

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Implication des femelles dans les modèles animaux : un enjeu méconnu de l'étude des addictions

Fanny Saulnier¹, Florence Noble¹, Claire Leconte¹

¹ Université Paris Cité, Inserm, CNRS, HealthFex, F-75006 Paris, France

Résumé : En raison de facteurs socio-culturels, l'addiction a longtemps été étudiée presque exclusivement sous l'angle masculin. Bien que les études cliniques et précliniques incluant des femmes et des femelles (dans les modèles animaux) soient plus nombreuses, elles restent encore très minoritaires. Dans cette revue, nous synthétisons les nombreuses différences de comportement observées entre mâles et femelles dans les modèles précliniques de l'addiction – notamment dans les effets comportementaux liés à une consommation aiguë ou chronique de drogues, ainsi que dans les mécanismes de sevrage et leurs régulations moléculaires. Le dimorphisme sexuel retrouvé dans les modèles animaux souligne l'importance d'une plus grande inclusion du sexe féminin dans les recherches scientifiques. Il est essentiel d'adapter les protocoles expérimentaux à chaque sexe pour établir non pas un, mais deux modèles de référence, et ainsi développer des traitements spécifiques et personnalisés selon le sexe.

Mots-clés : Addiction ; modèles animaux ; différences mâles-femelles

Abstract : In the last decade, preclinical research in addictive behaviour gradually started to include female models, illustrating a shift in how research approaches sex differences. Despite this observation, there is still a knowledge-gap concerning female-specific addictive behaviours and sex differences in this domain. In this review, we describe these sex differences in several preclinical models of addiction (conditioned place preference, self-administration...), highlighting the frailty of current research and providing methodological guidelines to further study addiction in females. We provide a brief overview of the molecular basis of those differences and argue for a better inclusion of females in preclinical research of addiction. These differences also demonstrate that it is now critical to adapt experimental designs to females in order to develop adapted treatments to females and women.

Key-words : Addiction ; animal models ; sex differences

1. L'ADDICTION – UNE MALADIE SEXUELLEMENT DIFFERENCIÉE

Principalement à cause de facteurs socio-culturels, l'addiction a longtemps été considérée uniquement sous un prisme masculin. Cette pathologie n'est pourtant pas uniforme : elle se manifeste, se développe et s'exprime différemment selon le sexe. Les femmes subissent généralement une stigmatisation plus forte, elles consomment souvent seules et évitent de demander de l'aide ; les femmes étant socialement déterminées à être plus résilientes et discrètes. L'addiction est socialement construite comme une maladie « masculine », avec l'intoxication comme outil de performance de la masculinité^{1,2}. Il y a donc très certainement une sous-évaluation diagnostique de l'addiction chez les femmes qui est le résultat d'un ensemble de biais socio-culturels. En effet, si l'addiction est une maladie plus prévalente chez les hommes que chez les femmes³, cette différence s'est amenuisée au fil des décennies⁴. Par exemple, la part des femmes dans les personnes ayant une consommation à risque d'alcool est actuellement de 47%, mais la consommation d'alcool diminue chez les hommes tandis que de plus en plus de femmes sont diagnostiquées avec un trouble d'usage de l'alcool. De même, dans le cadre de la crise des opioïdes aux Etats-Unis, bien que la consommation globale d'opioïdes à usage non médical diminue chez les deux sexes, celle d'héroïne augmente, et ce plus rapidement chez les femmes que chez les hommes⁵.

La recherche actuelle révèle de plus en plus des mécanismes biologiques, psychologiques et sociaux distincts entre les hommes et les femmes. Par exemple, les trajectoires de consommation et le développement des troubles de l'usage de drogues ne sont pas les mêmes en fonction du sexe. En effet, si les hommes consomment quantitativement plus, les femmes développent plus rapidement un trouble de l'usage. Selon le DSM-V, le trouble de l'usage de drogue se caractérise par la présence d'au moins deux des symptômes suivants : l'usage répété en dépit des conséquences négatives, le désir urgent de consommation (*craving*), la tolérance, ou encore l'apparition de symptômes de sevrage. Il peut être conceptualisé en trois phases : l'intoxication et le renforcement positif – caractérisé par l'euphorie et la récompense des premières prises – le sevrage et le renforcement négatif – caractérisé par des symptômes physiques et psychologiques lors de l'arrêt – et l'anticipation – caractérisée par des rechutes⁶.

Ces phases semblent se dérouler différemment chez les hommes et les femmes, bien que cela reste peu étudié. Il existerait tout d'abord une différence motivationnelle : les hommes consommeraient plus par plaisir, tandis que les femmes montreraient une plus grande tendance à l'automédication. Cette dernière permettrait aux patientes atteintes de pathologies psychiatriques de pallier certains de leurs symptômes. Cette théorie de l'automédication expliquerait la forte comorbidité entre addiction et d'autres pathologies, telles que les troubles anxieux et les états de stress post-traumatiques^{7,8}. Par exemple, les femmes avec un trouble de l'usage des opioïdes ont deux fois plus de risque que les hommes de souffrir d'un stress post-traumatique et d'avoir subi des violences sexuelles^{9,10}.

La communauté scientifique manque d'études portant sur les caractéristiques de l'addiction chez les femmes, ainsi que sur l'efficacité des traitements. Les femmes sont, en effet, particulièrement sous-représentées dans les centres de traitements de l'addiction, mais aussi dans les essais cliniques concernant des potentiels traitements pharmacologiques. De même, elles sont les grandes absentes du *National Survey on Drug Use and Health 2023* qui étudie les conduites addictives chaque année¹¹. Ignorer les différences hommes-femmes conduit à des diagnostics tardifs, des prises en charge inadaptées, et perpétue des inégalités de santé. Reconnaître l'addiction comme une maladie sexuellement différenciée, et en caractériser les différences, apparaît donc impératif.

2. QUELLE PLACE POUR LES FEMELLES DANS LES ETUDES PRECLINIQUES DE L'ADDICTION ?

Comme pour les études cliniques, les modèles de recherche préclinique ont, en très grande majorité, été conceptualisés et adaptés au comportement des mâles. C'est seulement depuis une vingtaine d'années que quelques études commencent à inclure des femelles, et elles restent une minorité. Or, il a été montré que les résultats comportementaux obtenus avec des modèles mâles ne pouvaient être généralisés aux femelles¹² puisque leurs comportements de défense¹³, de peur¹⁴, d'apprentissage¹⁵ mais aussi leur sommeil¹⁶ et leurs interactions sociales¹⁷ s'exprimaient différemment. Plus particulièrement, concernant les comportements anxieux – qui participent au renforcement négatif de l'addiction –, les principaux modèles animaux ont été critiqués car ils ne prenaient pas en compte les spécificités comportementales des femelles^{18,19}. Il est donc indispensable en recherche préclinique, d'adapter les modèles animaux aux femelles. Une autre différence importante est la sensibilité plus forte des femelles à certains effets des drogues. Par exemple, pour induire une réponse analgésique similaire, une dose plus faible de morphine est nécessaire chez les femelles par rapport aux mâles^{20,21}. Cela peut donc suggérer que les femelles auraient des comportements induits par les drogues et des réponses doses dépendantes différentes.

L'une des principales raisons exprimées pour ne pas étudier les femelles dans les études précliniques, serait que leur cycle menstruel induirait une plus grande variabilité. Cependant, il a été montré que la mesure de ce cycle induisait plus de biais que les effets du cycle en tant que tels²² mais aussi que la variabilité inter individuelle des femelles n'était pas différente de celles des mâles^{18,19}, malgré les différentes phases du cycle. Les femelles peuvent donc être étudiées avec le même nombre d'animaux que les mâles.

3. EXPOSITION AUX DROGUES : DES EFFETS COMPORTEMENTAUX DISTINCTS SELON LE SEXE

3.1. Renforcement positif

Globalement, il y a un manque de littérature préclinique sur les femelles, bien que cela varie en fonction des drogues – avec une littérature plus fournie concernant la morphine mais presque inexistante concernant la cocaïne. En préclinique, l'addiction est essentiellement étudiée à l'aide de deux modèles : l'auto-administration de substance (appui volontaire sur un levier pour recevoir la substance) et la préférence de place conditionnée (acquisition d'une mémoire associative entre l'effet récompensant de la substance et un contexte environnemental neutre). Dans les modèles d'auto-administration, les souris femelles semblent être plus sensibles aux effets renforçants de l'héroïne, puisqu'une plus petite dose est nécessaire au développement d'un comportement addictif équivalent à celui des mâles. Enfin, elles acquièrent plus rapidement une dépendance aux opioïdes, à la méthamphétamine et à l'éthanol (voir²³ pour revue extensive des différences de sexe dans les modèles d'auto-administration).

Cette différence se retrouve aussi dans les modèles de préférence de place, où la dose nécessaire de drogue pour développer une préférence pour le contexte associé à celle-ci est plus faible chez les femelles que chez les mâles, que ce soit pour la morphine^{24,25}, la cocaïne²⁶, la méthamphétamine²⁷ ou la nicotine²⁸.

3.2. Renforcement négatif

Les femelles ont des comportements de sevrage différents de ceux des mâles²⁹, qui peuvent expliquer certaines spécificités dépendantes du sexe dans les schémas de rechute. Dans les modèles précliniques, les symptômes de sevrage sont particulièrement étudiés. Ils permettent également d'étudier la réinstallation spontanée de la consommation — qu'elle soit induite par le stress ou un contexte spécifique — ainsi que la réinstallation provoquée, afin de modéliser les mécanismes de la rechute. Les résultats montrent des différences marquées selon le sexe : chez les femelles, la réinstallation de l'auto-administration de cocaïne³⁰ ou de méthamphétamine²³ est plus rapide que chez les mâles. Ces différences de rechute peuvent en partie s'expliquer par des différences d'expression des comportements anxieux, ainsi qu'une sensibilité particulière au stress¹⁸.

Ainsi, mâles et femelles ont des comportements s'exprimant différemment dans les modèles précliniques de stress et d'addiction et chaque sexe doit donc être étudié de manière adaptée.

4. DES MODULATIONS MOLECULAIRES DEPENDANTES DU SEXE

S'il existe des différences comportementales entre les mâles et femelles dans les modèles d'addiction, il existe aussi des différences de modulations moléculaires induites par les drogues ou le stress, bien que, une nouvelle fois, ces différences soient peu étudiées^{26,31,32}.

4.1. Renforcement positif

La dopamine, est un neurotransmetteur clé de la neurobiologie de l'addiction, puisqu'elle est à l'origine de la modulation des comportements de plaisir et motivationnels. L'administration de drogue augmente directement ou non la libération de dopamine. Cette dernière se lie entre autres aux récepteurs dopaminergiques DRD1 et DRD2, dont la répartition au sein des structures cérébrales est organisée différemment selon le sexe. Par exemple, les mâles expriment plus de DRD1 dans le striatum que les femelles³³. De plus, l'activité de certains neurones dopaminergiques durant la prise de cocaïne est modulée par le cycle menstruel des animaux³³. Enfin, l'injection d'antagoniste DRD2 atténue la préférence de place pour la morphine uniquement chez les mâles²⁴.

Durant l'acquisition de la dépendance aux drogues, la dopamine est elle-même modulée par d'autres systèmes. Ainsi, le système opioïde endogène participe activement au développement de l'addiction, que ce soit aux opioïdes ou à d'autres drogues. Plus spécifiquement, suite à une administration d'opioïde de synthèse, l'activation des récepteurs opioïdes μ (MOR), augmente la libération de dopamine, ce qui promeut leurs effets euphoriques. Ils sont aussi partiellement responsables de la tolérance aux opioïdes induits par des prises régulières. Or, il a été montré que l'estradiol influence leur activation mais aussi leur désensibilisation³⁴ — qui seraient donc sexuellement différenciées. De plus, le polymorphisme A118G (identifié dans des études humaines comme associé à un phénotype vulnérable aux addictions) du gène OPRM1 (codant les MOR) bloque l'acquisition d'une préférence de place à la morphine chez les femelles mais pas chez les mâles³⁵. Ces études sur les modulations sexuellement différenciées des MOR renforcent le besoin d'étudier les mécanismes moléculaires de la dépendance spécifiques à chaque sexe.

Les récepteurs cholinergiques nicotiniques sont aussi des modulateurs positifs des neurones dopaminergiques impliqués particulièrement mais pas uniquement dans l'addiction à la nicotine. Or, certains polymorphismes — l'existence de différents allèles du même gène — de ces récepteurs modulent les comportements de recherche de drogue uniquement chez les femelles³⁶. Enfin, dans des conditions physiologiques, les neurones GABAergiques inhibent certaines projections dopaminergiques : le neurotransmetteur GABA est libéré et active ses récepteurs situés sur les dendrites des neurones dopaminergiques, ce qui diminue la libération de dopamine. Cependant, la morphine, la cocaïne et l'éthanol inhibent directement ou indirectement ces neurones GABAergiques, ce qui induit une désinhibition des neurones dopaminergiques.

Cette implication des récepteurs GABAergiques dans l'acquisition de la dépendance semble être, elle aussi, sexuellement dépendante. En effet, si un agoniste GABA est capable de bloquer l'acquisition d'une préférence de place à la morphine aussi bien chez les mâles que chez les femelles, une dose plus forte est néanmoins nécessaire pour observer cet effet chez les femelles³⁷.

4.2. Renforcement négatif

De la même manière, si les symptômes de sevrage et les comportements de type anxieux, ainsi que les comportements de rechute sont plus importants chez les femelles, il se peut que les modulations moléculaires qui les sous-tendent soient, elles aussi, sexuellement différenciées. Les récepteurs opioïdes κ (KOR) sont décrits dans la littérature, comme les principaux médiateurs des symptômes de sevrage, quelle que soit la drogue^{32,38}. L'augmentation de la concentration de dopamine suite à une prise de drogue, entraîne des cascades de signalisation intracellulaire induites par l'activation des récepteurs dopaminergiques, pouvant entraîner une augmentation de la synthèse de dynorphine (agoniste endogène des KOR)³⁹. Suite à l'activation des KOR, la synthèse de dopamine est inhibée, induisant de nombreux symptômes lors du sevrage, dont l'anxiété. Les KOR modulent par ailleurs l'expression du récepteur de la corticolibérine, à l'origine de la réponse hormonale de stress. De façon intéressante, les KOR sont sexuellement dimorphiques. Tout d'abord le gène codant pour la dynorphine présente un polymorphisme sexuel, induisant donc une activation différente des KOR³². Leur signalisation intracellulaire est aussi différente entre femelles et mâles³⁸. Enfin, ils sont exprimés différemment dans certaines régions cérébrales selon les sexes⁴⁰, et peuvent interagir avec des hormones sexuelles³³. Il est donc attendu que leurs effets soient, eux aussi, sexuellement distincts. Il a ainsi été montré que l'inactivation du gène codant pour la dynorphine réduisait la prise d'éthanol uniquement chez les femelles⁴¹.

Ainsi, bien que la littérature sur les modulations moléculaires induites par la prise de drogue soit abondante, peu d'études intègrent la variable du sexe dans leurs analyses. Les rares travaux précliniques disponibles sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les comportements addictifs révèlent pourtant des différences marquées entre mâles et femelles. Il apparaît donc essentiel de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'addiction, notamment chez les femelles.

5. CONCLUSION – IMPORTANCE DES TRAITEMENTS ADAPTES AU SEXE

Pour résumer, les femmes et les femelles sont les grandes absentes de la recherche en biologie de l'addiction que ce soit en clinique ou en préclinique. Elles ne sont que peu étudiées dans la recherche fondamentale – qui s'intéresse surtout aux femelles pour étudier l'effet de l'exposition maternelle sur la descendance mâle – et, lorsqu'elles le sont, il apparaît clairement que les modèles utilisés sont peu adaptés. Or, le peu de recherche actuelle nous démontre pourtant l'existence de différences comportementales et moléculaires dans la neurobiologie de l'addiction. Les femmes, quant à elles, sont aussi sous-représentées dans les essais cliniques, essais d'ores et déjà peu fréquents dans le domaine de l'addiction.

L'histoire de la recherche médicale a pourtant démontré les failles induites par cette omniprésence du modèle masculin. Seuls 19% des essais cliniques portant sur des maladies psychiatriques réalisés entre 2009 et 2019 comportaient autant de participantes que de participants⁴². Lorsque des essais cliniques d'un traitement sont réalisés essentiellement chez des hommes, cela est aux dépens du traitement futur des femmes. Le scandale de l'Ambien® en est un bon exemple : ce somnifère est métabolisé plus lentement chez les femmes que chez les hommes. Si les premiers essais cliniques avaient été effectués chez les deux sexes, le dosage aurait été réduit chez les femmes afin d'éviter un effet pharmacologique accru et de nombreux effets secondaires, dont la somnolence⁴³. Plus étonnant encore, alors que la dépression touche deux fois plus les femmes, elles ne représentent que 40 % des participants dans les essais cliniques portant sur l'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs. En extrapolant à notre sujet initial, nous pouvons nous demander si les dosages préconisés de méthadone, un traitement de substitution à l'addiction aux opioïdes, leur sont réellement adaptés, lorsque l'on sait que les femmes représentent seulement 22 à 48 % des participants des essais cliniques⁴⁴. En effet, une étude portant sur les trajectoires de soins des patients traités à la méthadone a montré une moindre efficacité du traitement – et un plus grand pourcentage de risque d'arrêt de celui-ci – chez les femmes⁴⁵, bien qu'il y ait encore un manque de recherche à ce sujet⁴⁴.

Il est désormais recommandé dans toutes les études, cliniques et précliniques, d'inclure le sexe féminin, afin de pouvoir, un jour, avoir des traitements adaptés (cibles pharmacologiques, dosages) aux spécificités de chaque sexe. C'est un impératif pour une médecine plus juste et efficace.

Contribution des auteurs : Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

6. REFERENCES

1. Courtenay, W. H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc. Sci. Med.* 50, 1385–1401 (2000).
2. Connell, R. W. *Masculinities*. (Routledge, 1985).
3. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2022. doi.org/10.18356/9789210019545 (2022).
4. Ellis, R. A., Bailey, A. J., Jordan, C., Shapiro, H., Greenfield, S. F. & McHugh, R. K. Gender differences in illicit drug access, use and use disorder: Analysis of National Survey on Drug Use and Health data. *J. Psychiatr. Res.* 175, 118–122 (2024).
5. Marsh, J. C., Park, K., Lin, Y.-A. & Bersamira, C. Gender differences in trends for heroin use and nonmedical prescription opioid use, 2007–2014. *J. Subst. Abuse Treat.* 87, 79–85 (2018).
6. Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Scholzburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade C. L., Whitfield T. W. & George O. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology* 76 Pt B, 370–382 (2014).
7. Khantzian, E. J. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am. J. Psychiatry* 142, 1259–1264 (1985).
8. Volpicelli, J., Balaraman, G., Hahn, J., Wallace, H. & Bux, D. The role of uncontrollable trauma in the development of PTSD and alcohol addiction. *Alcohol Res. Health* 23, 256–262 (1999).
9. Elman, I. & Borsook, D. The failing cascade: Comorbid post traumatic stress- and opioid use disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 103, 374–383 (2019).
10. McHugh, R. K., Nguyen, M. D., Chartoff, E. H., Sugarman, D. E. & Greenfield, S. F. Gender differences in the prevalence of heroin and opioid analgesic misuse in the United States, 2015–2019. *Drug Alcohol Depend.* 227, 108978 (2021).
11. Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2023 National Survey on Drug Use and Health. (2023).
12. Palanza, P. & Parmigiani, S. How does sex matter? Behavior, stress and animal models of neurobehavioral disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 76, 134–143 (2017).
13. Litvin, Y., Pentkowski, N. S., Blanchard, D. C. & Blanchard, R. J. CRF Type1 receptors in the dorsal periaqueductal gray modulate anxiety-induce defensive behaviors. *Horm. Behav.* 52, 244–251 (2007).
14. Day, H. L. L. & Stevenson, C. W. The neurobiological basis of sex differences in learned fear and its inhibition. *Eur. J. Neurosci.* 52, 2466–2486 (2020).
15. Koszałka, A., Lustyk, K. & Pytka, K. Sex-dependent differences in animal cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 153, 105374 (2023).
16. Dib, R., Gervais, N. J. & Mongrain, V. A review of the current state of knowledge on sex differences in sleep and circadian phenotypes in rodents. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms* 11, 100068 (2021).
17. Granza, A. E., Amaral, I. M., Monteiro, D. G., Salti, A., Hofer, A. & El Rawas, R. Social interaction is less rewarding in adult female than in male mice. *Brain Sci.* 13, 1445 (2023).
18. Scholl, J. L., Afzal, A., Fox, L. C., Watt, M. J. & Forster, G. L. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol. Behav.* 211, 112670 (2019).
19. Börchers, S., Krieger, J.-P., Asker, M., Maric, I. & Skibicka, K. P. Commonly-used rodent tests of anxiety-like behavior lack predictive validity for human sex differences. *Psychoneuroendocrinology* 141, 105733 (2022).
20. Craft, R. M. Sex differences in analgesic, reinforcing, discriminative, and motoric effects of opioids. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 16, 376–385 (2008).

21. Lee, C. W.-S. & Ho, I.-K. Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors. *Mol. Pain* 9, 45 (2013).
22. Walker, Q. D., Nelson, C. J., Smith, D. & Kuhn, C. M. Vaginal lavage attenuates cocaine-stimulated activity and establishes place preference in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73, 743–752 (2002).
23. Radke, A. K., Sneddon, E. A. & Monroe, S. C. Studying sex differences in rodent models of addictive behavior. *Curr. Protoc.* 1, e119 (2021).
24. Karami, M. & Zarrindast, M. R. Morphine sex-dependently induced place conditioning in adult Wistar rats. *Eur. J. Pharmacol.* 582, 78–87 (2008).
25. Piccin, A., Courtand, G. & Contarino, A. Morphine reduces the interest for natural rewards. *Psychopharmacology (Berl.)* 239, 2407–2419 (2022).
26. Becker, J. B. & Koob, G. F. Sex differences in animal models: focus on addiction. *Pharmacol. Rev.* 68, 242–263 (2016).
27. Yates, J. R., Campbell, H. L., Hawley, L. L., Horchar, M. J., Kappesser, J. L. & Wright M. K. Effects of the GluN2B-selective antagonist Ro 63-1908 on acquisition and expression of methamphetamine conditioned place preference in male and female rats. *Drug Alcohol Depend.* 225, 108785 (2021).
28. Natarajan, R., Wright, J. W. & Harding, J. W. Nicotine-induced conditioned place preference in adolescent rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 99, 519–523 (2011).
29. Bravo, I. M. Luster, B. R., Flanigan, M. E., Perez, P. J., Cogan, E. S., Schmidt, K., T. & McElligott, Z. A. Divergent behavioral responses in protracted opioid withdrawal in male and female C57BL/6J mice. *Eur. J. Neurosci.* 51, 742–754 (2020).
30. Anker, J. J. & Carroll, M. E. Sex differences in the effects of allopregnanolone on yohimbine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Drug Alcohol Depend.* 107, 264–267 (2010).
31. Bangasser, D. A. Sex differences in stress-related receptors: ‘micro’ differences with ‘macro’ implications for mood and anxiety disorders. *Biol. Sex Differ.* 4, 2 (2013).
32. Leconte, C., Mongeau, R. & Noble, F. Traumatic stress-induced vulnerability to addiction: critical role of the dynorphin/kappa opioid receptor system. *Front. Pharmacol.* 13, 856672 (2022).
33. Becker, J. B. & Chartoff, E. Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology* 44, 166–183 (2019).
34. Ethridge, S. B. & Smith, M. A. Estradiol and mu opioid-mediated reward: the role of estrogen receptors in opioid use. *Addict. Neurosci.* 9, 100139 (2023).
35. Mague, S. D. Isiegas, C., Huang, P., Liu-Chen, L.-Y., Lerman, C. & Blendy, J. A. Mouse model of OPRM1 (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 10847–10852 (2009).
36. Brynildsen, J. K., Yang, K., Lemchi, C., Dani, J. A., De Biasi, M. & Blendy, J. A. A common SNP in ChRNA5 enhances morphine reward in female mice. *Neuropharmacology* 218, 109218 (2022).
37. Pedrón, V. T., Canero, E. M., Varani, A. P., Aon, A. J., Maldonado, R. & Balerio, G. N. Baclofen prevents morphine rewarding effects and associated biochemical alterations in male and female mice. *Eur. J. Pharmacol.* 979, 176768 (2024).
38. Chartoff, E. H. & Mavrikaki, M. Sex differences in kappa opioid receptor function and their potential impact on addiction. *Front. Neurosci.* 9, 466 (2015).
39. Bruchas, M. R., Land, B. B. & Chavkin, C. The dynorphin-kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Res.* 1314, 44–63 (2010).
40. Rosinger, Z. J., Jacobskind, J. S., Guzman, R. M. D., Justice, N. J. & Zuloaga, D. G. A sexually dimorphic distribution of corticotropin-releasing factor receptor 1 in the paraventricular hypothalamus. *Neuroscience* 409, 195–203 (2019).
41. Pirino, B. E., Kelley, A. M., Karkhanis, A. N. & Barson, J. R. A critical review of effects on ethanol intake of the dynorphin/kappa opioid receptor system in the extended amygdala: From inhibition to stimulation. *Alcohol Hanover York Cty. Pa* 47, 1027–1038 (2023).

42. Rechlin, R. K., Splinter, T. F. L., Hodges, T. E., Albert, A. Y. & Galea, L. A. M. An analysis of neuroscience and psychiatry papers published from 2009 and 2019 outlines opportunities for increasing discovery of sex differences. *Nat. Commun.* 13, 2137 (2022).
43. Food and Drug Administration. Risk of Next-morning Impairment after Use of Insomnia Drugs; FDA Requires Lower Recommended Doses for Certain Drugs Containing Zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). (2013).
44. Bawor, M., Dennis, B. B., Bhalerao, A., Plater, C., Worster, A., Daiter, J., Marsh, D. C., Desai, D., Steiner, M., Anglin, R., Pare, G., Thabane, L. & Samaan, Z. Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 3, E344–E351 (2015).
45. Guerrero, E., Amaro, H., Kong, Y., Khachikian, T. & Marsh, J. C. Gender disparities in opioid treatment progress in methadone versus counseling. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* 16, 52 (2021).