à l'état psychotique aigu (Cavaleri et al., 2023; Toll et al., 2025). Les recours statistiques pour pouvoir isoler les effets iatrogènes sur la prolactine ne sont malheureusement que peu applicables à notre échantillon réduit. Une possibilité aurait pu résider dans l'examen d'une population FEP et n'ayant jamais été traitée par antipsychotiques. Une récente revue systématique et méta-analyse de Cavaleri et collègues (2023) proposait d'examiner les taux de prolactine rapportés par la littérature portant sur un FEP chez des patient·e·s n'ayant jamais été médicamentés, ou l'étant depuis moins de deux semaines. Les 17 études incluses concernaient 1757 individus en tout, et rapportaient des taux plus élevés de prolactine chez les patient·e·s, avec une large taille d'effet, sans effet modérateur de l'âge, du G/S ou de la sévérité des symptômes. Ces résultats qui s'intéressaient également à d'autres hormones produites par l'hypophyse antérieure, sont là encore mis en lien avec une hyperactivation de l'axe HPA et une réponse exacerbée au stress environnemental (Cavaleri et al., 2023). C'est également l'interprétation favorisée par une étude très récente de Toll et collègues (2025), observant des niveaux de BDNF (pour *Brain-Derived Neurotrophic Factors*) et de prolactine tout deux augmentés, là encore chez des patient·e·s FEP sans médication. Après avoir contrôlé d'autres facteurs dont le G/S, l'âge, le BMI, et l'usage de tabac ou de cannabis, l'étude montrait toujours qu'une association existait entre BDNF et prolactine. Il était proposé que la prolactine pouvait exercer un effet neuroprotecteur en réponse au stress, médié par l'augmentation concomitante de BDNF (Toll et al., 2025). Ainsi, l'hyperprolactinémie semble s'observer avant même qu'un traitement par antipsychotiques ne soit mis en place. La prolactine intervient donc d'une manière encore difficile à définir dans les interactions entre vulnérabilité au stress et hormones chez les patient·e·s, dès leur entrée dans la psychose.

Sous-groupes cliniques

Trois sous-groupes (voir Figure 2) ont été identifiés au sein de nos données selon les variables hormonales, les symptômes, la prise d'antipsychotique, le G/S et les mesures de rôles de genre. Ces groupes ont été formés au moyen d'un modèle basé sur le *deep learning*, cherchant à réduire l'hétérogénéité intra-groupe et augmenter celle entre les groupes (voir (Garcia-Dias et al., 2020), pour plus de détails sur la méthode statistique utilisée).

Figure 2

Illustration graphique des sous-groupes SCZ identifiés par Classification Hiérarchique Ascendante



Note. Les proportions de personnes réparties entre les groupes sont illustrées par les tailles des ronds colorés, mais ne sont pas à l'échelle. Les caractéristiques principales de chaque sous-groupe (selon les résultats de la MANOVA) sont précisées dans les encadrés. Les hommes sont indiqués en rouge et les femmes en brun.

Le premier sous-groupe est composé de tous les hommes de notre échantillon, ainsi qu'une femme. Ce premier sous-groupe est caractérisé, comme on peut s'y attendre, de taux de testostérone élevés, d'œstradiol et de progestérone plutôt bas et de prolactine dans la moyenne de ce qui a été observé chez les patient·e·s. Il s'agit également du sous-groupe dont la prise d'antipsychotique est la plus élevée. Le second groupe est composé exclusivement de femmes qui présentent un profil hormonal également prévisible, dont des taux de testostérone beaucoup plus bas que le premier groupe et plus élevés en ce qui concerne les hormones féminines. Ces deux premiers groupes ne diffèrent pas en termes de prolactine, de rôles de genre ni de niveau de symptômes, bien que les scores soient tendanciellement plus élevés chez le premier groupe, étant aussi tendanciellement plus lourdement médicamenteux.

Le dernier groupe, comportant seulement cinq femmes, se démarque des deux autres sur plusieurs aspects, notamment hormonal. En effet, les taux d'œstradiol se trouvent presque exactement entre

les deux premiers clusters, avec des niveaux atteignant à peine la moitié de ceux de l'autre sous-groupe composé de femmes. En outre, les mesures cliniques sur toutes les échelles du PANSS excèdent significativement celles des deux autres groupes. Bien qu'un lien causal ne puisse pas être établi, il est important de relever que ce groupe est également celui dont les membres reçoivent les dosages d'antipsychotique les moins élevés. Cet état de fait se reflète d'ailleurs sur les taux de prolactine légèrement plus bas retrouvés parmi ces cinq femmes, bien que la différence avec les deux autres groupes ne soit pas significative. Il n'existe pas non plus de différence des mesures de rôles de genre entre les trois groupes.

Cette approche stratifiée ne s'arrête pas uniquement au G/S, mais cherche à rassembler les profils hormonaux et cliniques similaires dans des sous-groupes caractérisant plus précisément l'importante hétérogénéité de la SCZ. Celle-ci pourrait en effet dépendre en partie de caractéristiques individuelles, telles que la réponse au traitement (Babinkostova et al., 2022) ou l'agressivité (Sisek-Šprem et al., 2015) ; qui, une fois prises en compte laissent apparaître des associations hormonales propres à certains sous-groupes. De même, les facteurs G/S interagissent avec les risques environnementaux, tels que les abus infantiles, susceptibles de laisser une empreinte durable sur le phénotype clinique, en particulier chez les femmes qui en sont aussi plus fréquemment victimes (Kelly et al., 2016).

L'analyse exploratoire effectuée ici s'émancipe néanmoins de ces résultats compte tenu de son approche ascendante au plus proche des données réelles, sans triage selon des critères prédéfinis. Cet angle a par exemple été adopté lors d'une étude IRMf de Chand et collègues (2020), sur plus de 300 patient·e·s SCZ, qui utilisait également le *deep learning* afin de différencier les sous-groupes cliniques selon des bases neuroanatomiques. L'étude met ainsi en lumière deux sous-types SCZ, caractérisés par des trajectoires pathologiques différentes, dont l'une seulement semble davantage neurodégénérative (Chand et al., 2020). Une revue de Schnack (2019) fait aussi mention de plusieurs études utilisant diverses méthodes d'identification de sous-groupes par *machine learning* appliquées à la SCZ, permettant d'approcher au mieux l'hétérogénéité clinique caractérisant cet ensemble de troubles complexes. L'auteur argumente également en faveur d'une intégration à la fois des caractéristiques cliniques et des biomarqueurs à cette approche par sous-groupes, ouvrant la porte à une conception plus individualisée de la prise en charge SCZ (Schnack, 2019). C'est également cette perspective qui a guidé l'analyse par sous-groupes reportée dans la présente étude, permettant ainsi d'identifier un sous-groupe de femmes aux symptômes particulièrement saillants et au profil hormonal atypique.

Limitations

Malgré la portée clinique prometteuse des résultats, plusieurs limites restreignent la force des inférences dont ils peuvent faire l'objet. Pour commencer, certains modulateurs hormonaux auraient bénéficié d'un contrôle plus fin, compte tenu de leurs nombreuses conséquences possibles. Dans un second temps, la présente étude souffre de certaines limites méthodologiques discutées ci-après.

Premièrement, plusieurs facteurs physiologiques, tels qu'un indice de masse corporelle élevé, le tabagisme, un âge avancé et un faible niveau d'activité physique, influencent la baisse de testostérone (Lokeshwar et al., 2021). Les niveaux hormonaux varient également en fonction des cycles circadiens et saisonniers (pic matinal et diminution hivernale chez les hommes), lesquels pourraient même s'accompagner d'effets mesurables sur la morphologie cérébrale (Murata et al., 2024). De ce fait, une prise en compte plus minutieuse de ces paramètres physiologiques dans la présente étude aurait été souhaitable. Deuxièmement, concernant l'œstradiol et la progestérone, bien qu'aucune participante ne recevait de contraception hormonale, les fluctuations menstruelles ont sans doute été insuffisamment contrôlées. Comme déjà mentionné, ces fluctuations ont pourtant de nombreuses répercussions sur la santé mentale des femmes, tant pour la population générale que SCZ (Gleeson et al., 2016; Hjelmervik et al., 2024; Noyan et al., 2022; Reilly et al., 2020). De plus, un âge plus élevé que 45 ans constituait un critère d'exclusion de l'étude, ce qui a de fait éconduit la possibilité de considérer les femmes ayant atteint la ménopause dans les analyses. Le présent travail ne fait donc pas exception concernant ces lacunes également reflétées par une partie de la littérature, pouvant restreindre les résultats obtenus. Troisièmement, les élévations de prolactine constatées dans notre échantillon SCZ pourraient avoir entraîné des conséquences indirectes sur les taux d'hormones féminines et de testostérone (Misiak et al., 2018; Riecher-Rössler et al., 2018). Bien que les corrélations entre prolactine et autres hormones soient ici faibles et non-significatives, une influence résiduelle d'un effet de cascade déclenché par l'élévation de la prolactine sur les niveaux de stress et les dérégulations endocriniennes ne peut être entièrement exclue (Babinkostova et al., 2022; Misiak et al., 2018; Sisek-Šprem et al., 2015). De plus, l'ensemble des patient·e·s prenaient des antipsychotiques au long court, dont l'influence sur l'hyperprolactinémie est difficile à isoler. Il est cependant important de rappeler que cet état de fait illustre la réalité clinique d'une vaste majorité des patient·e·s SCZ. Dans une large cohorte internationale (>1 million) seuls 9.6% à 28.5%, selon les pays, n'avaient pas reçu de prescription d'antipsychotique durant la période de l'étude, couvrant entre 5 et 10 ans (Sultana et al., 2019). Dans nos données, les associations entre dose et hormones restent faibles et non significatives, mais une part d'effet iatrogène non mesuré demeure plausible.

En ce qui concerne les limites relevant davantage de la méthodologie choisie, il est important de relever que l'analyse par clustering hiérarchique a été effectuée sans être différenciée selon le G/S compte tenu du trop faible échantillon qui aurait résulté d'une stratification supplémentaire à celle des groupes cliniques. Ce choix peut avoir eu une incidence sur la classification, compte tenu des différences hormonales existant entre G/S, que la standardisation a pu seulement mitiger. Pour cette raison, les résultats sont à interpréter avec prudence, et à considérer dans leur contexte exploratoire. Il serait intéressant de répliquer l'analyse sur de plus larges échantillons stratifiés par G/S. De plus, les comparaisons multiples effectuées particulièrement entre hormones et variables cliniques ont pu augmenter le risque de faux positifs. Les corrections statistiques de Bonferroni ont ici encore pu mitiger ce problème, sans pour autant l'éradiquer. Il est également toujours important de rappeler que corrélation n'implique pas causalité. De fait, les résultats obtenus sont également à interpréter avec prudence.

Enfin, la taille réduite de l'échantillon global limite la possibilité de généraliser les conclusions. Cette contrainte découle en grande partie du contexte de la collecte, réalisée dans le cadre d'une étude IRMf. Celle-ci pourrait en particulier avoir réduit la puissance de l'approche par classification hiérarchique, souvent plus performante sur de larges jeux de données. Les choix analytiques ont toutefois été adaptés en conséquence, afin de mitiger cette perte de précision. Finalement, nos résultats mettent en emphase l'importance que revêt une caractérisation au plus proche des individus qui composent la vaste diversité des présentations cliniques SCZ, et qui s'émancipe de ce fait d'une tentative de généralisation à l'entièreté de ce trouble hétérogène.

Implications cliniques

Ainsi, une considération plus fine des paramètres physiologiques importants que sont les taux hormonaux au sein de la SCZ, pourrait d'une part éclairer d'une nouvelle lueur les différences G/S qui y sont constatées ; et d'autre part s'inscrire dans une volonté de précision de la prise en charge thérapeutique. Compte tenu des présents résultats ainsi que de la littérature explorée tout au long de ce travail, il semble tout à fait primordial de considérer le sexe et le genre en tant que facteurs impactant de nombreux aspects de la SCZ. Bien que de notables progrès aient été réalisés afin d'inclure davantage de femmes dans la recherche et les essais cliniques depuis l'amendement de 1993, des inégalités et un manque de représentation persistent encore dans le milieu médical et psychiatrique (Sosinsky et al., 2022). De même, les personnes transgenres, non-binaires ou intersexes restent encore trop peu intégrées aux études, et les prises en charges manquent pour les problématiques uniques qui les concernent tout particulièrement (Nolan et al., 2023). De nombreux écarts de connaissances se constatent également toujours dans les manifestations

propres aux G/S au sein de la SCZ, et le ratio de participation entre hommes et femmes ne correspond que rarement à celui observé dans la prévalence du trouble (Kulkarni, 1997; Longenecker et al., 2010; Sosinsky et al., 2022). Une meilleure connaissance des premières manifestations psychotiques spécifiques aux femmes, pourrait pourtant réduire l'écart diagnostic particulièrement constaté parmi elles (Brand et al., 2021).

Etant donné que les hormones semblent médier les interactions uniques entre G/S et SCZ, il paraît également pertinent de renouveler les efforts permettant de les intégrer au mieux à la fois à notre compréhension du trouble, mais surtout à sa prise en charge éclairée (Lee et al., 2025). En outre des quatre hormones investiguées dans le présent travail, de nombreuses autres hormones bénéficieraient d'être systématiquement mesurées afin de rendre compte du profil endocrinien complet des patient·e·s et de sa potentielle atypie. Il serait par exemple pertinent de relever les taux des précurseurs de la testostérone, étant donné que les patterns atypiques observés chez les patient·e·s SCZ semblent différents, bien que parallèles, à ceux de l'androgène (Misiak et al., 2018). La mesure de cortisol pourrait également apporter une image plus complète des dérèglements hormonaux relevés, puisqu'il constitue un levier fondamental de la réponse au stress modulant les cascades hormonales, par le biais partagé de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Labad, 2019; Sinclair et al., 2014). Finalement, l'ocytocine, une hormone impliquée dans de nombreux comportements prosociaux, serait une candidate intéressante en vue d'adopter une perspective pleinement intégrative de la SCZ, mais également dans le développement de nouveaux traitements (Goh et al., 2021).

Finalement, la recherche de biomarqueurs spécifiques à la SCZ est une entreprise qui permettrait non seulement une prise en charge plus complète, mais également des possibilités de diagnostics plus précoces. Bien que des marqueurs génétiques, anatomiques, neurocognitifs et inflammatoires puissent déjà être établis dès l'entrée dans la psychose, il paraît pertinent d'envisager y intégrer une démarche de profilage plus exhaustif qui permettrait de mettre en place un suivi sur mesure, adapté aux besoins de chaque patient·e (Mirzakhani et al., 2014). Celui-ci pourrait bénéficier des informations supplémentaires qu'apporterait une prise en compte minutieuse des atypies hormonales, qu'elles découlent du haut stress qu'induit la SCZ dès sa phase prodromale (Na et al., 2014; Reale et al., 2021), ou qu'elles tiennent des effets iatrogènes de la médication subséquente (Cavaleri et al., 2023). De même, la considération des différences G/S impactant des domaines aussi divers que la prévalence du trouble, les caractéristiques cliniques, que les réponses aux traitements (Mazza et al., 2021) pourrait donner lieu à des stratégies de prévention et d'encadrement plus spécifiques aux contraintes rencontrées différemment selon la socialisation de genre et les dispositions physiologiques.

Conclusion

Pour conclure, des différences liées au genre dans sa dimension socioculturelle et au sexe dans ses implications hormonales s'illustrent bel et bien au sein des troubles du spectre de la schizophrénie, de ses manifestations cliniques variées aux corrélats neuronaux qui les sous-tendent. L'examen conjoint des enjeux liés à la socialisation de genre et des trajectoires neurodéveloppementales, embryonnaire comme pubertaire, étaye l'hypothèse d'une contribution endocrine (testostérone, œstradiol, progestérone, prolactine) à l'hétérogénéité phénotypique. En particulier, l'attention portée ici aux profils hormonaux atypiques, au potentiel effet neuroprotecteur des hormones féminines et à la forte prévalence de l'hyperprolactinémie chez les patient·e·s apparaît pertinente pour interpréter les variations symptomatiques. La présente étude apporte des éléments de confirmation et de nuance concernant la pertinence d'une stratification par G/S, ses corrélats hormonaux et leurs apports spécifiques aux différents phénotypes. En adoptant une approche par sous-groupes, elle permet également de souligner l'importance d'identifier les vulnérabilités individuelles autrement masquées par une conception cherchant l'homogénéité dans les troubles pourtant complexes qui constituent le spectre psychotique. Pour terminer, les efforts de caractérisation au plus proche des individus singuliers continuent d'être une avenue essentielle vers une prise en charge sensible aux spécificités liées au G/S et renseignée par les profils cliniques comme endocriniens, intégrative et pleinement éclairée.

Références

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 417-428. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Alliende, L. M., Czepielewski, L. S., Aceituno, D., Castañeda, C. P., Diaz, C., Iruretagoyena, B., Mena, C., Mena, C., Ramirez-Mahaluf, J. P., Tepper, Á., Vasquez, J., Fonseca, L., Machado, V., Hernández, C. E., Vargas-Upegui, C., Gomez-Cruz, G., Kobayashi-Romero, L. F., Moncada-Habib, T., Evans-Lacko, S., ... Crossley, N. A. (2022). Gender, age and geographical representation over the past 50 years of schizophrenia research. *Psychiatry Research*, 307, 114279. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114279>
- Amoretti, S., Mezquida, G., Verdolini, N., Bioque, M., Sánchez-Torres, A. M., Pina-Camacho, L., Zorrilla, I., Trabsa, A., Rodriguez-Jimenez, R., Corripio, I., Sarró, S., Ibañez, A., Usall, J., Segarra, R., Vieta, E., Roberto, N., Ramos-Quiroga, J. A., Tortorella, A., Menculini, G., ... Portilla, M. P. (2025). Negative symptoms and sex differences in first episode schizophrenia : What's their role in the functional outcome? A longitudinal study. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*, 18(2), 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.04.001>
- Ates, M. A., Tutuncu, R., Oner, I., Ercan, S., Basoglu, C., Algul, A., Balibey, H., Ipcioglu, O. M., Cetin, M., & Ebrinc, S. (2015). Relationship Between Plasma Levels of Prolactin and the Severity of Negative

-
- Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(1), 27-37. <https://doi.org/10.5455/bcp.20141212113905>
- Babinkostova, Z., Manuseva, N., & Markovic, S. (2022). Correlation Between the Different Types of Antipsychotics and Serum Cortisol, Dehydroepiandrosterone Sulfat and their Ratio in Schizophrenia. *PRILOZI*, 43(1), 29-39. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0003>
- Bell, C. C. (1994). DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 272(10), 828. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520100096046>
- Bell, M., Milstein, R., Beam-Goulet, J., Lysaker, P., & Cicchetti, D. (1992). The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale : Reliability, Comparability, and Predictive Validity. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 180(11), 723-728. <https://doi.org/10.1097/00005053-199211000-00007>
- Bem, S. L. (1974). The measurement of psychological androgyny. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 42(2), 155-162. <https://doi.org/10.1037/h0036215>
- Brand, B. A., De Boer, J. N., & Sommer, I. E. C. (2021). Estrogens in schizophrenia : Progress, current challenges and opportunities. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(3), 228-237. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000699>
- Carter, B., Wootten, J., Archie, S., Terry, A. L., & Anderson, K. K. (2022). Sex and gender differences in symptoms of early psychosis : A systematic review and meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, 25(4), 679-691. <https://doi.org/10.1007/s00737-022-01247-3>
- Cavaleri, D., Capogrosso, C. A., Guzzi, P., Bernasconi, G., Re, M., Misiak, B., Crocamo, C., Bartoli, F., & Carrà, G. (2023). Blood concentrations of anterior pituitary hormones in drug-naïve people with first-episode psychosis : A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 158, 106392. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106392>
- Chand, G. B., Dwyer, D. B., Erus, G., Sotiras, A., Varol, E., Srinivasan, D., Doshi, J., Pomponio, R., Pigoni, A., Dazzan, P., Kahn, R. S., Schnack, H. G., Zanetti, M. V., Meisenzahl, E., Busatto, G. F., Crespo-Facorro, B., Pantelis, C., Wood, S. J., Zhuo, C., ... Davatzikos, C. (2020). Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain*, 143(3), 1027-1038. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa025>
- Cuthbert, B. N., & Morris, S. E. (2021). Evolving Concepts of the Schizophrenia Spectrum : A Research Domain Criteria Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 641319. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641319>
- Da Silva, T. L., & Ravindran, A. V. (2015). Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia : A review. *Asian Journal of Psychiatry*, 18, 2-14. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.07.016>
- Delgado-Alvarado, M., Tordesillas-Gutierrez, D., Ayesa-Arriola, R., Canal, M., De La Foz, V. O.-G., Labad, J., & Crespo-Facorro, B. (2019). Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naïve first-episode psychosis female patients. *Archives of Women's Mental Health*, 22(3), 367-373. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0899-x>
- Garcia-Dias, R., Vieira, S., Lopez Pinaya, W. H., & Mechelli, A. (2020). Clustering analysis. In *Machine Learning* (p. 227-247). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815739-8.00013-4>
-

- Gellert, B., Ostrowski, J., Pinkas, J., & Religioni, U. (2025). Underdiagnosed and Misunderstood : Clinical Challenges and Educational Needs of Healthcare Professionals in Identifying Autism Spectrum Disorder in Women. *Behavioral Sciences*, 15(8), 1073. <https://doi.org/10.3390/bs15081073>
- Gleeson, P. C., Worsley, R., Gavrilidis, E., Nathoo, S., Ng, E., Lee, S., & Kulkarni, J. (2016). Menstrual cycle characteristics in women with persistent schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(5), 481-487. <https://doi.org/10.1177/0004867415590459>
- Goh, K. K., Chen, C.-H., & Lane, H.-Y. (2021). Oxytocin in Schizophrenia : Pathophysiology and Implications for Future Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2146. <https://doi.org/10.3390/ijms22042146>
- Guloksuz, S., & Van Os, J. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229-244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Haavik, L., Joa, I., Hatloy, K., Stain, H. J., & Langeveld, J. (2019). Help seeking for mental health problems in an adolescent population : The effect of gender. *Journal of Mental Health*, 28(5), 467-474. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1340630>
- Hamers, I. M. H., Brand, B. A., Begemann, M. J. H., Weickert, C. S., Weickert, T. W., & Sommer, I. E. C. (2024). The association of prolactin and gonadal hormones with cognition and symptoms in men with schizophrenia spectrum disorder : Divergent effects of testosterone and estrogen. *Schizophrenia Research*, 270, 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.06.022>
- Hjelmervik, H., Hausmann, M., Bless, J. J., Harkstad, N., Hugdahl, K., & Laloyaux, J. (2024). Estradiol driven change in hallucination proneness across the menstrual cycle as studied with a white noise paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, 159, 106410. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106410>
- Hoekstra, S., Bartz-Johannessen, C., Sinkeviciute, I., Reitan, S. K., Kroken, R. A., Løberg, E.-M., Larsen, T. K., Rettenbacher, M., Johnsen, E., & Sommer, I. E. (2021). Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder : Results from the BeSt InTro study. *Npj Schizophrenia*, 7(1), 39. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00170-3>
- Ittig, S., Studerus, E., Heitz, U., Menghini-Müller, S., Beck, K., Egloff, L., Leanza, L., Andreou, C., & Riecher-Rössler, A. (2017). Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis : Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophrenia Research*, 189, 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.010>
- Ivanova, S. A., Osmanova, D. Z., Boiko, A. S., Pozhidaev, I. V., Freidin, M. B., Fedorenko, O. Yu., Semke, A. V., Bokhan, N. A., Kornetova, E. G., Rakhmazova, L. D., Wilffert, B., & Loonen, A. J. M. (2017). Prolactin gene polymorphism (– 1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 182, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.029>
- JASP Team (2024). JASP, Version 0.95.1, <https://jasp-stats.org/>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kelly, D. L., Rowland, L. M., Patchan, K. M., Sullivan, K., Earl, A., Raley, H., Liu, F., Feldman, S., & McMahon, R. P. (2016). Schizophrenia clinical symptom differences in women vs. Men with and

- without a history of childhood physical abuse. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 10(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13034-016-0092-9>
- Krysta, K., Bratek, A., Koźmin-Burzyńska, A., & Krupka-Matuszczyk, I. (2016). Serum hormone levels and cognitive functioning in male schizophrenia patients. *European Psychiatry*, 33(S1), s256-s256. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.650>
- Kulkarni, J. (1997). Women and Schizophrenia : A Review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 31(1), 46-56. <https://doi.org/10.3109/00048679709073798>
- Labad, J. (2019). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>
- Lakis, N., Jiménez, J. A., Mancini-Marie, A., Stip, E., Lavoie, M. E., & Mendrek, A. (2011). Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia : Effects of valence and arousal. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.05.010>
- Leach, L. S., Christensen, H., Mackinnon, A. J., Windsor, T. D., & Butterworth, P. (2008). Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan : The role of psychosocial mediators. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43(12), 983-998. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0388-z>
- Lee, B. H., Eid, R. S., Hodges, T. E., Barth, C., & Galea, L. A. M. (2025). Leveraging research into sex differences and steroid hormones to improve brain health. *Nature Reviews Endocrinology*, 21(4), 214-229. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01061-0>
- Lokeshwar, S. D., Patel, P., Fantus, R. J., Halpern, J., Chang, C., Kargi, A. Y., & Ramasamy, R. (2021). Decline in Serum Testosterone Levels Among Adolescent and Young Adult Men in the USA. *European Urology Focus*, 7(4), 886-889. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.02.006>
- Longenecker, J., Genderson, J., Dickinson, D., Malley, J., Elvevåg, B., Weinberger, D. R., & Gold, J. (2010). Where have all the women gone? *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.023>
- Markham, J. A. (2012). Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(3), 187-207. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9184-2>
- Mazza, M., Caroppo, E., De Berardis, D., Marano, G., Avallone, C., Kotzalidis, G. D., Janiri, D., Moccia, L., Simonetti, A., Conte, E., Martinotti, G., Janiri, L., & Sani, G. (2021). Psychosis in Women : Time for Personalized Treatment. *Journal of Personalized Medicine*, 11(12), 1279. <https://doi.org/10.3390/jpm11121279>
- Medina-Loera, S., Flores-Medina, Y., Escamilla-Orozco, R. I., Saracco-Álvarez, R. A., Rosel-Vales, M., Flores-Ramos, M., & Mondragón-Maya, A. (2020). Association between prolactin serum levels and cognitive function in chronic schizophrenia patients. *Salud Mental*, 43(1), 21-25. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2020.004>
- Mendrek, A., Bourque, J., Dubé, A., Lakis, N., & Champagne, J. (2012). Emotion Processing in Women with Schizophrenia Is Menstrual Cycle Phase and Affective Valence Dependent : An fMRI Study. *ISRN Psychiatry*, 2012, 1-13. <https://doi.org/10.5402/2012/656274>
- Mendrek, A., Lakis, N., & Jiménez, J. (2011). Associations of sex steroid hormones with cerebral activations during mental rotation in men and women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1422-1426. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.016>

- Mirzakhani, H., Singh, F., & Cadenhead, K. S. (2014). Biomarkers in Psychosis : An Approach to Early Identification and Individualized Treatment. *Biomarkers in Medicine*, 8(1), 51-57.
<https://doi.org/10.2217/bmm.13.134>
- Misiak, B., Frydecka, D., Loska, O., Moustafa, A. A., Samochowiec, J., Kasznia, J., & Stańczykiewicz, B. (2018). Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 89, 92-102.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.007>
- Montalvo, I., Nadal, R., Armario, A., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Cabezas, Á., Solé, M., Algora, M. J., Sánchez-Gistau, V., Vilella, E., & Labad, J. (2018). Sex differences in the relationship between prolactin levels and impaired processing speed in early psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(6), 585-595. <https://doi.org/10.1177/0004867417744254>
- Murata, E. M., Pritschet, L., Grotzinger, H., Taylor, C. M., & Jacobs, E. G. (2024). Circadian rhythms tied to changes in brain morphology in a densely-sampled male. *The Journal of Neuroscience*, e0573242024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0573-24.2024>
- Na, K.-S., Jung, H.-Y., & Kim, Y.-K. (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 277-286. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.022>
- Nolan, C. J., Roepke, T. A., & Perreault, M. L. (2023). Beyond the Binary : Gender Inclusivity in Schizophrenia Research. *Biological Psychiatry*, 94(7), 543-549.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.03.018>
- Noyan, H., Hamamci, A., Firat, Z., Sarsilmaz, A., & Uçok, A. (2022). Menstrual Cycle-Related Changes in Women with Schizophrenia : A Resting-State fMRI Study. *Neuropsychobiology*, 81(4), 296-310.
<https://doi.org/10.1159/000522002>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness : The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (2012). *Brief Psychiatric Rating Scale* [Jeu de données].
<https://doi.org/10.1037/t01554-000>
- Patel, P. K., Leathem, L. D., Currin, D. L., & Karlsgodt, K. H. (2021). Adolescent Neurodevelopment and Vulnerability to Psychosis. *Biological Psychiatry*, 89(2), 184-193.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.028>
- Petrikis, P., Tigas, S., Tzallas, A. T., Karampas, A., Papadopoulos, I., & Skapinakis, P. (2020). Sex hormone levels in drug-naïve, first-episode patients with psychosis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 24(1), 20-24. <https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1699117>
- Posit team (2024). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston.
<http://www.posit.co/>.
- Potvin, S., Lungu, O., Tikász, A., & Mendrek, A. (2017). Abnormal effective fronto-limbic connectivity during emotion processing in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 72, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.08.004>

- Rajkumar, R. P. (2014). Prolactin and Psychopathology in Schizophrenia : A Literature Review and Reappraisal. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2014, 1-12.
<https://doi.org/10.1155/2014/175360>
- Reale, M., Costantini, E., & Greig, N. H. (2021). Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic : Potential Implications for Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 536257.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.536257>
- Reilly, T. J., Sagnay De La Bastida, V. C., Joyce, D. W., Cullen, A. E., & McGuire, P. (2020). Exacerbation of Psychosis During the Perimenstrual Phase of the Menstrual Cycle : Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 78-90. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz030>
- Riecher-Rössler, A., Butler, S., & Kulkarni, J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—A critical review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(6), 627-648.
<https://doi.org/10.1007/s00737-018-0847-9>
- Rodefer, J. S., Castleberry, A. L., & Whitaker, B. M. (2022). *A Systematic Review of the Involvement of Progesterone in Schizophrenia*.
- Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and Progestagens : Synthesis and Action in the Brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(7), jne.12402.
<https://doi.org/10.1111/jne.12402>
- Schnack, H. G. (2019). Improving individual predictions : Machine learning approaches for detecting and attacking heterogeneity in schizophrenia (and other psychiatric diseases). *Schizophrenia Research*, 214, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.023>
- Segarra, R., Ojeda, N., Zabala, A., García, J., Catalán, A., Eguíluz, J. I., & Gutiérrez, M. (2012). Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(2), 95-105.
<https://doi.org/10.1007/s00406-011-0218-2>
- Sinclair, D., Purves-Tyson, T. D., Allen, K. M., & Weickert, C. S. (2014). Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*, 231(8), 1581-1599.
<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
- Sisek-Šprem, M., Križaj, A., Jukić, V., Milošević, M., Petrović, Z., & Herceg, M. (2015). Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(2), 102-109. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.947320>
- Sommer, I. E., Tiihonen, J., Van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—A nation-wide cohort study. *Npj Schizophrenia*, 6(1), 12.
<https://doi.org/10.1038/s41537-020-0102-z>
- Sosinsky, A. Z., Rich-Edwards, J. W., Wiley, A., Wright, K., Spagnolo, P. A., & Joffe, H. (2022). Enrollment of female participants in United States drug and device phase 1–3 clinical trials between 2016 and 2019. *Contemporary Clinical Trials*, 115, 106718. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106718>
- Statistics Canada, & Employment and Social Development Canada. (2012). *National Occupational Classification (NOC) 2011* (Catalogue no. 12-583-X). Statistics Canada
- Struszczyk, S., Galdas, P. M., & Tiffin, P. A. (2019). Men and suicide prevention : A scoping review. *Journal of Mental Health*, 28(1), 80-88. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1370638>

- Studerus, E., Ittig, S., Beck, K., Del Cacho, N., Vila-Badia, R., Butjosa, A., Usall, J., & Riecher-Rössler, A. (2021). Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 428-434. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.014>
- Sultana, J., Hurtado, I., Bejarano-Quisoboni, D., Giorgianni, F., Huybrechts, K. F., Lu, Z., Patorno, E., Sanfélix-Gimeno, G., Tari, D. U., & Trifirò, G. (2019). Antipsychotic utilization patterns among patients with schizophrenic disorder : A cross-national analysis in four countries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(7), 1005-1015. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02654-9>
- Toll, A., Bergé, D., Martínez-Sadurní, L., Trabsa, A., Perez-Sola, V., & Mané, A. (2025). Hyperprolactinemia in drug-naïve first episode psychosis and its association with BDNF levels. *The European Journal of Psychiatry*, 39(3), 100307. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2025.100307>
- Tost, M., Armario, A., Barbero, J. D., Cobo, J., García-Rizo, C., Bioque, M., Usall, J., Huerta-Ramos, E., Soria, V., & Labad, J. (2020). Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia : Thyroid Hormones and Prolactin. *Clinical Drug Investigation*, 40(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>
- Tsuboi, T., Bies, R. R., Suzuki, T., Mamo, D. C., Pollock, B. G., Graff-Guerrero, A., Mimura, M., & Uchida, H. (2013). Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia : Analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.05.010>
- Whitley, R. (2021). Risk Factors and Rates of Depression in Men : Do Males Have Greater Resilience, or Is Male Depression Underrecognized and Underdiagnosed? In R. Whitley, *Men's Issues and Men's Mental Health* (p. 105-125). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-86320-3_5
- Young, S., Adamo, N., Ásgeirsdóttir, B. B., Branney, P., Beckett, M., Colley, W., Cubbin, S., Deeley, Q., Farrag, E., Gudjonsson, G., Hill, P., Hollingdale, J., Kilic, O., Lloyd, T., Mason, P., Paliokosta, E., Perecherla, S., Sedgwick, J., Skirrow, C., ... Woodhouse, E. (2020). Females with ADHD : An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatry*, 20(1), 404. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02707-9>
- Yum, S. K., Yum, S. Y., & Kim, T. (2019). The problem of medicating women like the men : Conceptual discussion of menstrual cycle-dependent psychopharmacology. *Translational and Clinical Pharmacology*, 27(4), 127. <https://doi.org/10.12793/tcp.2019.27.4.127>