





GRAND ANGLE

SEXE



ET GENRE

Mieux soigner
les femmes
et les hommes



Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Il n'y a pas si longtemps, les barboteuses des bébés filles étaient systématiquement roses, celles des garçons, bleues. Eh bien en santé, ce stéréotype reste d'actualité. Par exemple, les maladies cardiovasculaires sont auréolées de bleu, l'ostéoporose est quasi 100 % rose ! Bilan : diagnostic, prise en charge, traitements sont conçus pour une moitié de l'humanité, sans tenir compte de l'autre. Or, femmes et hommes sont différents tant au niveau biologique que dans leurs représentations sociales et culturelles, leurs modes de vie ; ces deux aspects, respectivement « sexe » et « genre », interagissent en permanence. Rien de surprenant donc à ce que les maladies s'expriment différemment et qu'il faille tenir compte de cette variabilité pour soigner l'ensemble de la population. Une évidence qui peine pourtant à trouver un écho chez les chercheurs et les médecins. C'est pourquoi, dans le cadre de ses Journées recherche et santé (JRS), l'Inserm organise un colloque international sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante », le 23 novembre à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. L'objectif : mieux soigner les femmes et les hommes.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des femmes en Europe et dans les pays industrialisés. Elles tuent sept fois plus que le cancer du sein, indique **Claire Mounier-Véhier**, cardiologue au CHRU de Lille et présidente de la Fédération française de cardiologie (FFC). Pourtant, elles sont perçues comme des pathologies de l'homme. » Inversement, « l'ostéoporose reste, dans l'esprit des gens, une maladie de la femme ménopausée, alors qu'elle touche également les hommes et souvent de manière plus sévère », complète **Karine Briot**, rhumatologue à l'hôpital Cochin à Paris. De fait, la prise en charge et le traitement des femmes pour le cœur, et des hommes pour l'ostéoporose, pâtissent de ces « étiquettes ». Ces deux exemples illustrent les inégalités qui existent aujourd'hui face à la maladie ; « des inégalités dues à la non-prise en compte de l'articulation entre, d'une part, des différences biologiques entre les sexes et, d'autre part, des représentations sociales et culturelles, des modes de vie, etc. associés aux genres féminin et masculin », explique **Catherine Vidal**, co-responsable avec **Jennifer Merchant** du groupe de travail Genre et recherche en santé au sein du Comité d'éthique de l'Inserm. Pour améliorer la santé des femmes et des hommes, il faut donc tenir compte de ces deux aspects, qui sont intriqués. »

Sexe et genre, de quoi parle-t-on ? Le terme « sexe » renvoie au déterminisme biologique, lié notamment à l'existence des chromosomes sexuels X et Y dans notre génome. Chez les êtres humains, toutes les cellules des femmes possèdent deux chromosomes X, tandis que celles des hommes possèdent un chromosome X, hérité de la mère, et un chromosome Y, hérité du père. Le concept de « genre » désigne quant à lui les processus de construction sociale et culturelle des identités féminine et masculine.

Pour **Claudine Junien**, généticienne à l'Inra de Jouy-en-Josas et membre de l'Académie nationale de médecine, « notre génome est stable, définitif et identique dans chacune de nos cellules. Pourtant, il ne s'exprime pas de la même façon dans le foie, le rein ou le cerveau, etc. et selon le contexte physiopathologique, le sexe ou l'âge. Cela se réfère à l'épigénétique. Alors que la génétique renvoie à la forme écrite des gènes, l'épigénétique renvoie, elle, à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon le tissu ou certaines circonstances. Ainsi, dans tous les tissus, 30 % à 40 % des gènes des hommes et des femmes s'expriment différemment. Cependant, si la distinction entre sexe et genre est nécessaire pour comprendre les maladies, elle devient impossible à faire quand on se penche sur ce qui existe concrètement car la réalité est un mélange des deux. Plus largement, les différences liées au sexe et celles liées au genre sont créées par l'intrication réciproque de

Les os, témoins privilégiés de l'intrication sexe et genre

Lors de l'étude de la nécropole d'un village d'Île-de-France du V^e siècle, **Évelyne Peyre**, bio-anthropologue au Muséum national d'histoire naturelle, a choisi la hauteur du menton pour identifier les hommes et les femmes. Or, cette mesure « biologique » n'a pas formé deux groupes, comme on aurait pu s'y attendre en se fondant sur la seule distinction de sexe, mais trois : deux avec des hauteurs extrêmes, très grandes et très petites, et un groupe avec des mesures médianes, le plus important en nombre. Sachant que l'état des os dépend de l'alimentation et de l'activité physique, et qu'à l'époque les femmes étaient au bas de l'échelle sociale, elle a pu expliquer l'origine des trois groupes. Les mentons les plus hauts appartenaient à des individus socialement privilégiés, en majorité des hommes, les plus petits aux individus défavorisés, essentiellement des femmes, le groupe médian regroupant les villageois, hommes et femmes, de classe « moyenne ». L'intrication des différences liées au sexe et au genre avait donc laissé ses marques sur ces os.

Évelyne Peyre : UMR 7206 CNRS/Muséum national d'histoire naturelle/Université Paris Diderot-Paris 7, Éco-anthropologie et ethnobiologie ; vice-présidente de l'Institut Emile de Châtelet

Claire Mounier-Véhier : Institut Cœur Poumon, CHRU Lille, service de médecine vasculaire et hypertension artérielle

Karine Briot : unité 1153 Inserm/Inra/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Descartes, Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS)

Catherine Vidal : Institut Pasteur ; Comité d'éthique de l'Inserm, co-responsable du groupe Genre et recherche en santé

Jennifer Merchant : Université Panthéon-Assas Paris II ; Comité d'éthique de l'Inserm, co-responsable du groupe Genre et recherche en santé

Claudine Junien : UMR 1198 Inra/EmVA, Biologie du développement et reproduction ; membre de l'Académie de médecine

A. Gabory et al. *PLoS One*, 5 novembre 2012 ; doi : 10.1371/journal.pone.0047986

© CNRS/ISIRI/Phanie



← Chromosomes d'un caryotype féminin (à gauche) et d'un caryotype masculin (à droite). Seule la paire de chromosomes sexuels diffère : XX chez la femme et XY chez l'homme.



Women in CLINICAL TRIALS

Make a Difference for Yourself and for Women Like You.



© IUS-FDA

⬇️ Campagne organisée en 2017 aux États-Unis par le bureau de la Santé des femmes de la FDA (Food and Drug Administration) visant à encourager la participation des femmes aux essais cliniques

« multiples forces biologiques et environnementales. Le biologique influence le social et le social influence le biologique. »

À l'heure où l'on parle de plus en plus de « médecine personnalisée », tenir compte entre autres éléments des différences entre femme et homme semble être une lapalissade, mais « encore trop peu de médecins et de chercheurs y sont sensibilisés », constate Catherine Vidal. Et même parmi ceux qui prennent en compte ces différences subsistent encore des dissensions sur la place du genre et du sexe dans l'équation.

À l'origine, une revendication féministe

« Cependant, les lignes bougent, surtout aux États-Unis et dans les pays du nord de l'Europe, mais aussi plus récemment en France », souligne la chercheuse. Un découpage géographique qui prend sa source dans l'histoire de la santé des femmes. « Dans les années 1970-1980, les mouve-

ments féministes américains revendiquent le droit à l'avortement et à la contraception, et critiquent le côté paternaliste et moralisateur des gynécologues vis-à-vis des femmes, explique Catherine Vidal. Cela a conduit à une réflexion plus large sur la place des femmes dans la recherche biomédicale et, notamment, le constat qu'elles étaient sous-représentées dans les essais cliniques[❦]. »

De fait, le modèle d'étude standard était l'homme, pour protéger les femmes enceintes et les fœtus des risques éventuels encourus lors des expériences, mais aussi parce que les cycles hormonaux de la femme laissaient supposer qu'elle était moins « stable » dans le temps que l'homme et donc plus difficile à évaluer. Un paradigme qui a conduit bien sûr à des discriminations, mais aussi à des aberrations. Ainsi, en 1990, une sénatrice américaine, Olympia Snowe, a dénoncé une étude sur les liens entre obésité et cancers du sein et de l'utérus... menée exclusivement sur des hommes.

« Cette revendication a conduit à une réflexion plus large sur la place des femmes dans la recherche biomédicale et au constat qu'elles étaient sous-représentées dans les essais cliniques »

Dans la foulée, la mobilisation des élues américaines a abouti à deux évolutions. En 1993, une loi, intitulée *NIH Revitalization Act (NIH-RA)*, oblige les National Institutes of Health (NIH), principaux organismes américains chargés de la conduite et du soutien de la recherche médicale aux États-Unis, « à inclure les femmes et les

personnes issues des minorités dans les projets de recherche ; chaque projet devant être conçu et mené pour permettre d'analyser si les variables mesurées dans l'essai clinique les affectent spécifiquement, relate Catherine Vidal. D'autre part, la FDA (Food and Drug Administration) [équivalent américain de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM –, ndlr.] a publié des directives per-

mettant l'inclusion des femmes [dans les études cliniques, ndlr.] à condition qu'elles aient recours à la contraception. Il est aussi exigé des sociétés pharmaceutiques de soumettre des données aussi bien sur les femmes que sur les hommes en rapport avec leurs essais cliniques. » Enfin, depuis 2015, les NIH imposent que le sexe soit

❦ **Essai clinique.** Étude visant à l'évaluation d'un traitement chez les êtres humains (malades ou volontaires sains)

❧ Cl. Junien et al. *Médecine/Sciences*, 27 février 2012 ; doi : 10.1051/medsci/2012282017

❧ M. Salle, C. Vidal. *Femmes et santé, encore une affaire d'hommes ?* Belin, septembre 2017

considéré comme une variable biologique, au même titre que l'âge par exemple, dans toutes les études chez l'être humain mais aussi chez l'animal.

Au niveau international, dès 1995, un département Genre et santé de la femme a vu le jour au sein de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En Europe, au début des années 2000, la Suède, l'Allemagne, les Pays-Bas et l'Irlande se sont dotés de structures travaillant sur la médecine dite genrée. L'Union européenne a quant à elle intégré la dimension du genre, notamment en matière de santé, dans Horizon 2020, son programme de financement de la recherche et de l'innovation, lancé en 2014.

« Il n'est pas question de confondre "différences" et "inégalités" »

En France, le CNRS crée en 2001 la Mission pour la place des femmes, qui s'est attachée tout d'abord à promouvoir ces dernières dans les sciences. En 2013, le Comité d'éthique de l'Inserm se dote d'un groupe de travail Genre et recherche en santé. La même année, « l'Agence nationale de santé publique [devenue Santé publique France, ndlr.] et la Haute Autorité de santé (HAS) s'engagent sur le principe à lutter contre les inégalités liées au genre », complète Catherine Vidal. Enfin, en 2015, les députées Catherine Coutelle et Catherine

Quéré rédigent un rapport et des recommandations sur la prévention, l'accès aux soins et la prise en charge des femmes, ainsi que sur la santé sexuelle et reproductive.

Si, aujourd'hui, l'accent est mis sur les femmes, c'est surtout parce que les recherches biomédicales ont longtemps porté essentiellement sur les hommes. D'où le retard accumulé. Cependant, « l'objectif de la santé genrée est d'apporter des bénéfices pour les

femmes et pour les hommes, tient à souligner Catherine Vidal. En outre, il n'est pas question de confondre "différences" et "inégalités". » Au contraire, c'est en étudiant les différences que les inégalités seront gommées. Or, en matière d'inégalités, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose peuvent faire office de cas d'école.

Les maladies cardio-vasculaires chez la femme

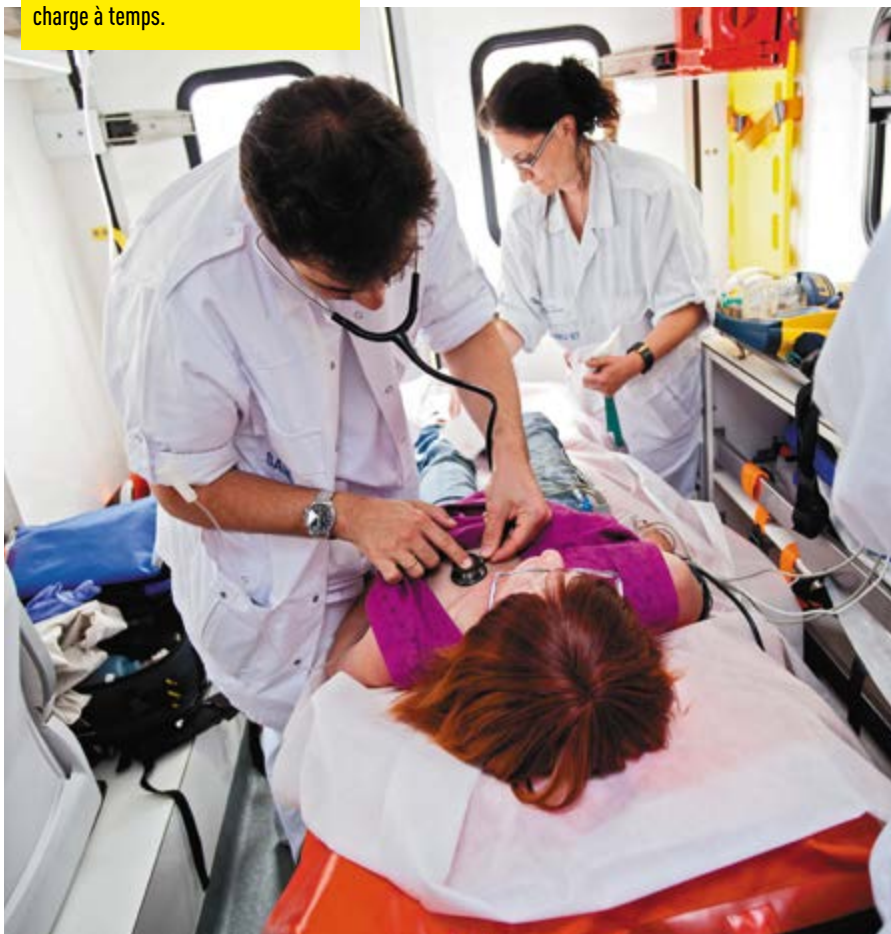
Concernant les maladies cardiovasculaires, « aujourd'hui, si le nombre d'hospitalisations pour un infarctus du myocarde^{❖❖} est stable chez les hommes, il augmente chez les femmes de moins de 55 ans. Or, il y a clairement une perte de chances de guérison pour ces dernières, assure Claire Mounier-Véhier. Aux États-Unis, grâce au travail de l'American Heart Association depuis 15 ans, nous voyons une légère amélioration, mais en France, il faut encore convaincre des spécificités de ces maladies chez les femmes. » Des particularités dues aux intrications du sexe et du genre. « Le système nerveux sympathique^{❖❖} active la pression artérielle et la fréquence cardiaque, explique la cardiologue. Or, il est sensible au stress, à l'isolement social, à la précarité, à la cigarette et à l'environnement hormonal. » Ainsi, par exemple, une femme qui a une plaque d'athérome, c'est-à-dire un dépôt sur la paroi d'une artère, qui fume et qui est stressée – deux notions associées au genre masculin alors qu'elles concernent aujourd'hui aussi les femmes – présente un risque élevé d'infarctus. Schématiquement, le système nerveux sympathique, stimulé par le stress et la cigarette, déclenche un spasme de l'artère et parfois la rupture de la plaque d'athérome ; une rupture qui va amplifier la formation de caillots sanguins provoquée par la cigarette. L'artère étant obstruée, le cœur n'est plus suffisamment oxygéné par le sang et c'est l'accident cardiaque.

❖❖ **Infarctus du myocarde.** La « crise cardiaque » est caractérisée par la mort de cellules sur une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque.

❖❖ **Système nerveux sympathique.** Une des parties du système nerveux autonome, responsable des activités inconscientes de l'organisme, comme le rythme cardiaque ou la contraction des muscles lisses

↳ C. Coutelle, C. Quéré. Rapport d'information fait au nom de la délégation aux droits des femmes et à l'égalité des chances entre les hommes et les femmes, sur le projet de loi (n° 2302) relatif à la santé, 18 février 2015 (www.assemblee-nationale.fr > Documents parlementaires > Rapports d'information > XIV^e législature > N° 2592)

⬇ Dans plus de la moitié des cas, les infarctus féminins se manifestent par des symptômes méconnus des femmes et de certains soignants, ce qui réduit leur chance d'être prises en charge à temps.

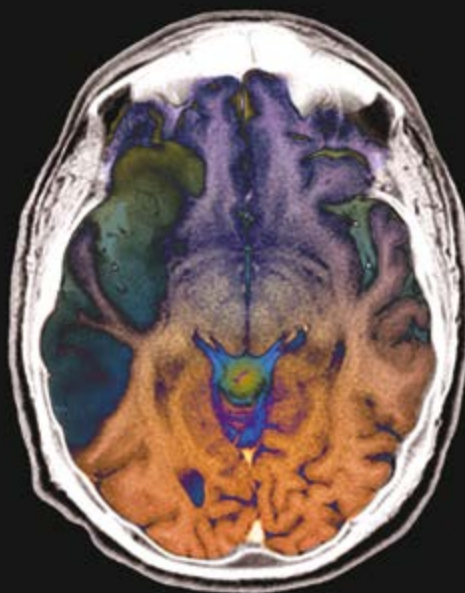


Enfin, à ces éléments, s'ajoutent les maladies associées comme le diabète, l'excès de cholestérol ou l'hypertension artérielle, ainsi que l'état hormonal de la femme. « *En l'occurrence, les contraceptifs à base d'œstrogènes de synthèse, qui activent la coagulation, augmentent le risque d'accident artériel, tout comme le font la chute hormonale juste avant les règles, et la diminution puis l'absence des œstrogènes naturels tout au long de la péri-ménopause, rappelle Claire Mounier-Véhier. Dans le même esprit, les bouffées de chaleur de la ménopause qui sont dues à une mauvaise régulation de la température corporelle par le cerveau, suite à la carence en œstrogènes, sont corrélées à un risque accru d'accidents cardiaques. Elles sont la conséquence, en effet, d'une activation anormale du système nerveux sympathique.* »

La perte de chances des femmes vient aussi des symptômes qui diffèrent des classiques douleurs thoraciques en étoupe irradiant au bras gauche et à la mâchoire, bien connues pour les hommes. Comme l'indique la car-

➔ Sur cette IRM (vue de dessous), la zone bleutée reflète la partie endommagée du cerveau d'une femme de 54 ans après un AVC.

© Zephyr/SP/Phanie



L'AVC : un fléau encore mal cerné pour les femmes

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est l'équivalent pour le cerveau des maladies coronariennes pour le cœur. Et ce n'est pas qu'une image comme le montre l'étude menée au niveau mondial par le groupe WISE (Women Initiative for Stroke in Europe), coordonnée par **Charlotte Cordonnier** de l'Inserm de Lille. Chez les femmes, les chercheurs notent une mortalité et des conséquences plus sévères, des risques accrus en cas de diabète, de fibrillation auriculaire (un trouble du rythme cardiaque) et suite à la survenue d'hypertension durant la grossesse ; le tout associé à une sous-représentation dans les essais cliniques, notamment des plus âgées alors que c'est pour elles que le risque est le plus important. Bilan, au niveau mondial, la prévention, le diagnostic et les traitements au long cours de l'AVC sont moindres pour les femmes.

Charlotte Cordonnier : unité 1171 Inserm/CHRU Lille/Université Lille 2 Droit et santé, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

C. Cordonnier et al. *Nature Reviews Neurology*, 21 juillet 2017 ; doi : 10.1038/nrneuro.2017.95

diologue, « *si elles peuvent aussi ressentir ces symptômes, les femmes auront le plus souvent des symptômes atypiques comme des difficultés à respirer, des palpitations, un essoufflement à l'effort ou au repos, une fatigue persistante ou des troubles digestifs. Or les femmes et les médecins ont tendance à attribuer ces signes à d'autres pathologies – les problèmes respiratoires à une atteinte des poumons surtout chez les fumeuses, les maux d'estomac à un ulcère, etc. – voire à une origine psychosomatique.* » Afin d'améliorer la situation, à partir de la cohorte E3N, vient d'être lancée une étude pour mettre en place un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire dédié à la femme ; un travail coordonné par **Marie-Christine Boutron-Ruault** du centre de lutte contre le cancer Gustave-Roussy à Villejuif, qui devrait aboutir d'ici 4 ans.

En attendant, la méconnaissance des risques et des symptômes entraîne actuellement un retard du diagnostic aux conséquences dramatiques. « *Quand un infarctus est diagnostiqué, une femme est aussi bien prise en charge lors de la phase aiguë qu'un homme, mais sa survie à 30 jours est moins bonne, assure Claire Mounier-Véhier. Cette différence vient du fait que, d'une part, les signes précurseurs n'ont pas été repérés ni par les femmes, ni par les médecins, et que,*

d'autre part, les patientes appellent les urgences moins vite et les urgentistes eux-mêmes ne pensent pas toujours tout de suite à un infarctus. Quand elles finissent par être prises en charge, leur réseau coronarien, plus fin que celui des hommes, est donc souvent déjà très abîmé. » Ainsi, une étude du centre médical Hull Royal Infirmary en Angleterre a montré que chez les personnes se présentant aux urgences avec une suspicion d'infarctus les taux de non-hospitalisation et de mortalité étaient augmentés pour les femmes de moins de 55 ans, et que les hommes avaient 50 % de chances de plus d'avoir un diagnostic d'infarctus. De fait, 34 % des femmes qui avaient un infarctus n'avaient pas été diagnostiquées, contre 27 % des hommes. Enfin, plusieurs études soulignent que les traitements prescrits au long cours

❖ **Œstrogène.** Hormone responsable du développement et du maintien des caractères sexuels féminins

❖ **Cohorte E3N.** 100 000 femmes adhérentes à la mutuelle MGEN, nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Les données collectées ont fait l'objet de nombreuses études, notamment dans le domaine des cancers féminins et leurs facteurs de risque.

Marie-Christine Boutron-Ruault : unité 1018 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Sud 11/Ined, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)

S. A. Madrid Willingham, E. S. Kilpatrick. *Heart*, février 2005 ; doi : 10.1136/hrt.2004.038497



⬆ L'ostéodensitométrie permet d'évaluer la densité minérale osseuse. Du fait de la fréquence de l'ostéoporose féminine, on a tendance à oublier que cette maladie peut également toucher les hommes.

© Inserm/Patrice Latton

aux femmes et aux hommes diffèrent. À risques et troubles similaires, les femmes reçoivent moins de traitement préventif anti-cholestérol, puis moins de traitements curatifs de types bêta-bloquants[❖] et statines[❖]. De plus, le registre international CLARIFY[❖] montre que les femmes ne bénéficient pas autant des techniques de revascularisation du cœur comme le pontage coronarien[❖] et la pose de stents, ces petits ressorts qui maintiennent les artères ouvertes. Et pourtant, les progrès techniques ont fait diminuer les complications rencontrées dans ce type d'interventions faites chez les femmes. Les auteurs de l'étude suggèrent donc que ces différences – aussi bien en matière de revascularisation que de prescription de médicaments – pourraient s'expliquer par le fait que les médecins perçoivent la maladie comme moins sévère chez les femmes. Une analyse que partage Claire Mounier-Véhier, laquelle conclut que « les ordonnances ne sont pas toujours optimales pour les femmes. »

L'ostéoporose au masculin

Si les femmes sont lésées au niveau cardiologique, les hommes le sont en matière d'ostéoporose et, là encore, c'est une question de sexe et de genre, même si ce domaine est encore beaucoup moins étudié.

Ainsi, Karine Briot de l'hôpital Cochin et ses collègues de l'hôpital Lariboisière à Paris ont noté que le nombre de fractures de la hanche augmente chez les plus de 84 ans, et notamment chez les hommes, dont l'espérance de vie croît. « Or la mortalité dans l'année qui suit est de 30 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes, indique la rhumatologue. Et pourtant, que ce soit pour cette fracture ou d'autres, il est très rare que l'on pense à l'ostéoporose pour les hommes et donc qu'on leur propose un traitement. »

Ce défaut de prise en charge tient à plusieurs éléments. Chaque individu constitue son capital osseux jusqu'à la fin de l'adolescence avec deux maximums : entre 0 et 3 ans, puis au moment de l'apparition des règles pour les filles et vers 16-17 ans pour les garçons. « La moindre perturbation lors de ces moments clés – troubles alimentaires, maladies qui nécessitent la prise de cortisone, excès d'activité physique qui entraîne une certaine maigreur – peut entraver l'acquisition de la masse osseuse, précise Karine Briot. Toutefois, quand tout se passe bien, les hommes partent avec un pic de masse osseuse supérieur à celui des femmes ; un capital qui pour ces dernières va diminuer plus vite du fait des grossesses, de la contraction hormonale et des modifications hormonales de la ménopause. Chez les

hommes, c'est essentiellement le vieillissement osseux qui va faire diminuer ce capital. » Étant plus fréquente chez les femmes, l'ostéoporose est devenue une maladie exclusivement féminine dans les esprits.

Aujourd'hui, il n'existe d'ailleurs pas de valeur seuil de la densitométrie osseuse en deçà de laquelle les médecins peuvent affirmer qu'un homme est victime d'ostéoporose. « Conséquence : il n'y a aucune recommandation pour les hommes, regrette la rhumatologue. Pourtant, concernant le diagnostic, l'ostéoporose étant liée à d'autres maladies, quand un homme fume, est maigre, a des atteintes cardiaques ou une broncho-

❖ **Bêta-bloquant.** Médicament qui ralentit et renforce les contractions du cœur

❖ **Statines.** Molécules hypolipémiantes utilisées dans la prévention des maladies cardiovasculaires

❖ **Registre CLARIFY.** Registre qui inclut des malades suivis depuis 5 ans dans 45 pays pour des troubles cardiaques

❖ **Pontage coronarien.** Greffe d'un vaisseau sanguin à l'endroit où une artère coronarienne est bouchée. Cela permet de rétablir le flux sanguin jusqu'au cœur.

📖 S. Dey et al. *Heart*, 7 mai 2008 ; doi : 10.1136/hrt.2007.138537

📖 C. Koopman et al. *European Heart Journal*, 17 septembre 2013 ; doi : 10.1093/eurheartj/eh3368

📖 R. Ferrari et al. *International Journal of Cardiology*, 15 septembre 2012 ; doi : 10.1016/j.ijcard.2012.08.013

📖 K. Briot et al. *Bone*, 9 juillet 2015 ; doi : 10.1016/j.bone.2015.07.009

pneumopathie chronique obstructive, une maladie chronique pulmonaire, il devrait être suivi systématiquement. » Et même lorsque le diagnostic est posé, la situation n'est pas brillante. « La majorité des traitements ne peut pas être prescrite aux hommes car ces derniers n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. C'est le cas par exemple du récent dénoumab, qui n'est autorisé que pour les hommes traités pour le cancer de la prostate, lequel entraîne une perte osseuse, complète Karine Briot. Au final, même en cas de fractures multiples ou de profil à risque, très peu d'hommes sont correctement pris en charge alors que les effets de l'ostéoporose sont plus délétères sur eux. »

Maladies digestives et stress

Si la nécessité de prendre en compte l'influence du sexe et du genre semble évidente dans les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose, elle concerne aussi d'autres pathologies, mais cette approche reste souvent complexe car les connaissances sont moins importantes. C'est le cas par exemple des maladies digestives. « Pour l'ulcère gastroduodénal¹, il existe une vraie différence de prévalence entre les hommes et les femmes. Chez celles-ci, les hauts niveaux d'œstrogènes diminuent la production d'acides dans l'estomac et favorisent la production de bicarbonate dans le duodénum, la première partie de l'intestin. Cette combinaison d'effets va atténuer l'acidité dans l'intestin et donc les protéger de l'ulcère, indique **Éric Houdeau** de l'Inra de Toulouse. En revanche, dans le syndrome du côlon irritable² ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin³, certaines études montrent une plus forte susceptibilité des femmes, d'autres non. L'épidémiologie n'est donc pas claire. Or, si nous y regardons de plus près, les femmes ne sont pas plus fragiles que les hommes. » À nouveau, cette situation vient majoritairement des œstrogènes, mais aussi de la progestérone, une autre

➔ Le statut hormonal de la femme sur lequel agit la pilule contraceptive devrait être pris en compte dans de nombreuses maladies.

© Fotolia



hormone féminine. De fait, elles ont une action sur l'inflammation, la perméabilité de l'intestin et son transit. En outre, les œstrogènes augmentent aussi la perception de la douleur.

Autrement dit, les symptômes de ces maladies digestives sont intimement liés aux cycles hormonaux tout au long de la vie des femmes, auxquels s'ajoutent la prise de la pilule contraceptive et des traitements

« À la fois le sexe et le genre peuvent expliquer les différences de réactivité au stress entre hommes et femmes »

hormonaux de substitution, ainsi que des facteurs comme l'alimentation ou le stress. « Chez les femmes, cela rend donc le diagnostic de ces maladies complexe car elles ne s'expriment pas de la même manière en fonction de l'âge, mais aussi du moment du cycle menstruel, complète le chercheur. De plus, les traitements sont les mêmes pour les hommes et les femmes ; ils

ne prennent donc pas en compte le statut hormonal de la femme. »

Il y a des situations où les paramètres sexe et genre sont encore plus délicats à caractériser, notamment pour le stress. Comme le relate **Marie-Pierre Moisan** de l'Inra de Bordeaux, « à la fois le sexe et le genre peuvent expliquer les différences de réactivité au stress entre hommes et femmes. En effet, une partie des différences de réponse peut être liées aux fluctuations des hormones sexuelles féminines pendant le cycle ovarien ; celles-ci interagissent avec celles du stress, les glucocorticoïdes, et modulent la structure du cerveau au cours du développement. Les différences peuvent aussi provenir de gènes portés par le chromosome X ou par le chromosome Y et impli-

qués dans le développement du cerveau. Enfin, les études qui font intervenir les rôles du genre ont révélé sa contribution dans ces différences. » Ainsi, celle menée par l'équipe de Laura Stroud de l'université Brown de Providence, aux États-Unis, a montré que les hommes sont plus sensibles au stress lié à la réalisation de performance, et les femmes à celui provoqué par le rejet social, du fait, pense-t-elle, de la place des hommes et des femmes dans nos sociétés occidentales, c'est-à-dire par un effet de genre. Jens Pruessner de l'université McGill de Montréal, au Canada, a aussi constaté des différences de sensibilités à divers types de stress. D'après cette équipe, ces variations viendraient d'une éducation genrée, qui déclencherait des modifications épigénétiques agissant sur le cerveau dans la petite enfance et façonnerait ainsi la réactivité au stress selon le sexe. Cependant,

Éric Houdeau : UMR 1331 Inra/Université Toulouse III - Paul Sabatier/École nationale vétérinaire de Toulouse/École d'ingénieurs de Purpan, TOXALIM

Marie-Pierre Moisan : UMR 1286 Inra/Université de Bordeaux, Nutrition et neurobiologie intégrée

¹**Ulçère gastroduodénal**. Plaque profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac ou dans la première partie de l'intestin, le duodénum

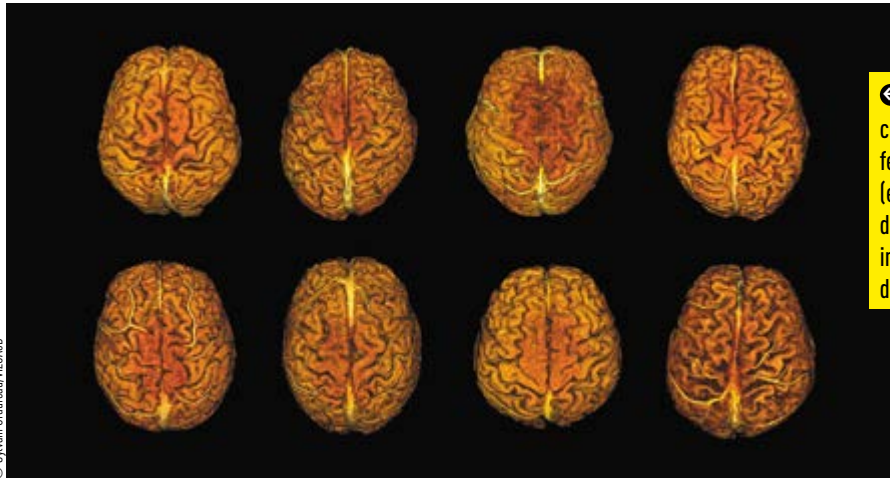
²**Syndrôme du côlon irritable**. Trouble fréquent de l'intestin, non destructif, sans causalité identifiée, marqué notamment par des douleurs abdominales ou intestinales

³**Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**. Pathologies qui regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif

É. Houdeau. *Sex Differences in Physiology*, 20 mai 2016 ; doi : 10.1016/B978-0-12-802388-4.00008-2

A.-M. Devieux (dir.). *Les sciences et le genre, déjouer l'androcentrisme*, Presses universitaires de Rennes, juillet 2016

L. R. Stroud et al. *Biological Psychiatry*, 15 août 2002 ; doi : 10.1016/S0006-3223(02)01333-1



👁 Images IRM du cortex cérébral sain de plusieurs femmes (en haut) et hommes (en bas) montrant les différences anatomiques entre individus indépendamment du sexe

« Jens Pruessner précise que ces dimorphismes – l'existence de deux formes distinctes – ne sont pas uniformes dans la population et que des différences individuelles existent », indique Marie-Pierre Moisan. La chercheuse souligne par ailleurs que « cette hypothèse reste à démontrer, ce qui suppose que biologistes et sociologues travaillent ensemble pour améliorer les connaissances sur le stress. Or, cela ne se fait pas ou très peu en France. »

Cette approche pluridisciplinaire pourrait, par exemple, conduire à mieux diagnostiquer et prendre en charge la dépression, notamment chez les hommes. En effet, la dépression est perçue comme une maladie plutôt féminine, qui se traduit par des accès de tristesse, une faiblesse ou une fra-

« Le cerveau se façonne en interaction avec l'environnement physique, affectif, social, culturel »

gilité émotionnelle. Or, une étude menée par Derek M. Griffith de l'université du Michigan aux États-Unis en 2013 a montré qu'en incluant d'autres symptômes –

accès de colère, agressivité, abus de substances et prise de risque –, il y a la même proportion de femmes et d'hommes dépressifs.

Plus largement, les neurosciences sont un domaine dans lequel l'intrication du sexe et du genre complique grandement les

études ; « une intrication qui doit pourtant être impérativement prise en compte, souligne Catherine Vidal. Il n'est pas rare que des études en neuro-imagerie interprètent les différences cérébrales entre les sexes comme le résultat d'un déterminisme biologique inné qui expliquerait les différences d'aptitudes et de rôles sociaux des

femmes et des hommes. Or, cette vision n'est plus défendable face aux progrès des connaissances sur la plasticité cérébrale, qui montrent que le cerveau se façonne en interaction avec l'environnement physique, affectif, social, culturel. Rien n'est à jamais figé dans le cerveau, quels que soient le sexe et les âges de la vie. » Autrement dit, les clichés de neuro-imagerie faits à un instant T s'inscrivent dans une évolution du cerveau au cours de laquelle le sexe et le genre interagissent en permanence.

Faire évoluer la recherche fondamentale

Ces exemples soulignent que lorsque les études précliniques[∴] et cliniques ne sont menées que chez un seul sexe, au final, l'autre est moins bien diagnostiqué et pris en charge. D'où la nécessité des recherches fondamentales intégrant les différences mâles et femelles.

∴ **Études précliniques.** Études d'un futur traitement faites sur des modèles non humains (animaux, cellules)

📄 L. A. Martin *et al.* *JAMA Psychiatry*, 28 août 2013 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.1985

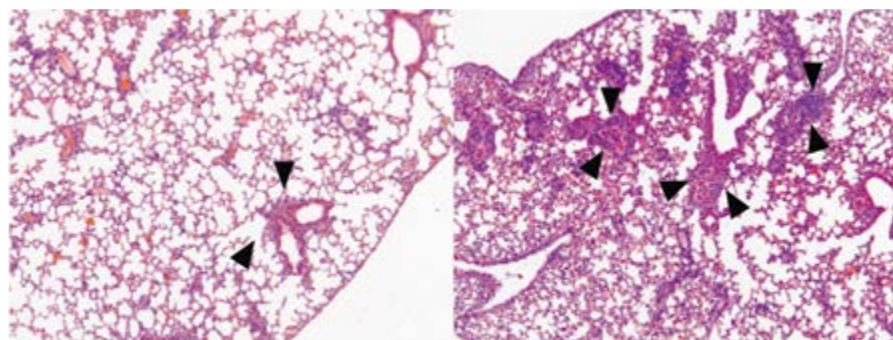
Les mouches femelles : des modèles à part entière

Pour étudier l'influence du patrimoine génétique et du sexe chez la drosophile, la mouche à vinaigre, Courtney E. Lessel de l'Université Laurentienne, au Canada, a inactivé chez ces dernières le gène codant pour la superoxyde dismutase (cSOD), une protéine anti-oxydante. Celle-ci capte les radicaux libres, des composés issus de la « respiration » des cellules. Cette inactivation a entraîné des symptômes variés d'une lignée à l'autre. En outre, au sein d'une même lignée, les effets ont été parfois très différents entre mâles et femelles, voire opposés. Enfin, les résultats n'étaient pas plus variables au sein d'un même groupe de femelles que d'un groupe de mâles. Ces travaux confirment que les femelles ne sont pas de simples mâles déviants – une théorie qui a longtemps guidé les recherches –, mais des modèles à part entière. Il est donc indispensable de mener des études chez les deux sexes.

📄 C. E. Lessel *et al.* *63: Genes, Genomes, Genetics*, 7 août 2017 ; doi : 10.1534/g3.117.043836



👁 Tri et sélection de drosophiles au laboratoire de l'équipe Génétique et physiologie de la croissance chez la drosophile à l'Institut de biologie Valrose (ex iBDC) à Nice.



© Inserm/L. Pelletier

Souris mâle + IL-33

Souris femelle + IL-33

⬆ Coupes de poumon de souris mâle ou femelle ayant reçu l'interleukine 33 (IL-33). La molécule agit sur les ILC2 présents dans les poumons et entraîne des réactions inflammatoires en cascade. Chez les femelles, les cellules liées à cette réaction (flèches noires) sont beaucoup plus nombreuses que chez les mâles.

Ainsi, l'équipe de **Jean-Charles Guéry**, du Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan, vient d'identifier un mécanisme qui pourrait expliquer pourquoi l'asthme allergique, dû à une hyper-réaction du système immunitaire, est moins fréquent chez les garçons après la puberté comparé aux filles. « Dans les poumons, il y a des cellules particulières, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), qui servent de sentinelles au système immunitaire, relate le chercheur. Or, en étudiant l'asthme allergique chez des souris mâles et femelles, nous avons découvert que ces cellules sont moins nombreuses chez les mâles, et mis en évidence que les androgènes [les hormones mâles, ndlr.] agissent via leur récepteur pour contrôler le développement et l'expansion des ILC2. Ce mécanisme qui reste à démontrer chez l'Homme, pourrait expliquer pourquoi les mâles sont mieux protégés face à cette pathologie. Enfin, certaines études ont mis au jour, chez la souris et l'Homme, un effet protecteur dans l'asthme des molécules ap-

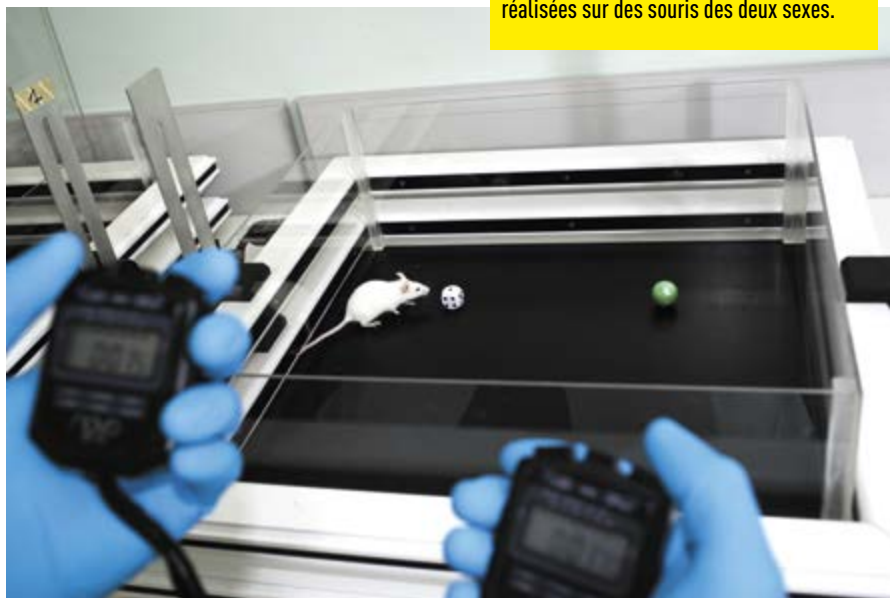
parentées aux androgènes. La recherche de molécules qui ciblent tout ou partie de ce mécanisme pourrait donc représenter de nouvelles pistes thérapeutiques dans les maladies allergiques. »

Plus largement, **Yann Héroult**, directeur de l'Institut clinique de la souris (ICS) de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch, est convaincu que « les projets qui impliquent des animaux pour la connaissance de la fonction des gènes ou la recherche de traitements doivent systématiquement intégrer des mâles et des femelles, sous peine que leurs conclusions ne soient transposables qu'à une moitié de l'humani-

té. » Un avis étayé par l'étude récemment publiée par le Consortium international de phénotypage de la souris, dont l'ICS fait partie. Pour quantifier les différences entre les souris mâles et femelles, les chercheurs ont comparé les effets de l'inactivation d'un gène chez des animaux des deux sexes. Plus précisément, au sein des 10 centres que compte le consortium, ils ont analysé 14 000 souris « saines », ou témoins, et 40 000 souris mutantes issues de plus de 2 000 inactivations de gènes. Dans chaque centre, 234 caractéristiques ont été évaluées : des « traits continus ou quantitatifs », comme la masse osseuse, les taux des composants du sang, etc., et des « traits discontinus ou qualitatifs », comme la forme de la tête, la couleur du pelage, le comportement, etc.

Les résultats sont sans équivoque. « Chez les animaux témoins, le sexe a eu un impact sur 56,6 % des traits quantitatifs et sur 9,9 % des traits qualitatifs ; chez les souris mutantes, le sexe a modifié l'effet de la mutation dans 13,3 % des traits qualitatifs et jusqu'à 17,7 % des traits quantitatifs. En outre, l'effet de la mutation pouvait varier plus ou moins d'un sexe à l'autre, mais dans certains cas il était carrément inverse, relate le chercheur. Il est clair aujourd'hui que pour étudier correctement les maladies et les traitements il faut travailler avec des animaux

⬇ Quelles que soient les expériences, ici un test de mémoire, elles doivent être réalisées sur des souris des deux sexes.



© Inserm/Patrice Latron

Jean-Charles Guéry : unité 1043 Inserm/CNRS/Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP)

Yann Héroult : unité 964 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

⬆ S. Laffont et al. *Journal of Experimental Medicine*, 8 mai 2017 ; doi : 10.1084/jem.20161807

⬆ S. Laffont et al. *Frontiers in Immunology*, 10 février 2017 ; doi : 10.3389/fimmu.2017.00108

⬆ N. A. Karp et al. *Nature Communications*, 26 juin 2017 ; doi : 10.1038/ncomms15475

⬆ K. Dedovic et al. *Developmental Psychology*, janvier 2009 ; doi : 10.1037/a0014433

des deux sexes ; d'autant que grâce à ces travaux, nous avons des caractéristiques précises aussi bien pour les mâles que pour les femelles. »

En revanche, le chercheur reconnaît qu'intégrer la notion du genre dans ces études avec les animaux lui semble difficile. « Il faudrait sans doute réfléchir à des conditions d'élevage en fonction du sexe et à des protocoles adaptés, mais cela nécessiterait d'intégrer un très grand nombre de paramètres et de définir la notion de genre chez les animaux », conclut-il.

Malgré sa complexité, cette question mérite d'être posée car, comme le montrent trois études publiées en 2014, l'environnement peut influencer sur les animaux. Brian J. Prendergast et ses collègues des universités de Berkeley et de Chicago ont ainsi souligné que les conditions de vie peuvent interférer sur les résultats des études. Des souris mâles hébergées dans une même cage se battent, alors que les souris femelles non. Pourtant, quand les mâles sont séparés et donc ne se battent pas, la variation des résultats au sein du groupe pour une même expérience ne baisse pas par rapport à des cages collectives, alors que c'est le

cas pour les femelles. Dans le même ordre d'idée, des chercheurs canadiens rappellent que la perte de pelage fréquente chez les souris de laboratoire et la disparition des chapeaux chez les femelles placées dans une même cage sont susceptibles de biaiser les études. Enfin, plusieurs équipes internationales ont démontré que les rongeurs exposés à des manipulateurs hommes développent un stress qui inhibe la douleur ; un autre biais potentiel.

Sensibiliser médecins et chercheurs

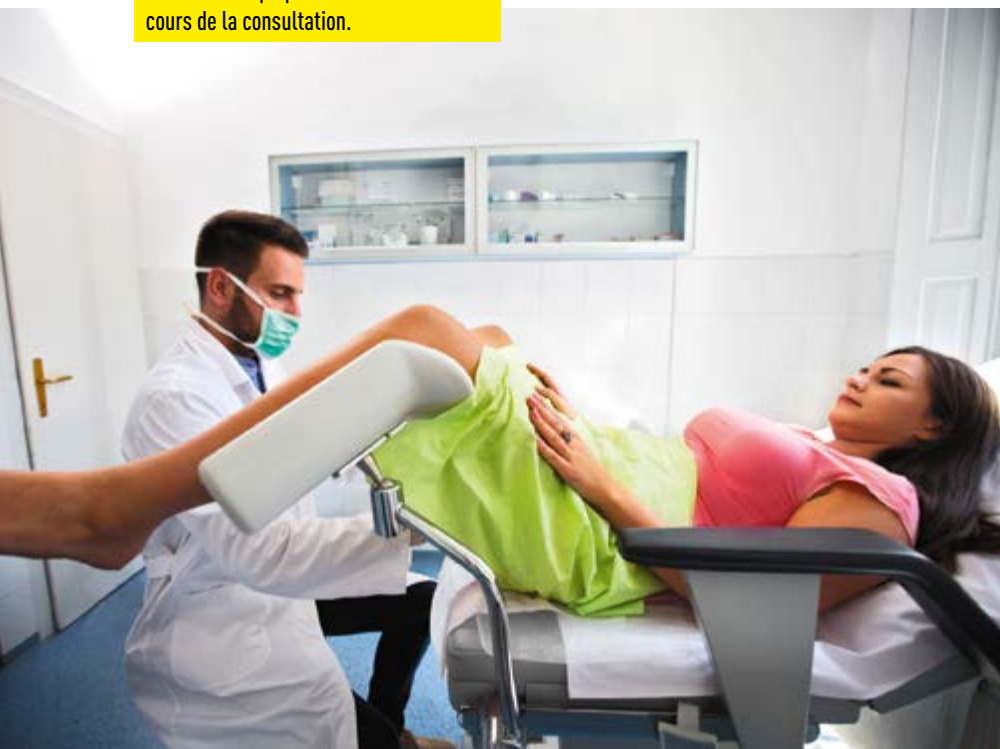
Même si mimer le genre sur les paillasse de laboratoire est loin d'être simple et si mener des recherches chez des modèles animaux et cellulaires des deux sexes est synonyme de surcoûts, « développer la santé genrée est aujourd'hui un enjeu de société », assure Catherine Vidal.

Un des axes de développement de cette approche réside sans doute dans une meilleure représentation des femmes parmi les médecins et les chercheurs. L'idée est qu'étant directement concernées elles pourraient être plus sensibles à ces questions. Un constat fait par Claire Mounier-Véhier, « car chez mes patientes, je note des différences de prévention et de prise

en charge selon que leur médecin traitant ou leur gynécologue est un homme ou une femme. » Or, ne serait-ce qu'à l'Inserm, les femmes restent sous-représentées dans les métiers scientifiques même s'il y a un frémissement dans l'évolution des carrières. Selon le bilan social 2016, les femmes représentent 67 % des ingénieurs, mais seulement 46 % des chercheurs, soit sensiblement les mêmes taux qu'en 2012. Cependant, les chargées de recherche sont beaucoup moins nombreuses, 39 % au lieu de 53 %, au profit des directrices de recherche dont le taux est passé de 39 % à 51,5 %. Enfin, le plan d'action 2018 de l'Agence nationale de la recherche (ANR) précise « qu'elle déclinera la question du genre de manière transversale à toutes ses actions afin de contribuer au déploiement d'une politique ayant pour ambition de réduire les inégalités entre les femmes et les hommes dans l'enseignement supérieur et la recherche. »

Pour autant, l'augmentation du nombre de femmes scientifiques n'est pas la solution miracle. « Il faut faire évoluer les mentalités et mieux informer les médecins et les scientifiques », assure Catherine Vidal. Et en la matière, le travail est colossal. En effet, « même si ça évolue dans le bon sens chez les jeunes médecins, la majorité des cardiologues, par exemple, n'est pas encore convaincue de la nécessité de travailler avec tous les interlocuteurs des femmes, plus nombreux que ceux des hommes, afin d'avoir une vision globale des patientes », témoigne Claire Mounier-Véhier. Une incrédulité à laquelle se heurte aussi Karine Briot. « Ni les orthopédistes, ni mes collègues rhumatologues ne sont sensibilisés à l'ostéoporose masculine », regrette-t-elle. Concernant les modèles animaux, la situation est moins tranchée. « Les NIH ayant imposé que les études portent sur des mâles et des femelles, la question ne se pose plus pour les équipes qu'ils financent : elles impliquent systématiquement les deux sexes, indique

⬇ Le sexe du gynécologue constitue un des facteurs qui peuvent influencer sur le cours de la consultation.



⌚ B. J. Prendergast et al. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20 janvier 2014 ; doi : 10.1016/j.neubiorev.2014.01.001

⌚ S. A. Ritz et al. *The FASEB Journal*, 20 septembre 2013 ; doi : 10.1096/fj.13-233395

⌚ R. E. Sorge et al. *Nature Methods*, 28 avril 2014 ; doi : 10.1038/nmeth.2935

⌚ Inserm. *Bilan social 2016*, avril 2017 (www.inserm.fr > Qu'est-ce que l'Inserm > Documents stratégiques).

⌚ ANR. *Plan d'action 2018*, 5 septembre 2017 (www.agence-nationale-recherche.fr > Financer votre projet)

CŒUR, ARTÈRES ET FEMMES

AUJOURD'HUI, LES FEMMES SONT MOINS PROTÉGÉES QUE LES HOMMES



La Fédération Française de Cardiologie finance : prévention, recherche, réadaptation et gestes qui sauvent grâce à la générosité de ses donateurs.



← L'une des campagnes de la Fédération française de cardiologie pour laquelle la lutte contre les maladies cardio-vasculaires chez les femmes représente une priorité de santé publique

parcours de soins qui rassemble, autour de la femme, médecins de ville et du travail, gynécologues, pharmaciens, cardiologues, radiologues. Aujourd'hui, elle œuvre à sa diffusion sur l'ensemble du territoire. Enfin, le 8 mars prochain, elle espère organiser une demi-journée d'information à l'attention des médecins et des chercheurs, à l'Académie de médecine avec Claudine Junien.

Depuis 2013, le groupe Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm a quant à lui publié régulièrement des rapports, des lettres d'information et des recommandations pour les maladies cardiovasculaires et la neuro-imagerie. L'objectif : sensibiliser médecins et chercheurs à prendre en compte l'articulation entre sexe et genre dans les protocoles de recherche, les essais cliniques et l'interprétation des résultats. Le groupe mène aussi des actions de vulgarisation et d'information auprès du grand public grâce à des clips vidéo disponibles sur Internet depuis novembre. Par ailleurs, c'est dans

Yann Héroult. *En revanche, en France, cette démarche est encore peu portée par les organismes de recherche.* » Enfin, comme l'indique Claudine Junien, « *même mes collègues masculins de l'Académie de médecine sont encore sceptiques, voire réticents, quant à la nécessité de prendre en compte les différences hommes et femmes en médecine.* »

Fort de ce constat, différents acteurs se mobilisent pour sensibiliser et diffuser les informations. Suite au colloque sur le dimorphisme sexuel, organisé en décembre 2015 par l'Académie des sciences et l'Académie nationale de médecine, cette dernière a publié, en juin 2016, une information sur le thème « Parité en santé : la recherche scientifique et la médecine ne peuvent plus ignorer les différences biologiques entre les sexes. » Avec la Fédération française de cardiologie, Claire Mounier-Véhier multiplie les interventions auprès du grand public et des professionnels de santé grâce notamment à la plaquette « Cœur, artères et femmes ». Par ailleurs, elle a mis en place depuis 2013, à Lille, un

« La recherche scientifique et la médecine ne peuvent plus ignorer les différences biologiques entre les sexes »

cette démarche de sensibilisation que s'inscrit le colloque international sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante », qui va avoir lieu le 23 novembre à l'hôpital Necker à Paris dans le cadre des Journées recherche et santé (JRS) de l'Inserm.

Enfin, le rapport parlementaire de 2015 visant à améliorer la prise en charge médicale des femmes montre que le politique commence à s'intéresser à la santé genrée. Cependant, il n'est pas encore question d'obligations réglementaires comme celles mises en place aux États-Unis. Pas sûr donc que, dans un avenir proche, nous progressions vers une médecine plus égalitaire pour les femmes et les hommes en France, même si de plus en plus d'acteurs – médecins, chercheurs, mais aussi malades et politiques – œuvrent dans ce sens. ■

Pour en savoir plus

M. Salle et C. Vidal

Femmes et santé, encore une affaire d'hommes ? Belin, septembre 2017

Ct. Junien

Le Corps ce grand oublié de la parité. Institut Diderot, février 2017

É. Peyre et J. Wiels (dir.)

Mon corps a-t-il un sexe ? Sur le genre, dialogues entre biologies et sciences sociales. La Découverte, février 2015

Journée recherche et santé

Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante



Depuis 2014, le groupe de réflexion Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm travaille sur les enjeux éthiques des inégalités de santé entre les femmes et les hommes et sur les moyens d'améliorer les pratiques de recherche et de clinique. Pour sensibiliser les médecins, les chercheurs et les acteurs de la société civile investis dans la santé publique, le comité organise une conférence internationale (JRS Inserm) sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé » qui se tiendra le 23 novembre prochain à Paris.

Institut Imagine, hôpital Necker-Enfants malades, Paris 15^e

Inscription obligatoire sur :

<http://jrsgenre-recherche-sante-dakini.fr>

Genre et santé, attention aux clichés !

films réalisés par Véronique Kleiner*

Disponibles depuis novembre 2017 sur la banque d'images de l'Inserm

www.serimedis.inserm.fr

* Voir S&S n° 38, Bloc-notes « Genre et santé, attention aux clichés ! », p.48

Académie des sciences. *Dimorphisme sexuel*, 1^{er} décembre 2015 (www.academie-sciences.fr > Vie scientifique > Colloques, conférences et débats)

Académie nationale de médecine. *Parité en santé*, 5 juin 2016 (www.academie-medicine.fr > Articles du Bulletin)

Fédération française de cardiologie. *Cœur, artères et femmes* (www.fedecardio.org > Notre documentation > Prévention)

Inserm. *Les groupes de réflexion thématique du comité d'éthique* (www.inserm.fr > Qu'est-ce que l'Inserm > L'éthique à l'Inserm)