

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2023

THESE 2023/TOU3/2066

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

FONT-PÉRIÉ Zoé

**PRENDRE EN COMPTE LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE EN SANTÉ –
QUEL IMPACT SUR LA RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES ?**

Vendredi 6 octobre 2023

Directeur de thèse : SALLE Muriel

JURY

Président : Dr DOUIN Victorine
1er assesseur : Dr GENDREY Gérome

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILJA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

À Madame la Professeure Muriel Salle, Historienne, maîtresse de conférences à l'Université Claude Bernard de Lyon et également membre du groupe de travail « Genre et recherche en santé » de l'INSERM, qui a accepté d'assurer la direction de cette thèse. Votre accompagnement tout le long de cette rédaction a été une opportunité énorme pour moi afin de mener à bien mes travaux. Ayant des bases en histoire et en sociologie sommes toutes rudimentaires, votre expertise et la fluidité avec laquelle vous m'avez transmis vos connaissances ont été d'une aide incommensurable. Un très grand merci à vous pour votre disponibilité et votre gentillesse, malgré un agenda très chargé, tout autant que vos précieux conseils et vos nombreuses relectures. Je ne manquerai pas de vous écrire lors de mon prochain passage en terre Lyonnaise.

À Madame la Docteure Victorine Douin, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver dans ce manuscrit l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Gêrôme Gendrey, pharmacien, pour le grand honneur que vous me faites de participer à ce jury en tant qu'assesseur. Je tiens à exprimer à mon ami, ma sincère gratitude quant à sa participation.

À Isabelle, notre marraine à tous, le pilier de cette faculté, pour les très (trop) nombreux appels que j'ai passé pour des questions concernant la thèse, et sa disponibilité sans failles.

À mes Parents, mes soutiens aveugles et inébranlables, à tous les niveaux depuis le début de ces études, et pas seulement. Merci pour votre présence et votre dévouement, pour vos allers-retours entre Toulouse et Perpignan pour remplir mon frigo, pour les appels à 6 heures du matin les jours de partiels avant lesquels les nuits étaient bien trop courtes. Merci pour tout ce que vous avez fait, et continuez à faire, chaque jour.

À mon petit frère adoré, pour toutes les tisanes que tu as pu me faire pendant les longues semaines de révisions.

À Nelly Atlan, collègue tout récemment rencontrée, qui m'a apporté son aide de par son expérience de thésarde pour la relecture du manuscrit.

À Galla, mon binôme de PACES, à nos longues journées de révisions.

À mes camarades de pharma et chères amies, Yoko, Louise, Zélie, Amélie, Marie qui m'ont accompagné tout le long de ces études, et qui continuent de m'accompagner aujourd'hui, à Paris, Toulouse, Tours ou depuis la Guadeloupe. Yoko pour nos révisions tardives sur ma table bancale en

écoutant les BO d'Hans Zimmer et en regardant Les Frères Scott. Zélie, mon PDB et ma colloc préférée disponible 24/24, 7/7, merci pour ces folles années. Amélie pour les soirées tisanes, « un dos très ». Marie pour les journées entières à la BU Jules Guesdes, bien trop souvent clôturées par une bière au marché noir.

Un merci tout particulier à Louise, et à l'énergie que tu as mis dans la relecture de cette thèse, à me forcer à rajouter des virgules dans mes phrases à rallonge, en quelque sorte mon mentor à chaque étape de ces études. Gladys veille sur toi, autant que tu veilles sur moi.

À Jeanne, pour ta douceur ton écoute et ta profonde gentillesse, je bénie mon redoublement qui m'aura permis de te rencontrer.

À Nathanaël, mon partenaire de concert depuis 2014.

À Clémentine, pour avoir fait de moi ta colloc impromptue durant de nombreuses révisions.

Un merci tout particulier à Pauline, avec qui on j'ai traversé chaque étape de ces études, notre tout premier stage en industrie dans le même laboratoire, le bénévolat en Malaisie, et puis enfin, cette thèse passé à un jour d'écart l'une de l'autre, qui marquera le début de prochaines aventures.

À Claire, là depuis si longtemps, started from the bottom now we're here, je pense que ça résume bien.

À Joséphine, un autre PDB non négligeable, et tellement plus que cela. A nos dimanches muffin saumon saint-moret champagne (mousseux ?) devant petits secrets entre voisins.

À Géry, qui m'a accompagné tout au long de la rédaction, a supporté mes humeurs tout en douceur, et m'a apporté une aide informatique sans limites.

À Natalia, mon coup de cœur du Master 2, récemment promue au rôle de professeure de couture.

À Clémence et Léa, de Berlin/Bâle ou Pékin à Paris, les vocaux de 15 minutes toujours nécessaires.

À Ksenia, pour ton précieux soutien ces derniers mois, ton humour et tes danses tiktok.

À Victoire, pour me permettre de partager chaque année les frais de ma soirée d'anniversaire. Mon poisson favori.

À Samy, acolyte de fête, et partenaire privilégié de mon porte-monnaie vide depuis 2011.

À Laurianne et Anne-Sophie, pour ce premier stage inoubliable, et à l'amitié qui persiste depuis.

À la BAB, à Margaux, à mes amis du comptoir, aux mignon.nes, à Audrey, Elise, Léa, Magali et tous mes autres acolytes du marché noir, aux toulousains, parisiens et ceux d'ailleurs, qui ont rendu et continuent de rendre, chaque jour, la vie un peu plus douce. À vous tous, merci pour le soutien, les rires, les soirées, passées et à venir.

AVANT PROPOS

En amont du développement de mon sujet de thèse, je précise avoir pris soin de garantir l'absence de prise de position militante. En effet, la thématique choisie étant sujette à une actualité brûlante, et à de nombreuses controverses, je me suis appliquée à la traiter avec une méthodologie scientifique rigoureuse en m'appuyant sur des savoirs et des travaux solides interdisciplinaires, depuis la médecine et la biologie jusqu'à la sociologie en passant par l'histoire médico-sociale de nos civilisations modernes. Les questions soulevées dans ce manuscrit ne relèvent donc en aucun cas de l'opinion personnelle, mais s'appuient sur des savoirs solides et documentés à l'intersection d'un grand nombre de disciplines.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
AVANT PROPOS	5
TABLE DES FIGURES	8
ACRONYMES	9
INTRODUCTION	11
PARTIE I - ÉTATS DES LIEUX DES DIFFÉRENCES ENTRE LES SEXES EN MATIÈRE DE SANTÉ	14
A. PREREQUIS : DEFINITIONS ET RAPPELS	14
1. Quelques définitions	15
2. Sexe et constructions sociales autour du genre, déterminants dans la prise en charge médicale et dans l'état de santé	20
B. DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET LES ESSAIS CLINIQUES, QUELLE PLACE POUR LES DETERMINANTS DE SEXE ET DE GENRE ?	22
C. QUATRE PATHOLOGIES POUR LESQUELLES L'INTRICATION DU SEXE ET DU GENRE EST SOURCE D'INIQUITES ENTRE FEMMES ET HOMMES DANS LE PARCOURS DE SOIN	23
1. Exemple de l'infarctus du myocarde, de l'ostéoporose, de la dépression ainsi que les Troubles du Spectre Autistique : des maladies genrées dans le diagnostic et la prise en charge	24
D. LES INEGALITES ENTRE LES SEXES POUR LES EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTE	59
1. Les différences entre les sexes dans la métabolisation des médicaments	60
2. Enquête Labots 2018	61
3. L'exemple du Stilnox©	62
PARTIE II : ORIGINE SOCIO-HISTORIQUES DES INÉGALITES DE SANTÉ ENTRE LES SEXES ET ÉTAT ACTUEL DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE VIS-À-VIS DES DÉTERMINANTS DE SEXE ET DE GENRE	63
MAIS QU'EST-CE QUE L'ANDROCENTRISME ?	63
A. CHRONOLOGIE DE L'HISTOIRE DU SAVOIR MEDICAL	64
1. Anatomo-pathologie féminine : épistémologie de l'exception	65
2. Influence du discours politique sur la construction du savoir médical	66
3. La femme, éternelle malade par nature	67
4. L'influence du mouvement féministe	68
5. Appropriation du sujet par les instances publiques	69
B. ET EN FRANCE ?	70
C. FOCAL SUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE	71
1. Etudes précliniques :	73
2. En Europe et en France :	73
D. NAISSANCE DE LA MEDECINE DE GENRE	74
1. En France	75
E. ÉTAT ACTUEL DE LA RECHERCHE EN BIOMEDECINE CONCERNANT LES DETERMINANTS DE SEXE ET DE GENRE	76
F. LES METHODES DE RECHERCHE SEXE/GENRE ACTUELLEMENT EMPLOYEES DANS LES ESSAIS CLINIQUES	78
G. CONCLUSION SUR LES ORIGINES SOCIO-HISTORIQUES DES INEGALITES DE GENRE EN SANTE	80
PARTIE III : PRISE EN COMPTE DU SEXE ET DU GENRE DANS LA RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE AU NIVEAU INTERNATIONAL	82
A. REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE AUX ETATS-UNIS	83
1. Impact du national Institute of Health	83
B. REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE AU CANADA	92

1.	Etudes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des essais de phase 3	93
2.	Appareil reproducteur	94
3.	Femmes enceintes et allaitantes	94
4.	Hommes en âge de procréer :	96
5.	Gestion des risques et pharmacovigilance :	97
6.	Prise de traitements concomitants :	97
C.	REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE AU NIVEAU INTERNATIONAL	98
1.	Recommandations de l'ICH	98
2.	Directives SAGER – Sex and Gender Equity in Research	101
D.	REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE AU NIVEAU DE L'UNION EUROPEENNE	103
1.	Réglementation et recommandations édictées par l'EMA	103
2.	Directive concernant l'inclusion des femmes dans la recherche clinique publiée par l'Université de Vienne	106
3.	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG)	110
E.	REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SEXE ET LE GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE EN FRANCE	112
	DISCUSSION : PROPOSITION DE GUIDELINE EUROPEENNE SUR LA CONSIDERATION DU SEXE ET DU GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET PLUS PARTICULIEREMENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES	115
	CONCLUSION	116
	ANNEXES	117
	ANNEXE I : PROPOSITION : GUIDELINE SUR LA PRISE EN COMPTE DU SEXE ET DU GENRE EN TANT QUE DETERMINANT DE SANTE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET PLUS PARTICULIEREMENT LES ESSAIS CLINIQUES	117

TABLE DES FIGURES

Figure 1: influence du sexe et du genre en santé	16
Figure 2 : Les grandes étapes du développement d'un médicament	20
Figure 3 : Anatomie cardiaque lors d'un SCA.....	27
Figure 4 : Symptômes d'un SCA différentiels en fonction du sexe	31
Figure 5 : Mécanisme de remodelage osseux et les types cellulaires y participant	37
Figure 6 : Comparaison d'une moelle osseuse saine avec une moelle osseuse ostéoporotique	39
Figure 7 : Evolution de la masse osseuse en fonction du sexe au cours de la vie.....	42
Figure 8 : Mécanisme d'apposition périostée en fonction du sexe	42
Figure 9 : parcours de diagnostic des TSA.....	49
Figure 10 : Comparaison des sécrétions neuronales de neurotransmetteurs entre un individu sain et un individu dépressif	55
Figure 11 : Différences physiologiques entre les sexes dans la métabolisation des médicaments.....	61
Figure 12 : Nombres de publications d'articles dans lesquels le genre est mobilisé et les pathologies pour lesquelles il est mobilisé selon les résultats de l'étude de l'équipe d'Anne-Marie Devreux dans la base de données PubMed.....	77
Figure 13 : Types d'analyse du sexe et du genre en fonction du nombre de publications d'articles selon les résultats de l'étude de l'équipe d'Anne-Marie Devreux dans la base de données PubMed .	78
Figure 14 : frise chronologique des évènements sociaux à l'origine des inégalités de sexe et de genre	81
Figure 15 : Reviewer Guidance to evaluate sex as a biological variable (SABV) - Guide de l'évaluateur pour évaluer le sexe en tant que variable biologique.....	89
Figure 16 : Arbre décisionnel concernant la mise en application des directives SAGER	103
Figure 17: Frise chronologique de l'évolution de la réglementation autour du sexe et du genre dans les essais cliniques au niveau international	114

ACRONYMES

ACRWH - Advisory Committee on Research on Women's Health

ADME- Administration Distribution Métabolisation Elimination

AHA - American Heart Association

AMM - Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM - Autorité de Santé Nationale du Médicament

AVC - Accident vasculaire cérébral

BPCO - Broncho-Pneumopathie Obstructive

CCRWH - Coordinating Committee on Research on Women's Health

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use

CNRS - Centre national de recherche scientifique

CTD – Common Technical Document

CTFG - Clinical Trials Facilitation and Coordination Group

DE50 - Dose Efficace 50 ou dose entraînant 50% de l'effet maximum

DME - Dose minimale efficace

DMO - Densité Minérale Osseuse

DMT - Dose maximale tolérée

DL50 - Dose létale tuant 50% des animaux ou modèles in vivo

Ds - Densité Standard

ECR - Essai Clinique randomisé

EMA - European Medicine Agency

EIWH - European Institute of Women's Health

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Acide gamma-aminobutyrique

GAO - General accounting office

HAS - Haute Autorité de Santé

HCE - Haut Conseil à l'Égalité (entre les femmes et les hommes)

HTA - hypertension artérielle

ICH - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

KOMP2 - Knockout Mouse Phenotyping Program 2

LDL (Cholestérol) - low-density lipoproteins

MCV - Maladie cardiovasculaire

MTI - Médicament de thérapie innovante

NAM - National Academy of Medicine

NIA - National Institute on Aging

NIH - National Institutes of Health

OBOS - Our Body Ourselves

OMS - Organisation Mondiale de la Santé (WHO en anglais)

ONG - Organisation non-gouvernementale

ORWH - Office of Research on Women's Health

RCP - Résumé des caractéristiques du produit

SABV - Sex as a biological variable

SAGER - Sex and Gender Equity in Research

SCA - Syndrome coronarien aiguë

SEP - Sclérose en plaque

SII - Syndrome de l'intestin irritable

SWP - Safety working Party

SPF - Santé Publique France

TND - Troubles du neurodéveloppement

TSA - Troubles du spectre autistique

UE - Union Européenne

VIH - Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHM - Women Health Movement

INTRODUCTION

La médecine d'aujourd'hui se veut de plus en plus inclusive et individualisée, comme en témoigne les avancées en génétique, avec notamment le développement des thérapies ciblées en oncologie. Celles-ci permettent une médecine dite personnalisée, comme l'explique le docteur Thomas Bachelot, médecin chercheur pour un article de la *fondation pour la recherche pour le cancer*. Cependant, il existe encore un certain nombre de zones d'ombres à explorer davantage pour parvenir à cet objectif. En effet, bien que les connaissances purement biologiques croissent chaque jour davantage grâce aux nouvelles technologies par exemple, de nombreuses études mettent en question la production de la connaissance médicale par rapport aux déterminants sociaux de santé¹, notamment concernant les questions de sexe et de genre. La prise de conscience de l'influence de ces facteurs par la communauté scientifique ouvre tout un champ de questionnement en vue de l'amélioration de la prise en charge médicale de chacun. En effet, la construction d'une médecine équitable et objective, passe par la remise en cause de la production du savoir biomédical, par exemple sur la façon dont sont menés les essais cliniques et sur quels critères il se basent.

C'est ainsi que mon choix de sujet de thèse s'est porté sur la réglementation des essais cliniques en Europe et au-delà, autour des déterminants de sexe, de genre et de l'intrication des deux.

Depuis une dizaine d'année, les déterminants sociaux sont utilisés comme instruments de compréhension dans l'approche de la santé. Cependant, le critère de genre est encore fréquemment écarté malgré son importance. Cette même approche omet trop souvent de considérer des caractères biologiques différentiels liés au sexe², pourtant majeurs, même si une focalisation sur la seule biologie ou sur le seul genre ne saurait être suffisante. En effet, au-delà du domaine de la reproduction, il existe bien d'autres différences entre les sexes en santé : asthme, cancer, maladies des systèmes cardio-vasculaire et immunitaire, diabète,

¹ Les déterminants sociaux de la santé sont les facteurs sociaux et économiques qui influencent la santé des gens(1).

² Un caractère lié au sexe est un caractère (trait) génique porté par les chromosomes sexuels X et Y de chaque parent. Ce qui lié au sexe, tel qu'il est lié à la génétique, fait référence aux caractéristiques qui sont influencées par les gènes portés sur les chromosomes sexuels(2).

obésité, arthrose, ostéoporose, troubles mentaux, vieillissement, etc. Mais celles-ci ne sont pas obligatoirement d'origine biologique. Les codes sociaux de féminité et de masculinité vont impacter le parcours de soin dans son ensemble(3).

Chez les malades, les représentations sociales liées au genre féminin et masculin modulent l'expression des symptômes, le rapport au corps ainsi que le recours aux soins. Chez les soignants, les codes sociaux liés au genre sont susceptibles de peser sur l'interprétation des signes cliniques, et par conséquent sur la prise en charge médicale. Une prise en compte lacunaire des spécificités sexuées et genrées sur le plan médical peut, dès lors, entraîner des iniquités dans le parcours de soin et la prise en charge des personnes.

Ainsi, du côté des hommes, le poids de certaines pathologies, que l'on considère « réservées aux femmes » comme l'ostéoporose par exemple, est encore trop ignoré. A l'inverse, du côté des femmes, les symptômes d'un infarctus du myocarde étaient encore récemment, souvent confondus avec ceux d'une crise d'angoisse. Pourtant, ces symptômes sont parfois différents de ceux que l'on avait établis sur le modèle masculin(4).

L'enjeu de cette thèse est de démontrer comment la dimension du genre alliée à celle du sexe permet de mieux comprendre de quelle manière se forment les différences et les inégalités de santé entre les femmes et les hommes, mais aussi de s'intéresser à l'impact de ces facteurs en tant que déterminants de santé, sur la réglementation qui encadre les essais cliniques dans le monde.

Dans cet objectif, j'effectuerai dans un premier temps un état des lieux au sein duquel je rappellerai quelques définitions et bases du développement d'un médicament. Dans cette même partie, je m'appuierai sur plusieurs exemples de pathologies qui illustrent les différences entre les sexes qui s'expliquent par des facteurs biologiques résultant de l'appartenance à un sexe, des facteurs sociaux résultants de l'appartenance à un genre, ou bien par l'articulation de ces deux facteurs. Dans un second temps, je réaliserai un point socio-historique sur l'évolution des modèles en santé et quels impacts ces facteurs ont pu avoir sur la construction du savoir médical. Par la suite, j'aborderai la réglementation de la recherche biomédicale dans le monde, et son évolution au fil du temps, par le prisme du sexe et du genre, pour déterminer s'il est possible de mieux intégrer ces variables dans un objectif de réduction des disparités de santé. Pour cela, je m'appuierai sur la réglementation européenne, en la comparant à celle des Etats-Unis qui se sont intéressés plus tôt que l'Europe aux questions de

genre dans le domaine de la santé. Pour clôturer mon travail, je proposerai une ligne directrice³ au niveau européen intégrant les déterminants de sexe et de genre dans les essais cliniques menés en Europe.

³ Une ligne directrice, ou *guideline* en anglais, est une instruction, une consigne, généralement écrite, afin de guider des professionnels dans l'exécution d'une tâche (ici la conduite des recherches biomédicales et des essais cliniques en fonction du sexe et du genre).

PARTIE I - ÉTATS DES LIEUX DES DIFFÉRENCES ENTRE LES SEXES EN MATIÈRE DE SANTÉ

A. Prérequis : définitions et rappels

Les différences anatomo-physiologiques existants entre les deux sexes peuvent conduire soit à des pathologies différentes, soit à des écarts dans la prévalence⁴ pour une même pathologie, soit encore à une différence dans l'expression des maladies chez les hommes par rapport aux femmes, et inversement. Cependant, ces dissemblances biologiques n'expliquent pas à elles seules les disparités de santé entre la population de sexe féminin et la population de sexe masculin. En effet, si les inégalités de santé liées au statut économique ainsi qu'à l'environnement social et culturel sont de mieux en mieux connues, la considération de celles sur le genre en est encore au stade de genèse.

Pourtant, il apparaît que le genre associé au sexe constitue des facteurs susceptibles de moduler la sensibilité de chaque individu face à certaines pathologies, tant au niveau de leurs expressions biologiques que sociales. Ces facteurs impactent également nos comportements inter et intra-individuels, tels que nos interprétations face à certains symptômes, que ce soit d'un point de vue de patient ou de celui de professionnel de santé.

Par conséquent, les parcours de soins et les trajectoires de santé et de vie pourront être variables selon les personnes, en fonction de la conjonction des critères sexués et genrés. L'impact sur la santé des individus, des représentations sociales des genres féminins et masculins, associés au sexe reste sous-évalué. Ces représentations, engendrent des inégalités à plusieurs niveaux, au détriment de la santé de la population de sexe féminin, comme de la population de sexe masculin.

Les variables de sexe et de genre semblent intrinsèquement liées et indissociables. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit d'ailleurs l'état de santé de la personne humaine comme une intrication de facteurs biopsychosociaux⁵, impliquant tant les éléments

⁴ Nombre total de cas de maladies enregistrés dans une population donnée.

⁵ Le modèle biopsychosocial est donc un cadre de référence pour comprendre l'humain en prenant en compte les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Ces facteurs participent simultanément au maintien de la santé ou au développement de la maladie (5).

strictement médicaux rattachés à la biologie, que les déterminants sociaux de santé, inséparables de l'environnement de la personne. Dès lors, ces variables doivent être abordées conjointement dans l'appréhension des problématiques de santé afin construire un savoir médical exhaustif. Pourtant, les multiples différences entre les sexes restent encore souvent insuffisamment documentées, voire ignorées(5).

1. Quelques définitions

a) Distinction entre sexe et genre

Le **sexe** est un terme qui fait référence aux sciences biologiques. Il est déterminé par un ensemble d'attributs biologiques retrouvés chez les humains et les animaux. On l'associe principalement à des caractéristiques physiques et physiologiques : par exemple les chromosomes, l'expression génique, les niveaux d'hormones et la fonction hormonale, ainsi que l'anatomie de l'appareil génital. On décrit généralement le sexe en termes binaires, « femelles » ou « mâle »(6). En biologie, la distinction sexuée se fait uniquement sur la base de la taille des gamètes, petits chez les mâles, et grands chez les femelles. Cependant, il existe des variations touchant les attributs définissant le sexe, ainsi que l'expression de ceux-ci. Lorsqu'il est utilisé seul, le terme de « sexe » englobe le sexe chromosomique, le sexe gonadique, le sexe anatomique et le sexe physiologique(7).

Le **genre** est un terme qui fait davantage référence aux sciences sociales. Dans le Larousse, il est défini comme désignant l'identité sexuée (masculine ou féminine) dans ses dimensions sociales et psychologiques, plus que dans ses caractéristiques biologiques(8). Il est déterminé par les rôles, les expressions, les identités et les comportements construits socialement pour les filles, les femmes, les garçons, les hommes et les personnes de diverses identités de genre. Il influence la perception qu'ont les gens d'eux-mêmes et d'autrui au sein de nos sociétés, leur façon d'agir et d'interagir. La répartition du pouvoir et des ressources dans la société est également impactée par le déterminant du genre ; on parle de l'**expérience de genre**. Il influence aussi la perception de la société envers une personne en fonction de son genre, on parle là d'**identité de genre**. On décrit souvent le genre en termes bivalent (fille/femme ou garçon/homme), pourtant, on note une grande diversité dans la compréhension, l'expérience et l'expression du genre par les personnes et les groupes.

La sociologue Laure Beleni définit le genre de façon relationnelle. Elle oppose le **sexe** « mâle » et « femelle » biologique, au **genre** « masculin » et « féminin » qu'elle considère comme étant le produit d'un rapport social, et l'un ne peut pas être étudié sans se rapporter à l'autre(9). D'après la sociologue, « le genre désigne le système qui produit une bipartition hiérarchisée entre hommes et femmes et entre les valeurs et représentations qui leur sont associées »(10).

6

Les **stéréotypes de genre** désignent les normes sociales qui définissent des comportements des individus supposés caractéristiques d'un genre. Ces normes sociales sont souvent dichotomiques, rapportées soit au genre féminin, soit au genre masculin dans nos sociétés. Ces standards sont souvent justifiés par l'appartenance à un sexe biologique, duquel découlerait le genre. Les normes sociales et les comportements genrés seraient donc explicables scientifiquement par le sexe biologique d'une personne(11).

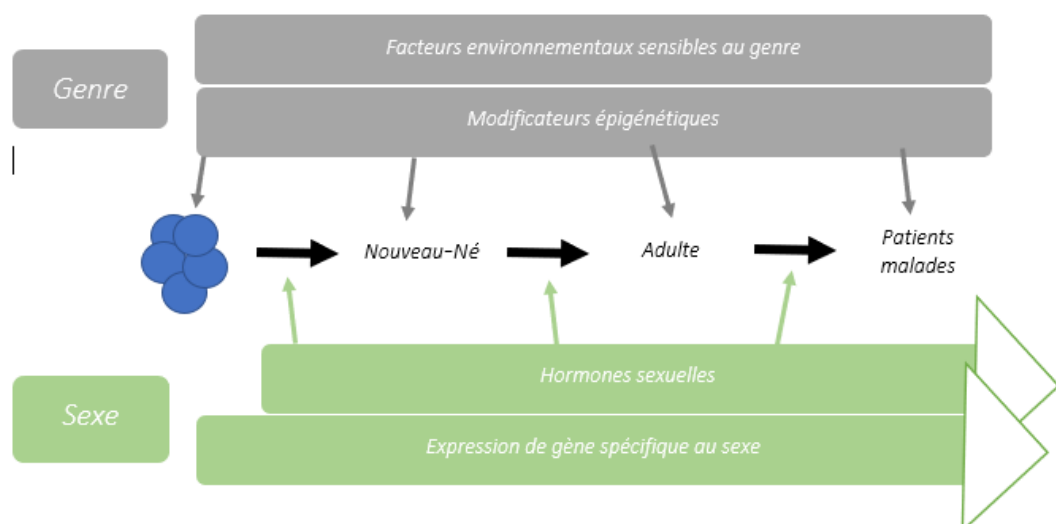


Figure 1: influence du sexe et du genre en santé

b) Rappel : les grandes étapes de développement d'un médicament

Bien avant la mise sur le marché et la production d'un médicament il faut s'assurer dans un premier temps, que celui-ci n'est pas toxique, puis dans un second temps, qu'il est sûr et efficace. Toutes ces étapes sont réparties sur environ une quinzaine d'années.

⁶ Citation extraite des travaux de Laure Bereni, sociologue(10).

(1) Etudes précliniques :

La première grande étape, aussi appelée phase préclinique, a pour objectif d'évaluer les effets d'un candidat médicament, c'est-à-dire d'un composé ayant un fort potentiel thérapeutique, et dont l'activité et la spécificité ont été optimisées, sur d'autres modèles *in vivo*⁷ que le modèle humain, essentiellement des modèles animaux (rongeurs, singes...), ou bien des cellules en culture. Durant le développement préclinique les études de pharmacologie, de pharmacocinétique⁸ ou encore de toxicologie, auront pour objectif de déterminer la dose qui pourra être administrée à l'homme dans les phases suivantes sans risques de toxicité.

(a) Détermination de la toxicité aiguë ou à dose unique :

Lors de cette étape, la dose toxique sur l'animal ou un de ces organes est déterminée. Cette étape est réalisée chez deux espèces mammifères au moins, et via l'utilisation de deux voies d'administration différentes, dont une au moins sera utilisée chez l'homme par la suite.

Cette étape permet de mesurer :

- La DL50 : dose létale tuant la moitié des animaux.
- La dose maximale tolérée : dose qui provoque un effet toxique mais qui n'affecte pas la survie des animaux.
- La dose maximale sans effet toxique.

(b) Détermination de la toxicité chronique ou à doses répétées :

Cette étape vise à déterminer la dose accumulée dans les tissus à partir de laquelle la substance devient toxique pour le modèle animal ou certains de ces organes. Elle est réalisée chez deux espèces mammifères au moins, et via l'utilisation de la voie d'administration qui sera utilisée chez l'homme par la suite.

(c) Etudes sur la fonction de reproduction :

Cette étape vise à mesurer l'impact de la substance à l'étude sur la fertilité et la gestation.

(d) Etudes de mutagenèse / génotoxicité :

Cette étape permet de mesurer les potentielles modifications du matériel génétique de l'animal, en utilisant des tests de mutation génique, tels que le test d'Ames⁹.

⁷ Dans l'organisme vivant (par opposition à *ex vivo*).

⁸ Étude du métabolisme des médicaments dans l'organisme.

⁹ Test mené en laboratoire visant à déterminer le pouvoir mutagène d'une substance, c'est-à-dire sa capacité à modifier l'ADN des êtres vivants.

(e) Etudes de cancérogénèse :

Cette étape vise à déterminer le potentiel pouvoir cancérigène de la substance à l'étude. Pour cela, le modèle animal doit être exposé à la substance pendant au minimum deux ans, avec trois niveaux de doses.

(f) Etudes de pharmacodynamie :

Les études de pharmacodynamie permettent d'évaluer les effets spécifiques de la molécule, en déterminant de DE50, la Dose Efficace 50 ou dose entraînant 50% de l'effet maximum, ainsi que les éventuelles interactions.

(g) Etudes de pharmacocinétique :

Cette étape vise à déterminer le devenir de la substance dans l'organisme, via quatre phases, appelées ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination). Ces études sont réalisées sur le modèle animal et doivent être réalisées avant la phase 1(12).

(2) Etudes cliniques :

Par la suite, le candidat médicament pourra entrer dans la phase clinique du développement pharmaceutique. Les essais auront pour objectif de déterminer chez l'homme cette fois-ci, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie¹⁰ et l'effet thérapeutique, incluant l'efficacité et la tolérance, du médicament. La phase est clinique est subdivisée en plusieurs étapes :

(a) Phase I :

La Phase 1 correspond à la première administration chez l'homme. Elle permet d'établir la toxicité du médicament. Celle-ci est menée sur des sujets volontaires et sains sur une courte période, afin d'évaluer la sécurité d'emploi de la molécule au dosage administré, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance et les effets indésirables à courts termes.

Durant cette phase, les objectifs sont les suivants :

- La détermination de la dose maximale tolérée (DMT) ;
- La détermination de la sécurité d'emploi du produit de santé ;
- La validation des propriétés du produit de santé et confirmation que celles-ci sont identiques à celles observées chez l'animal ;

¹⁰ Etude de l'interaction entre une substance active et l'organisme.

- La détermination du mode d'administration le plus pertinent, incluant, la voie d'administration, son intervalle, sa forme galénique, l'influence des repas sur la prise du médicament ;
- La détermination de la pharmacocinétique chez l'homme sain.

(b) Phase II :

La phase 2 permet de démontrer l'efficacité du produit et d'en déterminer la dose optimale d'utilisation, sur des volontaires malades et sur une courte durée.

Durant cette phase, les objectifs sont les suivants :

- La sécurité d'emploi à court terme chez le patient ;
- La dose minimale efficace (DME), c'est-à-dire dose minimale qui est nécessaire pour atteindre une efficacité suffisante ;
- La relation dose-effet¹¹ et la relation concentration-effet ¹²;
- L'impact de la pathologie sur l'effet du produit de santé ;
- La pharmacocinétique du produit de santé,
- La détermination du schéma posologique utilisé en phase 3.

(c) Phase III :

La Phase 3 a pour objectif de comparer l'efficacité du nouveau traitement face à un traitement de référence, si celui-ci existe. Dans cette phase les études sont menées sur des populations larges de personnes malades.

Durant cette phase, les objectifs sont les suivant :

- La détermination de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du produit de santé ;
- La détermination du rapport bénéfice/risque¹³ du produit de santé ;
- La détermination des interactions potentielles.

¹¹ Cette relation indique, pour une dose ingérée donnée, le pourcentage d'individus qui va montrer l'effet recherché

¹² Cette relation indique, pour une concentration donnée, le pourcentage d'individus qui va montrer l'effet recherché

¹³ Evaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament

A l'issue de cette phase et en fonction des résultats collectés, le dossier de mise sur le marché (AMM) du médicament est déposé auprès des autorités en charges de l'évaluation de la pertinence de la commercialisation du produit de santé.

(d) Phase IV :

La Phase 4 se déroule après l'autorisation de commercialisation du médicament. Il s'agit de la phase de pharmacovigilance sur le long terme qui permettra d'évaluer auprès de la population, les effets secondaires sur de grandes périodes.

Durant cette phase, les objectifs sont les suivant :

- La vérification de la sécurité du médicament dans son usage réel sur le long terme ;
- La détection des effets indésirables rares ;
- La détection des interactions médicamenteuses non repérées durant les études cliniques(13).

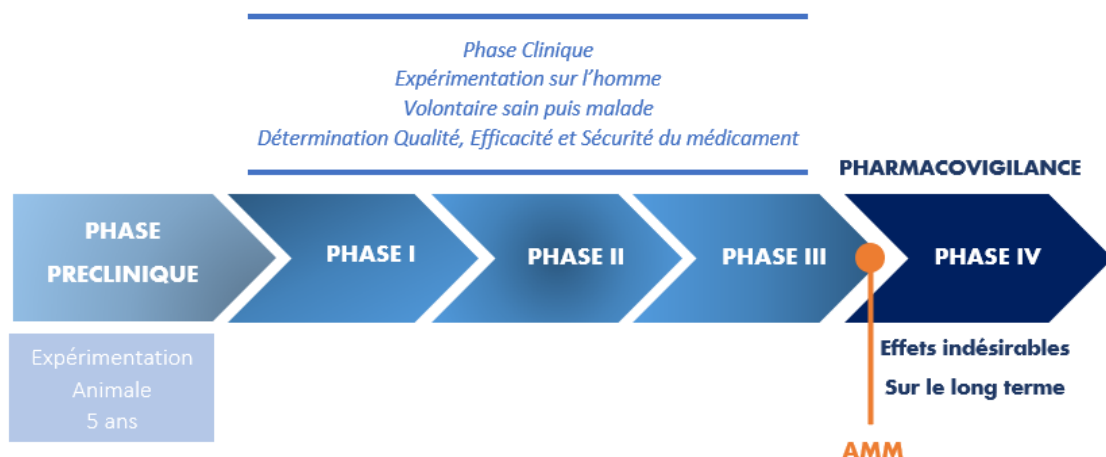


Figure 2 : Les grandes étapes du développement d'un médicament

2. Sexe et constructions sociales autour du genre, déterminants dans la prise en charge médicale et dans l'état de santé

Le rôle de la biologie dans la santé est central. Pour autant, actuellement la variable du sexe n'est pas forcément prise en considération de façon suffisante, ou de façon pertinente dans les stratégies des politiques publiques de santé.

Aujourd'hui, les modèles sur lesquels nous basons nos apprentissages dans les facultés transmettant le savoir médical, sont essentiellement androcentrés¹⁴, c'est-à-dire, basées sur un point-de-vue masculin. Un constat similaire peut s'appliquer aux démarches de soin : depuis le diagnostic jusqu'à la recherche biomédicale, à l'exception des sujets touchant à la reproduction, le corps de référence reste le corps de sexe masculin. Le mâle est par conséquent considéré comme la norme, la neutralité. Les livres d'anatomie par exemple, sur lesquels tant les étudiants en médecine que ceux de pharmacies acquièrent leur savoir, se basent systématiquement, sur un corps de sexe masculin, avec ses normes de dimensions et de répartition organique. Le même bilan peut être appliqué aux cours de physiologie, qui sont invariablement racontés sous le prisme de la physiologie masculine, considérée comme moins sujette aux variations, notamment hormonales, par rapport à la physiologie féminine. Dès lors, les pages dédiées à l'anatomie ou à la physiologie du sexe féminin, font figure de sous-parties. Or dès la conception, avec une paire différente de chromosomes sexuels entre les mâles et les femelles, un certain nombre de gènes vont s'exprimer différemment entraînant des phénotypes¹⁵ distincts. Inévitablement, les différences liées au sexe existent dans tous les tissus, incluant les gonades et le cerveau. Les corps mâles, comme femelles, ne sont donc dans aucun cas neutres et devraient donc obliger à un apprentissage de ces deux physiologies.

Par ailleurs, évoquer le genre dans la santé permet d'aborder la distinction de ce qui relève du biologique de ce qui relève du social. Il permet d'envisager le fait que les rôles attribués à chaque sexe ne soient pas exclusivement naturels, mais bien culturels, associés à des comportements appris et donc acquis. Le genre doit être défini comme une entité associant aux sexes femelle et mâle des valeurs et des représentations sociales. Il ne s'agit donc pas seulement d'une identité individuelle mais également d'un principe régissant l'organisation de nos sociétés à différents niveaux. Penser le genre comme une entité que l'on peut mobiliser lors de la réflexion sur certaines problématiques, permet de prendre en compte l'ensemble des mécanismes qui régissent des réalités biologiques existantes.

En partant de ce postulat, le sexe et le genre sont deux concepts distincts mais complémentaires, qui étudiés simultanément en tant que parties faisant un système,

¹⁴ Fait ou tendance à être centré sur l'homme (de sexe masculin).

¹⁵ Ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, résultant de l'expression des gènes.

permettraient d'améliorer le savoir et les pratiques médicales, et de fait les trajectoires de santé des individus(3).

B. Dans la recherche biomédicale et les essais cliniques, quelle place pour les déterminants de sexe et de genre ?

A partir de ces différences de génome vont émerger des susceptibilités diverses aux pathologies, mais également des réponses épigénétiques différentes entre les individus face à des stimulations environnementales similaires. L'épigénétique correspond à l'étude de la relation entre génotype¹⁶ et phénotype. Les modifications épigénétiques sont induites par l'environnement, tant intra-individuel qu'extérieur à celui-ci, incluant donc des modifications liées à des comportements humains, tels que l'alimentation, le tabagisme ou encore le stress(14).

Les résultats de la recherche sur les produits de santé et les actes médicaux sont trop souvent considérés, par habitude, comme valables à la fois pour les femmes et pour les hommes. Il est pourtant possible que le rapport bénéfices/risques des traitements ne soit pas absolument transposable à chacun en fonction de ses spécificités biologiques, notamment de sexe. Si les populations recrutées dans les phases cliniques de validation d'un traitement atteignent presque la parité en moyenne en France, elles ne sont pas toujours représentatives de la population à traiter. Cependant, nous manquons d'informations précises et suffisantes à ce sujet.

La note du comité d'éthique de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), du groupe « *Genre et Recherche en Santé* » datant de 2014, souligne que la dimension de genre est souvent également négligée dans les politiques de santé publique. Notamment dans les travaux de recherche biomédicale en France, contrairement à d'autres pays européens ou anglo-saxons. Lorsqu'elle n'est pas négligée, la notion de genre est alors ramenée à un rapport de parité, et non d'équité, perdant ainsi en pertinence. Dans les essais cliniques par exemple, la recherche de l'égalité va parfois être réduite à une inclusion du même nombre de patients mâles que de patients femelles, en faisant fi de la réalité de terrain et de l'impact différentiel de la pathologie sur chacun des sexes(15).

¹⁶ Information du génome d'un individu.

Ainsi, il ne paraît évidemment pas pertinent d'inclure des femmes dans les essais cliniques portant sur un médicament destiné au traitement du cancer de la prostate par exemple. En revanche, il pourrait paraître pertinent d'inclure un peu moins de 1 % d'hommes dans les essais cliniques qui concerneraient un traitement du cancer du sein (ce pourcentage de participation correspondant au pourcentage de patients hommes concernés par cette pathologie)(16), ou encore d'inclure un nombre de personnes de sexe masculin significativement inférieur aux personnes de sexe féminin dans des essais portant sur des traitements pour les infections urinaires basses.

Les différences de santé entre les femmes et les hommes résultent d'interactions complexes entre des facteurs biologiques, socioculturels et économiques. La compréhension des différences constatées peut aussi être recherchée dans les comportements ou les stéréotypes liés au genre. La santé se situe le plus souvent à l'intersection de différents facteurs sans qu'il soit toujours possible de distinguer l'influence du biologique et du social. S'intéresser au sexe et au genre, d'un point de vue biomédical comme du point de vue des rôles sociaux, invite à dépasser la binarité classiquement admise.

La santé adaptée ne doit donc plus être unisexe et normée autour du modèle masculin, mais différenciée et sexuée, en multipliant les modèles utilisés dans la recherche afin d'en améliorer la pertinence, et d'en éliminer au maximum les biais causés par une analyse androcentrée. Cette réflexion doit être appliquée depuis la construction des connaissances et des modèles d'études des pathologies, jusqu'à la recherche et la commercialisation des traitements(15).

C. Quatre pathologies pour lesquelles l'intrication du sexe et du genre est source d'iniquités entre femmes et hommes dans le parcours de soin

J'ai décidé d'illustrer mon propos en prenant en exemple quatre pathologies pour lesquelles on peut observer des différences entre les hommes et les femmes, en raison d'une intrication des facteurs de sexe et de genre.

1. Exemple de l'infarctus du myocarde, de l'ostéoporose, de la dépression ainsi que les Troubles du Spectre Autistique : des maladies genrées dans le diagnostic et la prise en charge

Dans un premier temps j'aborderai les maladies cardio-vasculaires (MCV). Elles sont la première cause de mortalité des femmes dans le monde, selon les données recensées par le Haut Conseil pour l'Égalité (HCE) dans son rapport de 2020(3). Pour ces pathologies, une variabilité des symptômes entre les sexes a été établie. Cela semble être le fruit des différences biologiques, mais également de la façon dont les représentations sociales du féminin et du masculin influencent les pratiques médicales vis-à-vis de celles-ci, aboutissant à une inégalité entre les sexes.

J'évoquerai ensuite l'ostéoporose, associée quasi-exclusivement au sexe féminin, en partie à raison. Cependant, cette pathologie touche aussi les hommes dans une moindre mesure. Ce différentiel semble imputable à l'enchevêtrement des facteurs de sexe et de genre. En effet, en raison de la vie hormonale d'une femme, l'ostéoporose est un problème rattaché en partie à la biologie féminine. Certaines hormones produites par le corps de sexe femelle, telles que l'œstrogène¹⁷, contrôlent partiellement le remodelage osseux. Par conséquent, la privation post-ménopausique de celle-ci amorce brutalement chute de la barrière protectrice contre l'ostéoporose. Mais en associant le trouble ostéoporotique uniquement aux femmes, la population de sexe mâle souffrant de cette pathologie se retrouve sous diagnostiquée, et de ce fait, la prise en charge en aval est déficitaire(3).

Dans un troisième temps, je traiterai des troubles du spectre autistique (TSA), maladie attribuée presque exclusivement aux garçons, à tort. Cela s'explique par des causes multiples, découlant autant de la biologie que des stéréotypes genrés, ayant impactés notamment la manière dont la médecine a façonné les outils de dépistage de cette pathologie.

Enfin je m'intéresserai à la dépression, pathologie davantage considérée comme une féminine. Cette pensée est principalement explicable par des facteurs socio-économiques ainsi que des représentations sociales de genre. Ceux-ci entraînant une différence d'expression de la pathologie entre les deux genres (fatigue et tristesse chez les femmes,

¹⁷ Hormone femelle sécrétée par les ovaires assurant la formation et le maintien d fonctionnement des organes génitaux de la femme ainsi que des caractères sexuels secondaires.

agressivité et consommation d'alcool chez les hommes). En découle des biais dans le diagnostic, au détriment de la population masculine.

a) *Maladies cardiovasculaires : infarctus du myocarde*

(1) Epidémiologie

Les maladies coronariennes, et tout particulièrement l'infarctus du myocarde sont des pathologies attribuées à tort davantage au sexe masculin. En effet, le risque pour une femme de décéder d'une maladie cardio-vasculaire est huit fois plus élevé que celui de décès lié à un cancer du sein (3).

En France, les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de décès après les tumeurs, et deviennent la première cause après 85 ans. En France, les femmes sont plus vulnérables face à celles-ci que les hommes, avec 56 % de femmes décédant d'une MCV, contre 46 % des hommes. En revanche, elles déclarent la maladie en moyenne dix ans plus tard que les hommes(3).

Santé Publique France (SPF) comptabilise 75 000 femmes décédant de MCV par an sur le territoire. Il s'agit donc de la première cause de mortalité au sein de la population féminine française. De plus ces pathologies touchent des femmes de plus en plus jeunes (17).

(2) Maladies cardio-vasculaires : une pathologie d'homme ?

Pour des symptômes cardiaques identiques, ceux des femmes ont trois fois plus de chance d'être affiliés à des causes émotionnelles plutôt que biologiques. Une femme qui rapporte une sensation d'oppression dans la poitrine se verra davantage prescrire des anxiolytiques, alors qu'un homme sera plutôt orienté vers un cardiologue.

Ce mythe autour de la maladie coronarienne et le syndrome coronarien aigu (SCA) tout particulièrement, qui est davantage associé au sexe masculin, trouve son origine dans des causes multiples. Les femmes y seraient moins sujettes avant la ménopause¹⁸, puisque protégées en partie par la sécrétion d'œstrogènes cardioprotecteurs. Il est vrai qu'après la

¹⁸ La ménopause est la période de la vie d'une femme marquée par l'arrêt de l'ovulation et la disparition des règles(18).

ménopause, le risque de développer une MCV augmente chez la femme ; pour autant, à partir de 75 ans ce risque devient égal entre les deux sexes (3).

Cependant, dans l'état actuel des recherches, le rôle spécifique des hormones sur les MCV chez les femmes, ne fait pas consensus. On constate une augmentation importante des MCV chez les femmes de moins de 50 ans, tout particulièrement dans les pays où les modes de vie des femmes et des hommes se rejoignent (consommation de tabac, d'alcool etc.). En France notamment, le nombre d'hospitalisations pour un SCA dans la population de sexe féminin entre 45 et 54 ans a augmenté de 20 % de 2008 à 2013(3).

Les travaux de Claire Mounier-Véhier révèlent également un risque de mortalité maternelle multiplié par cent chez les femmes porteuses d'une MCV, ainsi qu'une augmentation de 40% du risque de décès chez les femmes en situation de précarité sociale et financière(17).

Par ailleurs, la symptomatologie de certaines MCV, comme le SCA sont variables entre les deux sexes, mais les signes cliniques dit « atypiques », tels que des nausées et des vomissements, davantage fréquents chez la femme ne sont pas toujours connus et identifiés, entraînant notamment un retard de diagnostic et de prise en charge.

On note pour finir que des spécificités physiopathologiques ont révélé un différentiel de vulnérabilité entre les sexes : les dépôts d'athérosclérose seraient plus diffus chez les femmes par rapport aux hommes. De plus, un marqueur de l'infarctus du myocarde, la troponine, serait présent en concentration inférieure dans le sang des femmes, ce qui complexifie le dépistage en comparaison à leurs homologues masculins(3).

L'articulation de ses différents facteurs bio-psycho-sociaux entraîne une iniquité dans la trajectoire de santé des femmes et des hommes face aux MCV.

(3) Rappels sur les MCV et sur le SCA

Les maladies cardiovasculaires désignent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles regroupent de nombreuses pathologies parmi lesquelles :

- L'angor¹⁹
- Le SCA plus communément appelé infarctus du myocarde
- Les troubles du rythmes cardiaques

¹⁹ Douleur soudaine et angoissante comme l'angine de poitrine.

- L'hypertension artérielle (HTA)
- Les anévrismes²⁰
- La péricardite²¹...

(4) Focale sur la physiopathologie de l'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde, plus communément appelé « crise cardiaque », est la conséquence de l'obstruction d'une artère coronaire induite par plusieurs facteurs, sur lesquels on peut plus ou moins agir à différents temps de la pathologie. Cette obstruction peut aboutir à une destruction partielle plus ou moins importante du muscle cardiaque, le myocarde.

Les artères coronaires conduisent au cœur et permettent son approvisionnement en oxygène apporté par le sang. Plusieurs facteurs de risque peuvent entraîner le dépôt de cholestérol sur les parois de de ces artères, provoquant la genèse de plaques d'athéromes. Celles-ci peuvent scléroser lors du durcissement des parois formant alors de l'athérosclérose. Lorsque ces plaques sont très épaisses, le cœur n'est alors plus suffisamment alimenté en oxygène et le patient développe une maladie coronarienne appelée angine de poitrine ou angor. L'infarctus du myocarde survient lors du détachement d'une plaque d'athérosclérose, qui va venir s'immobiliser en travers d'une artère coronaire, entraînant la formation d'un caillot de sang autour d'elle. Cette masse en formation va bloquer l'arrivée du sang au cœur, donnant lieu à la destruction d'une partie plus ou moins étendue du myocarde privé d'oxygène(19).

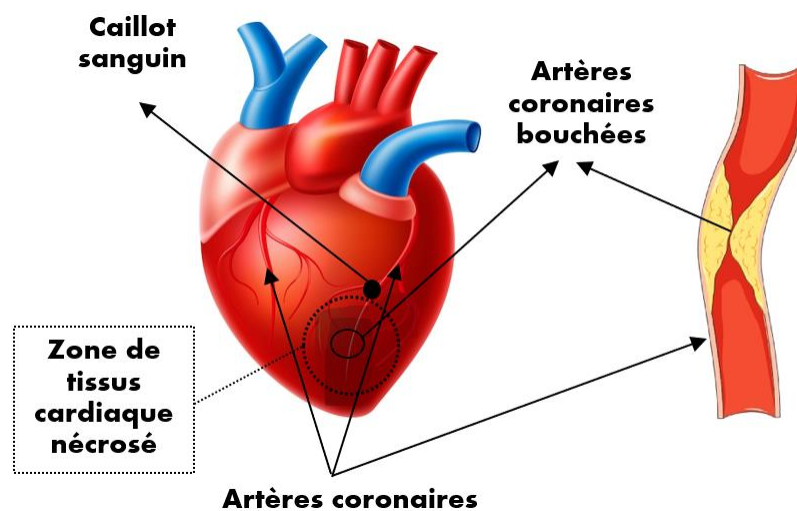


Figure 3 : Anatomie cardiaque lors d'un SCA

²⁰ Poche sur le trajet d'une artère produite par la dilatation des tuniques vasculaires.

²¹ Inflammation du péricarde, le feuillet de protection du cœur.

Il y a deux types de facteurs favorisant la survenue d'un évènement coronarien :

(a) Les facteurs de risques sur lesquels on ne peut pas agir :

- L'âge et le sexe : après 50 ans chez un homme et après 60 ans chez une femme, la probabilité d'avoir un infarctus du myocarde augmente. Jusqu'à la ménopause les femmes ont quatre fois moins de risque que les hommes, mais le risque devient équivalent après la ménopause entre les deux sexes.
- Les antécédents familiaux : le risque cardiovasculaire est augmenté si un parent proche (père, mère, frère ou sœur) a présenté une maladie cardiovasculaire à un âge précoce (accident vasculaire cérébral avant 45 ans, infarctus du myocarde ou mort subite du père ou d'un frère avant 55 ans, de la mère ou de la sœur avant 65 ans)(19).

(b) Les facteurs de risques sur lesquels on peut agir :

- Le tabagisme : le risque d'infarctus du myocarde est proportionnel à la consommation de tabac, et ne varie pas selon que la personne fume des cigarettes avec ou sans filtres, des cigares, le narguilé, ni même avec le tabac à mâcher. La consommation de tabac abîme les artères en favorisant leur rétrécissement ainsi que la formation de caillots, et par conséquent l'apparition de troubles du rythme cardiaque. Le tabagisme passif représente également un risque en fonction du taux d'exposition de la personne.
- Le diabète : un diabète mal contrôlé entraîne un excès de glucose sanguin qui peut abîmer les parois des artères.
- L'hypertension artérielle : lorsqu'elle est mal contrôlée, celle-ci occasionne une mise en tension des vaisseaux artériels abimant la paroi des artères sur le long terme.
- Un taux de LDL cholestérol²² élevé : le taux de cholestérol est en grande partie conditionné par l'alimentation de la personne ainsi que son activité physique. Le LDL cholestérol en excès, lorsqu'un individu possède une alimentation trop riche en graisse, peut alors s'accumuler sur les parois coronariennes, ce qui sur le long terme, peut potentiellement se transformer en plaque d'athérosclérose.
- Le surpoids ou l'obésité

²² Le cholestérol-LDL est considéré comme le « mauvais » cholestérol. Les LDL amènent le cholestérol du foie vers le reste de l'organisme. Si le LDL-cholestérol est présent en trop grandes quantités, il est associé à un risque cardiovasculaire accru.

- Le manque d'activité physique ainsi que la sédentarité
- L'alcool(19)

(5) Les multiples origines des trajectoires de soin différentielles entre les hommes et les femmes face au SCA :

(a) Symptomatologie et prise en charge de l'infarctus du myocarde

Une crise cardiaque implique une prise en charge urgente. Pour ce faire, identifier les symptômes rapidement est impératif. Or, les plus communément connus sont ceux survenant chez les personnes de sexe masculin de façon majoritaire. Le tableau clinique²³ de la manifestation d'un SCA chez une personne de sexe féminin est moins codé, et moins bien connu. De ce fait, moins facilement identifiable, tant par la femme souffrant d'un SCA que par le personnel de santé pouvant être confronté à cette urgence. Cette méconnaissance des symptômes « féminins » d'un SCA rend la prise en charge de celui-ci chez la femme bien moins efficace, ce qui entraîne un taux de mortalité non négligeable dans cette sous-population.

En effet, lorsque l'on se rend sur le site de l'assurance maladie « *ameli.fr* », sous la dénomination de « *symptômes de l'infarctus du myocarde* », se trouve la liste des symptômes que l'on connaît classiquement et qui seront détaillés plus bas. Or la population féminine déclare, pour une part non négligeable de cas, des signes cliniques qualifiés d'« *atypiques* ». La liste déroulée sur le site de la Caisse Primaire de l'assurance de maladie désigne donc comme norme des symptômes que l'on retrouve chez quasiment tous les hommes victimes d'un SCA, alors qu'ils sont absents du tableau clinique de cette même pathologie chez un certain nombre de femmes, au détriment de leur prise en charge (19).

(6) Comparaison des deux tableaux cliniques

(a) Symptômes retrouvés quasi systématiquement dans la population masculine d'un infarctus du myocarde :

L'apparition des signes cliniques est en général assez brutale. Le signe clinique principal est une douleur thoracique qui survient au repos ou à l'effort, et qui se manifeste à l'arrière du sternum en provoquant une sensation d'étau. Il s'agit d'une douleur intense, en barre et qui

²³ Liste des symptômes et signes d'états pathologiques cliniquement observables(20).

donne l'impression de « serrer » très fortement la poitrine. Cette douleur s'étend le plus souvent dans le bras gauche, parfois dans les deux bras et le dos, voire jusqu'à la mâchoire. A cela peut s'ajouter une pâleur, des sueurs, un essoufflement, des nausées, des éructations, une angoisse, et parfois un malaise.

La prise de trinitrine, un médicament exerçant au niveau des artères coronaires une action de dilatation associée à une action antispasmodique, n'aboutit pas à la cessation de la douleur. Ce critère va permettre de différencier le SCA d'une angine de poitrine, pour laquelle la douleur cède à la suite de l'administration de trinitrine.

Dans de plus rares cas, le SCA se manifeste par le biais de douleurs atypiques, notamment avec une gêne douloureuse au creux de l'estomac doublée de nausées et de vomissements(19).

(b) Symptômes retrouvés davantage, mais non systématiquement, dans la population féminine d'un infarctus du myocarde :

Les signes cliniques évocateurs d'un infarctus du myocarde chez la femme sont les suivants :

- Des douleurs dans le cou, la mâchoire, les épaules et l'abdomen, avec régulièrement une absence de la douleur caractéristique de la poitrine
- Un essoufflement
- Des nausées et des vomissements
- Des étourdissements et des vertiges
- Une fatigue brutale et inhabituelle
- Une transpiration excessive

Il est important de préciser que la douleur thoracique est considérée comme atypique à partir du moment où celle-ci est décrite comme un engourdissement, un picotement, une brûlure ou un coup de poignard, ou encore si la localisation de la douleur, ou bien de l'inconfort n'est pas substernal, central, ou du côté gauche de la poitrine.

Lorsque l'on poursuit la lecture de la page « *Reconnaître un infarctus du myocarde* » sur « *ameli.fr* », on trouve un paragraphe, dans lequel il est formulé que les infarctus peuvent également survenir en l'absence de signal douloureux, et deviennent par conséquent plus difficilement repérables. Ce cas se présente régulièrement chez les personnes de sexe féminin, les personnes âgées et les personnes atteintes de diabète. Bien qu'il soit évoqué que les

femmes peuvent souffrir d'une crise cardiaque sans signal douloureux, on constate qu'il n'y a pas mention d'un tableau clinique différentiel qui puisse permettre d'identifier ce cas lorsqu'il se présente, notamment si le patient atteint est de sexe féminin(19).

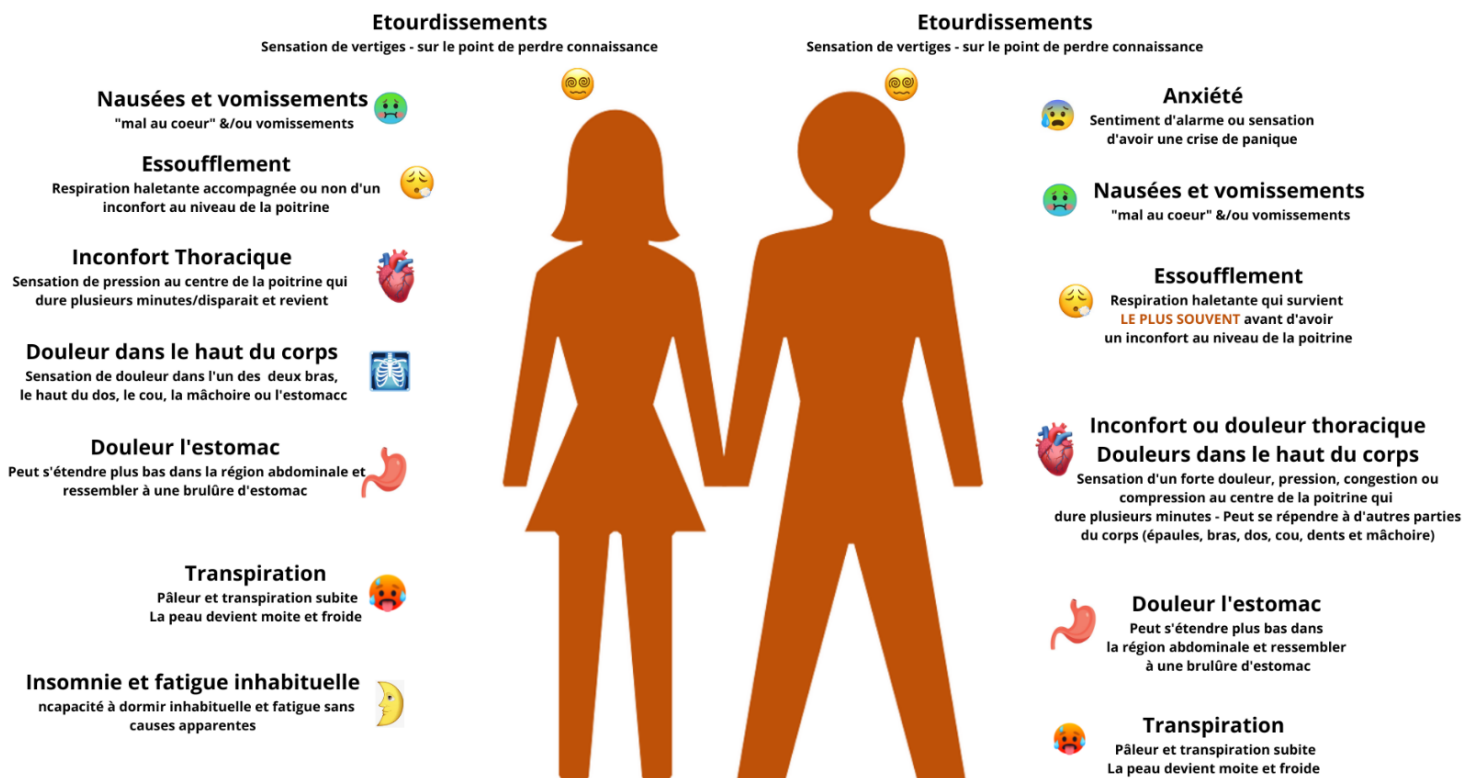


Figure 4 : Symptômes d'un SCA différentiels en fonction du sexe

(c) Méconnaissance du tableau clinique « atypique » et manque de sensibilisation

Lors de la survenue d'un SCA, il semblerait que les femmes signalent fréquemment des symptômes répertoriés comme atypiques. Cependant, un certain nombre d'études vont dans la direction opposée et qualifient de mythe populaire cette différence entre les sexes concernant les accidents ischémiques. En revanche, ces études, notamment en raison du nombre limité ou de la sous-représentation des femmes dans celles-ci, ne permettent pas de déduire que les différences entre les sexes sont absolument inexistantes(21).

Les symptômes dits atypiques, retrouvés davantage chez les femmes que chez les mâles du genre humain, sont moins francs que la douleur à la poitrine, qui constitue le signal principal de la crise cardiaque. Cela explique en partie le fait que le diagnostic soit souvent établi moins

facilement et plus lentement chez les femmes que chez hommes, mais ce n'est pas la seule raison. En effet, il semblerait que les femmes aient tendance à minimiser la gravité de leurs symptômes, l'urgence se trouvant sous-estimée par les professionnels de santé face à celle-ci. Il est également suggéré que les femmes tarderaient plus que les hommes à faire appel à une aide médicale. Ceci s'explique en partie par le fait que les femmes ignorent l'existence des symptômes « *atypiques* », ou bien associent, par le fait de croyances populaires, le risque d'infarctus à la population masculine. De ce fait, la prise en charge des SCA et leur traitement est tendanciellement retardé chez les femmes par rapport à leurs homologues masculins, par manque de conscience du risque(22).

Cette problématique d'identification face aux symptômes différentiels du SCA, s'explique partiellement par une méconnaissance de cette dissemblance, tant de la part des patientes que du corps médical. En effet, aux Etats-Unis, le taux de femmes décédant des suites d'une MCV, est supérieur au taux de mortalité masculin pour la même cause selon l'*American Heart Association* (AHA), majoritairement représenté par la maladie coronarienne et l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC). Ce déséquilibre de mortalité en fonction des sexes est non seulement méconnu par les femmes, mais également par les médecins. En effet, en 2004 a été menée une étude qui a montré que moins de 20% des médecins seulement savent que les femmes sont plus nombreuses que les hommes à mourir d'une MCV chaque année(23). D'autres études ont révélé que plus de 50 % des médecins ne discutent pas des risques de maladies cardiaques avec leurs patientes femmes.

Il y a donc un manque de sensibilisation auprès de la population féminine, mais également auprès des professionnels de santé. Cela impactant obligatoirement l'efficacité de la prévention de ces pathologies, tout autant que la qualité de leur prise en charge. En effet, la première étape permettant la réduction des risques d'apparition d'une MCV, est la sensibilisation de la population ; la seconde est liée à la réaction ainsi que la réactivité d'un patient en présence de symptômes. Lorsque l'on étudie ces deux étapes, on s'aperçoit que la population de sexe féminin se retrouve lésée sur chacune de ces deux étapes. Sans conscience des risques, et avec une méconnaissance du tableau clinique, la réaction face aux symptômes est par conséquent souvent retardée voire inexistante. Dans une pathologie d'urgence où l'efficacité des thérapies est temps-dépendante, il y a donc un risque associé supplémentaire de prise en charge inefficace, voire d'absence totale de traitement(22).

Certaines études suggèrent en revanche que la majorité des patients victimes d'un SCA, hommes et femmes mélangés, à hauteur de 92%, souffriraient de douleurs ou au minimum d'un inconfort thoracique. La problématique réside dans le fait que l'on ne peut pas savoir si les caractéristiques de la douleur thoracique spécifiques au sexe permettraient aux médecins des services d'urgence de différencier plus précisément les femmes souffrant d'infarctus aigu du myocarde, des femmes souffrant d'autres causes de douleur thoracique aiguë. De nombreuses femmes souffrant de douleurs thoraciques, déclareraient une angiographie "normale", à l'origine d'un sous-diagnostic. Il semblerait donc que la méthode diagnostique d'identification classiquement utilisée pour les maladies cardiaques, soit l'angiographie coronaire²⁴, ne soit pas adaptée à partie de la population, notamment une partie de la sous-population féminine. En effet, l'angiographie coronaire permet de visualiser les plaques d'athérosclérose dans les gros vaisseaux coronaires, mais pas dans les petits, or les femmes sont plus souvent touchées par des modifications sur les vaisseaux les plus petits. Ces lésions sont caractérisées de lésions microvasculaires(17).

Par ailleurs, les travaux de Claire Mounier-Véhier suggèrent également qu'un certain nombre de situations à risque spécifiquement liées au sexe féminin, notamment liées au statut hormonal, ne sont pas assez prises en compte pour les MCV. Parmi ces situations, il y a par exemple la contraception oestro-progestative qui augmente considérablement le risque cardio-vasculaire, la ménopause, ou encore le cancer du sein, de par les traitements qu'il implique(17).

L'établissement d'un diagnostic précis de crise cardiaque reste par conséquent plus compliqué chez les femmes en raison de symptômes moins bien définis, mais est également imputable aux connaissances lacunaires du tableau clinique dit atypique par la majorité de la population, soignants inclus (24).

(7) Comment répondre à cette problématique dans la trajectoire de soin différentielle entre les sexes face au SCA ?

Une étude du *Journal of obstetric, Gynecologic and neonatal nursing* suggère que l'étiquetage des symptômes devrait être basé sur la proportion de tous les individus présentant le symptôme. Plus concrètement : un symptôme qui serait ressenti par la majorité des

²⁴ Technique d'imagerie médicale portant sur les vaisseaux sanguins qui ne sont pas visibles sur des radiographies standards. Elle impose l'injection d'un produit de contraste lors d'une imagerie par rayons X.

répondants comprenant une représentation égale de femmes et d'hommes, devrait être étiqueté comme typique. Au contraire, si la prédominance des symptômes est observée dans un groupe de sous-échantillon, tel que les hommes, ou les femmes seulement, le symptôme doit être qualifié de typique pour ce groupe de référence particulier (23).

Nos définitions actuelles des symptômes typiques et atypiques sont basées sur des symptômes que l'on pourrait qualifier de « normaux », avec des données recueillies auprès de groupes normalisés, souvent légèrement majoritairement auprès d'hommes. Les études antérieures sur les patients souffrant de maladies cardiaques, qui portaient principalement sur des hommes, avaient tendance à généraliser à partir du « groupe de référence » l'expérience « masculine » comme l'expérience « humaine » plus globale. Il semblerait donc que le savoir médical autour des MCV, et particulièrement du SCA ait été construit autour du sujet masculin, laissant obligatoirement une zone d'ombre dans les connaissances (22). Les normes cliniques ayant été fondées sur la base de la physiopathologie masculine, et des données obtenues à partir d'une population masculine, les femmes et les personnes de sexe différent, sont par conséquent, souvent mal ou sous-diagnostiquées (25).

En conclusion, les MCV affectent différemment les femmes et les hommes, avec des variations entre les sexes, quant à l'âge auquel les MCV se manifestent ainsi qu'à leur impact sur la survie de la personne atteinte. Il est important que les personnes impliquées dans le traitement des maladies, tout comme dans la découverte et le développement de médicaments soient conscientes de ces disparités.

Malgré tout il est important de souligner que la recherche sur les maladies cardiaques offre l'un des exemples les plus développés d'innovations genrées. La littérature scientifique sur ce sujet prenant en considération l'analyse du sexe et du genre est en expansion. Grâce à ces nouvelles données, la physiopathologie de l'ischémie myocardique a pu être redéfinie, en établissant un différentiel non systématique dans l'expression des symptômes chez les femmes et les hommes (25).

Aussi, de nouvelles techniques diagnostiques ont également pu être développées qui seraient plus efficace chez la femme souffrant de douleurs thoraciques, dont certaines sont encore expérimentales. Les innovations sexospécifiques en matière de diagnostic comprennent de nouvelles procédures d'angiographie, comme celle permettant l'entrée par l'artère radiale, ce qui réduit les complications hémorragiques.

De nombreuses suggestions concernant la prévention de ces maladies vont également dans le sens de l'amélioration de la prise en charge des femmes, notamment avec la proposition de 3 périodes de dépistages : la première autour des premières menstruations, la seconde autour de la grossesse, et la troisième autour de la ménopause(17).

Ce premier exemple illustre parfaitement de quelle façon la construction d'un savoir en se basant essentiellement sur la physiologie masculine, mêlée aux stéréotypes de genre, a pu être à l'origine de décennies de mauvaise prise en charge d'une partie de la population face aux MCV. Mais cet exemple montre également l'évolution positive de la médecine concernant l'intégration des questions de sexe et de genre, et les bénéfices que l'inclusion de ces facteurs peut apporter (3).

b) Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie que l'on associe davantage au sexe féminin, en partie à raison. En effet, les hormones féminines, telles que l'œstrogène par exemple, protègent de la déminéralisation osseuse tout au long de la vie pubère d'une femme, et lorsque la sécrétion de celle-ci chute à la ménopause, alors la protection prend également fin, entraînant potentiellement l'apparition d'une ostéoporose primitive. La baisse des œstrogènes, longtemps considérée comme unique responsable de la déminéralisation osseuse chez les femmes, justifiait la prise de traitement hormonaux substitutifs. Ceux-ci n'ont pas produits les résultats escomptés, puisqu'ils ne permettaient pas de stopper la déminéralisation osseuse, et sont par conséquent de moins en moins prescrit (26).

(1) Epidémiologie

Bien que les femmes soient les plus touchées par cette pathologie, les hommes ne sont pas épargnés par l'ostéoporose de vieillesse. Cependant, ils restent sous diagnostiqués. Actuellement en France, 39% des femmes aux environs de 65 ans, et jusqu'à 70% des femmes de plus de 80 ans seraient atteintes d'ostéoporose. Néanmoins, la population masculine étant vieillissante, l'ostéoporose chez l'homme, sous-estimée et sous diagnostiquée, constitue un problème de santé publique (27).

Les hommes déclarent cette pathologie moins fréquemment et plus tardivement. En effet, en 2013, en France, 177 000 personnes de plus de 50 ans ont été hospitalisées pour une fracture

ostéoporotique. Ces hospitalisations concernaient trois femmes pour un homme. Actuellement, 4 à 6% des hommes après 50 ans souffrent d'une ostéoporose, et environ 20% sont victimes d'une fracture de fragilité osseuse. On relève également que 40% des fractures ostéoporotiques concernent la population masculine (27).

La Haute Autorité de Santé (HAS), une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé en France a, en juillet 2006, publiée une note de synthèse sur le sujet. Il y est exposé que, selon des études sur la densité minérale osseuse²⁵ (DMO), l'ostéoporose touche 8 à 18 % des femmes de plus de 50 ans, et 5 à 6 % des hommes de la même tranche d'âge. L'incidence²⁶ des fractures ostéoporotiques augmente donc visiblement avec l'âge, chez la femme comme chez l'homme (28).

Il est donc intéressant de creuser les origines de ce sous diagnostic, entre biais de genre et différence de sexe biologique(26).

(2) Physiopathologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie osseuse qui entraîne des altérations de la structure de l'os provoquées par une diminution de la densité osseuse. L'os commence alors à être moins résistant, et le patient atteint devient davantage sujet aux fractures dites de « fragilité ». La fracture de fragilité survient en général après des traumatismes de faible intensité, qui n'impacteraient pas un os sain, comme une chute de sa propre hauteur en étant debout ou assis, des chutes depuis un lit etc. Le plus souvent les fractures de fragilités se situent au niveau du radius distal, du col du fémur, ou encore du grand trochanter. La fracture ostéoporotique la plus fréquente est la fracture vertébrale de compression thoracique et lombaire.

Pour comprendre les mécanismes de la pathologie il faut d'abord rappeler les bases de la physiologie et de la biologie cellulaire du tissu osseux. L'os est un tissu vivant en perpétuel renouvellement, ce qui lui permet de conserver sa solidité. En son sein cohabitent les mécanismes de résorption osseuse et de formation osseuse, dans un objectif commun de remodelage osseux. Pour ce faire, deux types cellulaires travaillent de façon complémentaire :

²⁵ Quantité de calcium dans les os.

²⁶ Nombre de nouveaux cas d'une pathologie survenant sur une période donnée.

- Les ostéoclastes jouent un rôle de phagocytose²⁷ des tissus anciens, assurant donc la résorption osseuse.
- Les ostéoblastes eux, ont la charge de produire de nouvelles cellules osseuses, assurant donc la formation du tissu osseux.

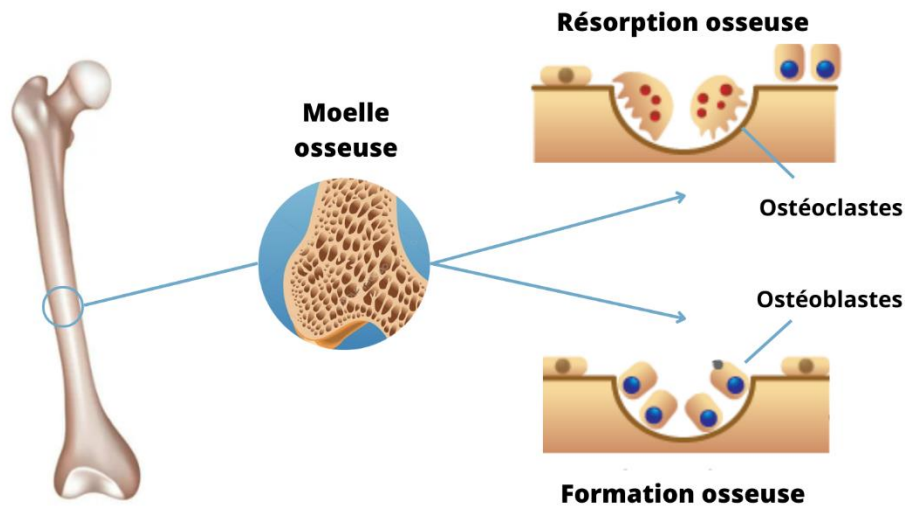


Figure 5 : Mécanisme de remodelage osseux et les types cellulaires y participant

La structure osseuse est ainsi remodelée, jusqu'à ce que le vieillissement vienne naturellement altérer ces mécanismes, autant chez la femme que chez l'homme. Mais aussi, chez la femme, la ménopause s'accompagne de l'arrêt de la protection oestrogénique. Ces mécanismes provoquent une diminution de la masse osseuse plus ou moins importante à partir d'un certain âge. En revanche, chez certaines personnes, il peut y avoir un déséquilibre non physiologique en faveur de la résorption osseuse. L'os est alors moins résistant et l'ostéoporose apparaît.

Il est important de distinguer deux types d'ostéoporoses : la primitive et la secondaire

- La primitive touche 95% des femmes et 80% des hommes atteints d'ostéoporose, elle est associée au vieillissement.
- La secondaire concerne moins de 5% des femmes et environ 20% des hommes atteints d'ostéoporose. Elle est la conséquence d'une pathologie présente en amont, telle que la broncho-pneumopathie obstructive²⁸ (BPCO), les maladies rénales chroniques, la

²⁷ Mécanisme permettant à certain type de cellules d'internaliser et de digérer des éléments nocifs.

²⁸ Maladie chronique inflammatoire des bronches qui entraîne des problèmes respiratoires.

prise de certains médicaments ou drogues (glucocorticoïdes²⁹, anticonvulsivants³⁰, inhibiteurs de l'aromatase³¹, thérapie substitutive de la thyroïde, héparine³², éthanol, tabac, inhibiteurs de la pompe à protons³³...), de certaines maladies endocriniennes, d'une hypercalciurie³⁴, des maladies hépatiques, d'un syndrome de malabsorption, d'une polyarthrite rhumatoïde³⁵...

Ici nous allons aborder principalement l'ostéoporose primitive sous le prisme du genre et du sexe. Il est vrai qu'il existe un différentiel d'incidence de la maladie en fonction du sexe puisque les hormones sexuelles jouent un rôle majeur dans la régulation des processus de remodelage osseux. Les œstrogènes et les androgènes³⁶ exercent une stimulation ostéoblastique, favorisant par conséquent la formation de tissu osseux. A la chute de sécrétion d'œstrogènes chez la femme ménopausée, s'ajoute donc la chute de production d'ostéoblaste, entraînant la diminution de l'apposition périostée et à terme l'apparition d'une ostéoporose (29).

(3) Les multiples origines de la trajectoire de soin différentielle entre les hommes et les femmes face à l'ostéoporose :

(a) Symptomatologie et prise en charge de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie qualifiée de silencieuse sur ces débuts. En effet, les symptômes n'apparaissent qu'après une déminéralisation osseuse déjà bien avancée, qui aura progressé jusque-là sans signes cliniques visibles, ni par le patient ni par son entourage. Les principaux symptômes de la maladie sont les suivants :

- La survenue d'une fracture, souvent après une chute.

²⁹ Hormones circulantes impliquées notamment dans le métabolisme des glucides et des protéines, et une action anti-inflammatoire.

³⁰ Médicament permettant de stopper les convulsions chez un patient.

³¹ Enzyme impliquée dans la production d'œstrogènes.

³² Substance anticoagulante, sécrétée par des cellules du système immunitaire, les mastocytes.

³³ Médicaments utilisés pour réduire la sécrétion acide gastrique.

³⁴ Excrétion excessive de calcium dans les urines.

³⁵ Maladie articulaire inflammatoire et chronique qui touche les articulations.

³⁶ Hormone mâle qui favorise le développement des organes génitaux externes, la formation du sperme et l'apparition des caractères sexuels secondaires.

- Des douleurs dans le dos ou les cervicales provoquées le plus souvent par des fractures de tassement de la colonne, entraînant l'affaissement des vertèbres qui vont alors pincer le nerf.
- Une diminution de la taille de la personne qui aura tendance à se courber en conséquence du tassement vertébral³⁷. Il s'agit du signe clinique le plus facilement identifiable.
- Une cyphose, là encore due à l'affaissement des vertèbres et provoquant des douleurs dorsales.

Les signes cliniques extérieurs ne suffisent pas à diagnostiquer une ostéoporose, il faut alors réaliser un examen de mesure de densité osseuse ou ostéodensitométrie. La DMO est obtenue par rayon X, fonctionnant sur le même principe qu'une radiographie classique, permettant d'obtenir par imagerie médicale une vision de la densité osseuse du patient (30).

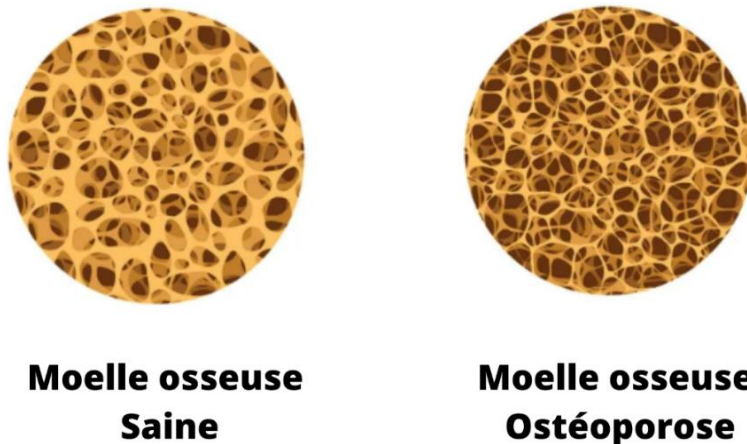


Figure 6 : Comparaison d'une moelle osseuse saine avec une moelle osseuse ostéoporotique

Cet examen est recommandé chez les patients suivants :

- Toutes les femmes de ≥ 65 ans
- Les femmes entre la ménopause et l'âge de 65 ans qui présentent des facteurs de risques, dont des antécédents familiaux d'ostéoporose, un indice de masse corporelle

³⁷ Fracture qui se manifeste par une diminution de la hauteur d'une vertèbre.

bas, la consommation de tabac, et/ou celle de médicaments à risque élevé de perte osseuse (glucocorticoïdes, inhibiteurs de l'aromatase)

- Les patients (hommes et femmes) de tout âge qui ont présenté des fractures de fragilité
- Les patients présentant, à l'imagerie, des signes de diminution de la densité minérale osseuse, ou de fractures asymptomatiques de compression vertébrale découvertes de façon fortuite à l'imagerie
- Patients à risque d'ostéoporose secondaire (30).

(b) Dépistage sexo-orienté

On remarque que les examens sont surtout préconisés à une population de sexe féminin. Ceci peut en partie expliquer le fait que les hommes soient sous diagnostiqués. L'ostéoporose étant considérée comme une maladie presque exclusivement féminine, la classification sur laquelle repose les catégories diagnostiques sont établies sur les valeurs de DMO de la colonne vertébrale au niveau lombaire, de la femmes adultes uniquement.

Les résultats de l'ostéodensitométrie sont exprimés en densité standard (Ds), et représentent l'écart entre la densité osseuse retrouvée lors de l'examen, et la densité osseuse optimale chez un individu de même sexe (féminin le plus souvent) et localisée au même endroit (rachis lombaire ou épiphyse fémorale, le plus souvent). Les scores de Ds sont les suivants :

- Score T > -1 Ds : la densité minérale osseuse se situe au-dessus de la moyenne des densités osseuses de référence -1. Ce score est normal.
- Score T compris entre -1 et -2,5 Ds : la densité minérale osseuse se situe entre la moyenne de référence -1 et cette même moyenne -2,5 écarts-types. Il s'agit d'une ostéopénie.
- Score T < -2,5 Ds : la densité minérale osseuse est inférieure à -2,5 écarts-types au-dessous de la moyenne de référence. Cela signe une ostéoporose.
- L'ostéoporose sévère et établie donne un score T similaire, mais s'accompagne de fractures et/ou de facteurs de risques reconnus (31).

L'ostéoporose fait partie des rares pathologies pour lesquelles on s'est appuyés sur des modèles féminins que l'on a érigé en normes. Il a fallu attendre 1997 pour qu'un système de

classification basé sur la densité osseuse de l'homme voit le jour. Auparavant, les normes en vigueur étaient établies à partir d'un échantillon considéré comme représentatif de jeunes femmes blanches âgées de 20 à 29 ans, témoin de l'unilatéralité de la représentation de cette pathologie au sein de nos systèmes de santé (4). En 2002, les centres américains de contrôle et de prévention des maladies, avaient avancé, en raison du manque de données, qu'il n'y avait pas de consensus concernant la définition d'une valeur seuil marquant une faible densité osseuse, dans des groupes autres que celui des femmes blanches (32).

Désormais le dépistage de l'ostéoporose est recommandé pour tous les hommes âgés de 70 ans ou plus, indépendamment des facteurs de risque d'ostéoporose. Pour autant, dans la pratique clinique, ces recommandations ne semblent toujours pas être prises en compte. La sensibilisation encore faible de la population à ce problème, limite l'accès des hommes aux services pour le diagnostic de l'ostéoporose. Cela entraîne une prévention insuffisante des fractures ostéoporotiques chez les hommes. En effet dans une étude menée par l'université de Stanford, sur un total de 3 752 patients admis au service ambulatoire pour l'ostéoporose au cours de 3 années, 2 376 sujets (âge moyen 65,37 ans) répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés. Comme prévu, la grande majorité (94,5 %) des sujets dépistés étaient des femmes et seulement 5,4 % étaient des hommes, avec des âges moyens de 65 ans et 66 ans respectivement (33).

(c) Différences physiologiques entre les sexes dans l'ostéoporose

Un certain nombre de différences physiologiques viennent renforcer le biais sexo-genré, et creuser la problématique du sous-diagnostic ostéoporotique dans la population masculine. Les fractures associées à une fragilité osseuse surviennent en moyenne cinq à dix ans plus tard chez l'homme par rapport à la femme, accentuant donc l'association de la pathologie au sexe féminin uniquement. La masse osseuse s'acquiert sur le plus long terme chez les hommes, et le pic de masse osseuse à l'âge adulte est plus important chez les hommes que chez les femmes, comme l'illustre la courbe ci-dessous. La chute de la densité osseuse est également plus lente et moins brutale dans la population masculine (34).

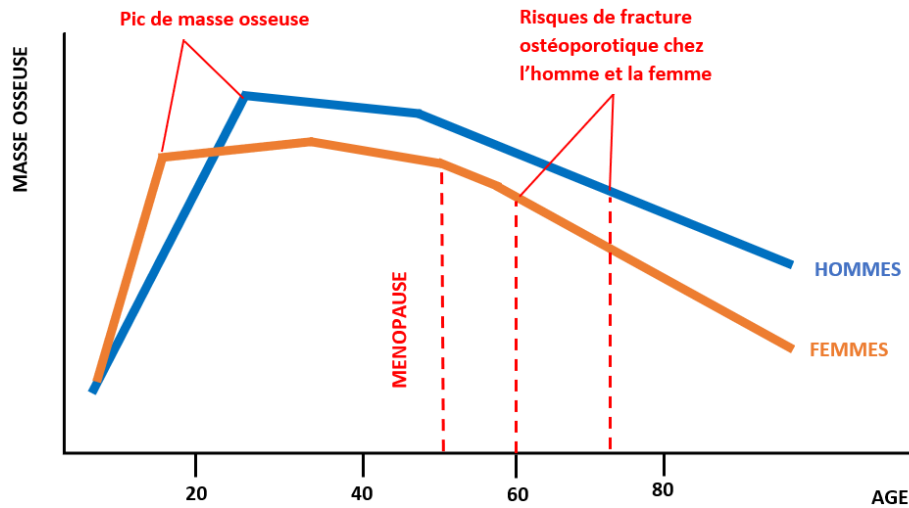


Figure 7 : Evolution de la masse osseuse en fonction du sexe au cours de la vie

Une autre différence physiologique liée au sexe concerne la géométrie osseuse. En effet, en moyenne le diamètre d'un os d'homme est globalement plus important par rapport à celui d'un os de femme, et a tendance à augmenter de façon plus conséquente avec l'âge. Ceci est notamment due à l'apposition périostée, conférant aux os de l'homme une résistance supérieure à ceux de la femme. L'apposition périostée consiste en la production de périoste par les ostéoblastes en réaction à sa destruction par les ostéoclastes. Ce mécanisme est amplifié dans la physiologie masculine par rapport à la physiologie féminine (35) ; (36).

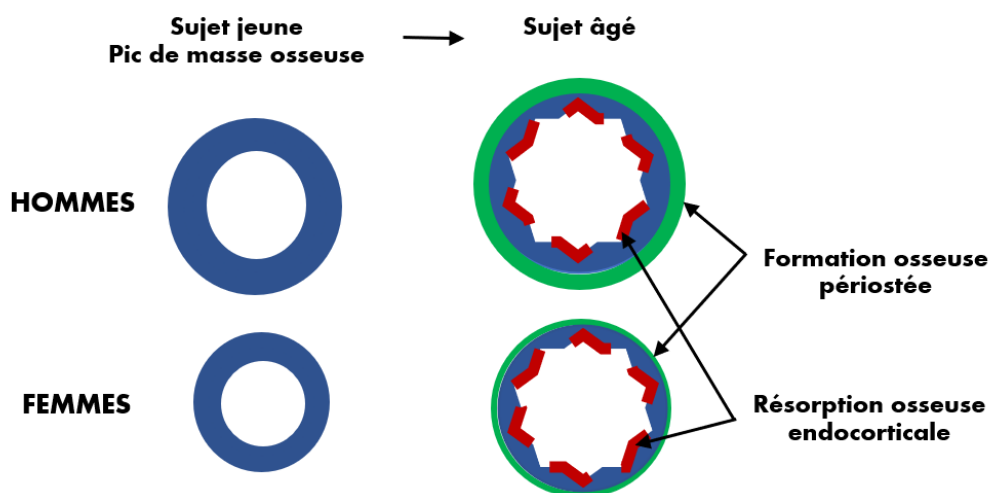


Figure 8 : Mécanisme d'apposition périostée en fonction du sexe

Malgré le fait que l'incidence de l'ostéoporose soit inférieure dans la population masculine, le manque de prise en charge, ainsi que les lacunes dans le diagnostic de la maladie avant l'apparition d'une fracture, constituent un problème. En effet, de nombreuses comorbidités sont associées à l'ostéoporose chez l'homme. De plus la prise d'un traitement anti-androgène³⁸ ou de glucocorticoïdes, notamment lors d'un cancer prostatique, représente un facteur de risque supplémentaire dans le développement de la pathologie chez une personne du sexe masculin. Or on sait que le cancer de la prostate est le plus fréquent chez les hommes. Par ailleurs, des antécédents de fractures liées à une ostéoporose, ou bien une DMO faible sont des indicateurs de mortalité plus marqués chez l'homme, puisque deux fois plus d'hommes que de femmes décèdent après une fracture de la hanche. Effectivement, les hommes âgés ont tendance à avoir de moins bons résultats de récupération après une fracture (35) ; (36).

(4) Comment répondre à cette problématique dans la trajectoire de soin différentielle entre les sexes face à l'ostéoporose ?

Une étude publiée par *The world journal of men's health* menée sur trois ans révèle la mauvaise représentation des hommes dans les essais cliniques sur l'ostéoporose. Cela vient par conséquent se superposer aux problèmes d'insuffisance de prévention, de diagnostic et de prise en charge. Il serait donc judicieux d'adapter nos essais cliniques concernant les traitements de cette pathologie à la population masculine, afin de constituer un savoir médical exhaustif pour adapter le parcours de soin en aval en fonction de ces nouvelles connaissances (33).

Par ailleurs cette étude observationnelle met précisément en évidence les biais socio-sanitaires de genre qui pénalisent les hommes, notamment en ce qui concerne l'accès au diagnostic de l'ostéoporose, tels que l'ostéodensitométrie. De nombreux hommes âgés subissent de graves fractures ostéoporotiques, en particulier des fractures du fémur, et n'ont pas été diagnostiqués par un examen préventif. L'ostéoporose masculine reste encore largement sous diagnostiquée et, par conséquent, non traitée (33).

³⁸ Médicaments qui agissent sur les récepteurs des hormones androgènes pour bloquer leur action (spironolactone par exemple)

Pour dépasser cela, il est nécessaire de sensibiliser la population ainsi que les professionnels de santé à l'incidence ostéoporotique chez l'homme. Il est également important de promouvoir l'accès au dépistage pour ceux-ci. Pour ce faire il serait intéressant de cibler l'optimisation du dépistage dans la population masculine d'un certain âge, mais également d'établir un système de classification de la maladie propre aux hommes, basé sur leurs caractéristiques biologiques en termes de DMO (33).

Plusieurs innovations prenant en compte le genre ont déjà vu le jour, ou bien sont en train d'apparaître. Par exemple, une DMO faible chez certaines personnes de sexe masculin est maintenant reconnue comme un important facteur prédictif du risque de fracture, ce qui a permis de reconceptualiser la vision de cette pathologie au sein de cette population. Les traitements les plus communément donnés aux femmes souffrant d'ostéoporose, tels que les bisphosphonates³⁹, ont été testés sur les hommes. Cela suggère qu'il est important d'inclure les hommes dans la recherche sur les médicaments destinés au traitement de cette maladie (32). Il serait pertinent de voir quelles recommandations permettraient d'acquérir un savoir plus solide et moins biaisé, dans la conduite des essais cliniques à venir pour cette pathologie et les traitements qui lui sont associés (3).

c) Les Troubles du Spectre Autistiques (TSA)

(1) Epidémiologie

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des pathologies majoritairement déclarées et diagnostiquées dans la population masculine. Pour 10 000 personnes, des études européennes et nord-américaines dénombrent environ 60 à 70 TSA, ce qui équivaut à 1 personne sur 150. En France, l'INSERM a recensé environ 700 000 personnes atteintes d'un TSA, dont 100 000 ayant moins de vingt ans (37).

Certains instituts publics français ont évalué plus précisément la prévalence chez les enfants, en se basant sur les naissances entre 1995 et 1997, et celles entre 2007 et 2009 en Haute-Savoie. Il en ressort que la prévalence est passée de 2,3 à 7,7 pour 1000 naissances en Haute-Savoie sur cette période, soit un triplement de celle-ci. Il est actuellement impossible de déterminer si la fréquence des TSA a réellement augmentée ou bien si l'évolution des critères

³⁹ Classe de médicaments qui prévient la perte de densité osseuse, utilisés pour traiter l'ostéoporose et des maladies similaires. Ce sont les médicaments les plus couramment prescrits pour traiter l'ostéoporose.

de diagnostic ont permis de révéler davantage la prépondérance de ces troubles dans la population (37).

Par ailleurs, il semblerait que les garçons soient davantage sujets du diagnostic de TSA par rapport aux filles ; avec un rapport de trois garçons pour une fille. Cet écart de prévalence entre les sexes repose sur diverses causes, parmi lesquelles les outils de détection et d'évaluation des TSA. En effet, ceux-ci ont principalement été calibrés et utilisés sur une population masculine. Il est donc légitime de se demander si le sexe joue un rôle dans la physiopathologie et l'expression de ces troubles, mais également si le genre et les stéréotypes associés interviennent dans le diagnostic et les trajectoires de santé différentielles entre filles et garçon (37).

(2) Physiopathologie de l'autisme

Les TSA bénéficient du statut de handicap depuis 1996 en France. Ceux-ci découlent d'anomalies du neurodéveloppement et apparaissent durant la petite enfance, généralement avant l'âge de 3 ans, et persistent tout au long de la vie. Chez environ un tiers des personnes concernées par un TSA on retrouve une déficience intellectuelle. En effet, l'apparition de ces troubles peut être associée à des pathologies génétiques, accompagnées d'un handicap intellectuel sévère, tels que les retards mentaux liés à l'X, ou encore le syndrome de l'X fragile⁴⁰. En revanche, le retard intellectuel n'accompagne pas systématiquement ces troubles. Les personnes ayant un syndrome d'Asperger⁴¹ par exemple ont un développement intellectuel tout à fait normal et complet (38).

(3) Tableau clinique

Les symptômes des TSA sont variables. Cependant, pour pouvoir être caractérisé, un TSA doit rassembler les conditions suivantes :

- Des difficultés de communication touchant autant au langage qu'au domaine de la communication non verbale

Chez la majorité des personnes concernées par l'autisme, on va retrouver des troubles du langage caractérisés par : une répétition incessante des mêmes phrases, une non-utilisation des verbes abstraits, et une syntaxe inhabituelle. Ces troubles rendent l'accessibilité au

⁴⁰ Syndrome génétique fréquemment à l'origine de retard cognitif.

⁴¹ Forme d'autisme qui affecte la communication et l'interaction sociale.

dialogue plus difficile pour les personnes atteintes. Par ailleurs, les gestes, les expressions du visage ou encore les émotions transmises par le regard, ou bien le ton de la voix, ne sont ni compris ni utilisés par les personnes souffrant de TSA. Par exemple, une personne autiste sourira très rarement. Cela s'accompagne souvent de troubles du développement, de l'apprentissage et de l'attention.

- Une altération des capacités à établir des interactions sociales

Etablir un contact et une relation interpersonnelle avec les autres, en particulier lorsque cela nécessite un contact visuel, représente une difficulté pour les personnes autistes. Celles-ci ont tendance à ne pas répondre lorsqu'on les interpelle.

- Un certain nombre d'autres comportements considérés comme différents des comportements normés.

Ces particularités se traduisent souvent par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypés, avec une répétition des comportements et des discours. Une personne atteinte d'autisme aura tendance à avoir des comportements répétitifs, tels qu'un balancement du corps, un battement des mains, des tournoiements. Celle-ci pourra également manifester des comportements auto-agressifs, tels que se mordre les mains ou encore se cogner la tête. Une personne autiste pourra aussi s'attacher à des objets dont elle détournera l'utilisation, en les alignant les uns à la suite des autres, ou en les faisant tourner inlassablement.

- Des réactions sensorielles atypiques

On observe chez les personnes concernées par l'autisme, une sensibilité accrue aux stimuli lumineux, aux contacts physiques inattendus, ou encore à certaines odeurs. Ces facteurs peuvent déclencher une réaction de rejet très intense.

Par ailleurs, les personnes atteintes de TSA ont généralement une réticence au changement, tels qu'une modification d'emploi du temps ou un changement dans les habitudes alimentaires. Lors de la survenue d'une situation imprévisible, celles-ci peuvent avoir une crise d'angoisse, de panique ou bien manifester de la colère et de l'agressivité. Les TSA s'accompagnent régulièrement de troubles du sommeil ou bien de problèmes psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété.

Tous ces facteurs font que les patients autistes ont tendance à s'isoler du monde extérieur. Cependant, il n'y a pas de tableau clinique précis. En effet, les spectres des troubles autistiques et de leurs manifestations, sont extrêmement larges. Les capacités d'insertion sociales des patients souffrant d'un TSA, présentent également une énorme variabilité interindividuelle (38).

(4) Origine des TSA

A l'aide de plusieurs techniques, notamment d'imagerie médicale, il a été mis en évidence l'existence de défauts dans la mise en place, ainsi que dans l'organisation de certains réseaux cérébraux spécialisés dans la communication sociale et dans la modulation du comportement en réponse à l'environnement, aux stimulus⁴² et aux changements, chez les personnes atteintes de TSA.

De plus la biologie moléculaire a permis d'identifier plusieurs centaines de gènes impliqués dans la formation du système nerveux, des connexions synaptiques et dans la synthèse de substances chimiques nécessaires au fonctionnement cérébral. Ces gènes, lorsqu'ils subissent des altérations (mutations etc.) semblent entraîner une augmentation de la susceptibilité au développement d'un TSA.

Les troubles autistiques sont d'origines multifactorielles. La composante génétique notamment, occupe une place très importante. Cependant, on dénombre bien d'autres facteurs de risques, tels que :

- Avoir des antécédents familiaux de TSA ;
- L'intervention de facteurs environnementaux tels que l'exposition à certains virus ou bien à certains toxiques pendant la grossesse, dont on ne connaît pas la nature exacte pour le moment ;
- La prise de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, à l'instar de la Dépakine⁴³;
- Une naissance prématurée ;
- Être un garçon.

⁴² Facteur externe ou interne capable de déclencher une réaction donnée.

⁴³ Médicament indiqué dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

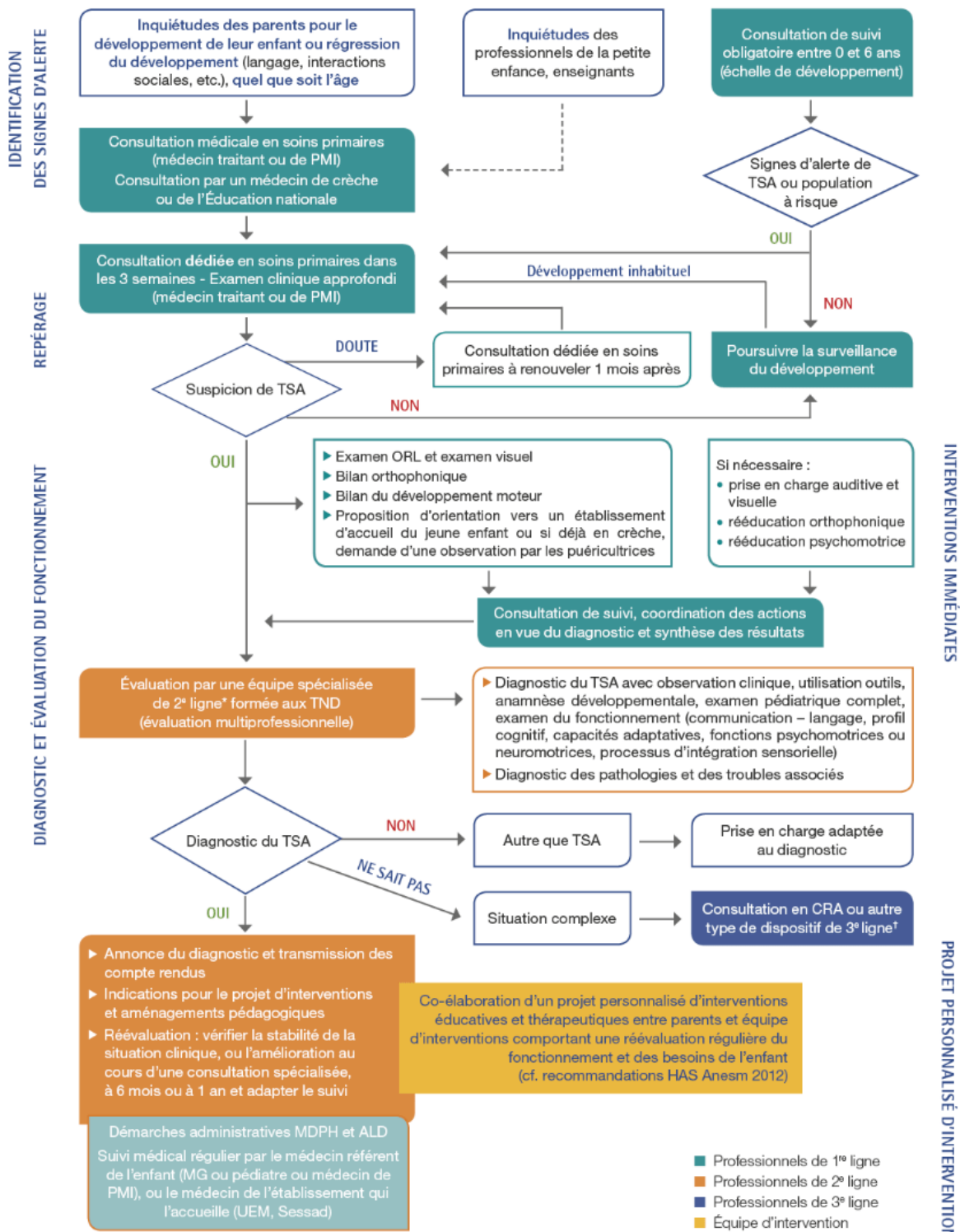
Cependant, concernant le dernier facteur de risque énoncé, il est important de préciser encore une fois, que les outils de détection et d'évaluation des TSA ont été modélisés et validés sur des populations masculines. Cela entraîne un risque de biais par un manque de connaissance des symptômes de ces pathologies dans les populations de sexe féminin, et donc une potentielle sous-évaluation de l'incidence des TSA dans ces populations.

(5) Dépistage des TSA

En général, un TSA sera soupçonné lorsqu'un enfant est trop calme, ou bien trop excité, s'il semble indifférent à son environnement, ou encore s'il ne répond pas à son prénom. L'enfant ne réagira pas ou peu aux moments de retrouvailles, sourira peu et aura tendance à rester silencieux. De plus, les enfants ayant un regard fuyant, ne pointant pas du doigt et ne pratiquant pas de mimétisme avec les comportements des adultes qui les entourent, seront suspectés d'être concernés par un TSA.

Le diagnostic des TSA se fait en général à la suite de l'expression d'une inquiétude de la part des parents concernant le développement de leur enfant, ou bien de la part des professionnels de la petite enfance et des enseignants, en fonction de l'âge de l'enfant. Une consultation dédiée avec un examen clinique approfondi est alors planifiée dans les trois semaines. Cette consultation fait suite le plus souvent à une consultation de soins primaires par un médecin de la crèche ou de l'éducation nationale, qui aura remarqué des comportements pouvant être symptomatiques d'un TSA chez l'enfant. A la suite de cette consultation, si la suspicion est confirmée, une équipe spécialisée de seconde ligne formée aux troubles du neurodéveloppement (TND), aura la charge de confirmer ou d'infirmer le diagnostic (38).

Lorsque le diagnostic de TSA est confirmé, un projet d'intervention et d'aménagement pédagogique est mis en place, ainsi qu'une réévaluation de la situation clinique de l'enfant au bout de six mois à un an, afin de réadapter potentiellement le suivi. Le parcours de diagnostic est détaillé dans le schéma ci-dessous disponible sur le site de la HAS (40).



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infanto-juvénile dont centres-médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin. † Professionnels exerçant en centre ressources autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires, notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

Figure 9 : parcours de diagnostic des TSA (39)

(6) Trajectoire de soin différentielle entre les sexes face aux TSA

L'autisme et plus généralement les troubles du spectre autistique, sont davantage associés aux petits garçons, en partie pour des causes imputables à des différences liées à la biologie sexuée. Cependant, cette association est également une conséquence des stéréotypes de genre reliés à chaque sexe dès la petite enfance (3) ; (40).

Il existe un sex-ratio⁴⁴ dans l'autisme en termes de prévalence en défaveur des hommes, et l'hypothèse du biais de diagnostic permet d'expliquer partiellement cette différence. Lorsque l'autisme a été décrit pour les premières fois, les modèles utilisés étaient exclusivement masculins, et les hommes sont dès lors devenus les sujets majoritaires des études sur ces troubles. De ce fait, les outils de diagnostic des TSA ont été conçus et calibrés à partir d'hommes, et pour des hommes. Les données cumulées ont dès lors été érigées en modèle universalisable. Pourtant, il existe bien une variabilité des signes cliniques en fonction du sexe, et la méconnaissance de celle-ci est à l'origine d'un sous-diagnostic dans la population féminine, ou parfois, d'un diagnostic plus tardif par rapport à leur homologue masculin (3) ; (40).

Concernant la composante biologique, le sex-ratio est aussi explicable par plusieurs théories dont celle du « *cerveau masculin* », portée par S. Baron Cohen, qui oppose les fonctionnements cognitifs mâles et femelles. Les hommes ayant un fonctionnement cognitif moins empathique, et une sensibilité aux émotions et à l'environnement moins développée que les femmes, alors ils tendraient plus facilement vers les TSA. La construction de cette hypothèse s'appuie sur des théories plus anciennes, comme celle soutenue par Hans Asperger qui avait présenté l'autisme comme une variante extrême de l'expression biologique du cerveau masculin (3) ; (41).

Des études ont montré que le développement cérébral précoce est différent chez les garçons, qui développent une masse cérébrale plus importante dans les premières années de vie par rapport aux filles. Or il a été démontré que la croissance cérébrale des enfants concernés par l'autisme est anormale et aboutit à un volume cérébral supérieur en comparaison aux enfants sans troubles du neurodéveloppement. En effet, il a été observé chez les enfants autistes garçons, un volume de la matière grise des lobes frontaux et temporaux largement augmenté,

⁴⁴ Rapport numérique entre les individus mâles et femelles d'une population.

tandis que chez les filles, la croissance anormale de la matière grise ainsi que de la blanche est plus étendue mais aussi plus sévère. La neuroanatomie physiologique est donc différente selon le sexe (3) ; (41).

Au niveau comportemental, de nombreuses personnes autistes ont un attrait et des compétences particulièrement développées dans les domaines mathématiques, les règles de syntaxes, ou encore dans le domaine de la musique par exemple. Ces personnes ont également une très bonne mémoire des dates et des horaires, se traduisant par des résultats hors du commun en calculs mathématiques, en mécanique, aux échecs ou dans tout autre domaine scientifique, technique ou factuel. Ces domaines sont « systématisables ⁴⁵ », ce qui les rend plus simple à apprivoiser pour une personne atteinte de troubles autistiques, mais ce qui correspond également à la théorie du cerveau masculin si l'on considère que les garçons sont, de par leur développement cérébral, naturellement plus attirés par ce genre de discipline. Cependant cette hypothèse n'a pas été validée. En effet, bien que des différences biologiques existent entre les deux sexes, et puissent être impliquées dans les mécanismes de développement des troubles autistiques, il n'est pas démontré que le cerveau mâle aurait une appétence innée pour les disciplines citées au-dessus. Dans différentes études, tandis que les hommes des groupes témoins ont obtenu un score de systématisation bien plus élevé que les femmes, celles-ci présentaient un score augmenté à l'enquête sur l'empathie à contrario de leurs homologues masculins. En revanche, dans le groupe atteint de TSA, cette différence s'estompe. Cela met en exergue l'impact des stéréotypes de genre dans notre façon d'aborder cette pathologie, mais également l'impact de la culture dans la construction des cerveaux des femmes et des hommes au sein de nos sociétés (3) ; (40).

Une autre hypothèse étudiée théorise que le fait d'avoir un second chromosome X constituerait un facteur de protection face aux TSA. Cette théorie est née du constat que les filles souffrant d'autismes avaient en moyenne davantage de parents concernés par des TSA par rapport aux garçons. Un second chromosome X compenserait donc potentiellement des anomalies génétiques existantes sur le premier, impliquant que les filles doivent hériter d'un taux de caractéristiques autistiques supérieur par rapport aux garçons pour qu'un trouble se manifeste. Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse, notamment celles étudiant les familles de jumeaux. Ces études ont montré un risque plus important pour les frères jumeaux

⁴⁵ Qui peut être systématisé.

de développer un TSA, mais également une résistance supérieure des filles aux mutations liées à l'autisme. Cependant les preuves allant dans le sens de cette hypothèse, bien que solides, restent des preuves indirectes⁴⁶. Il est par conséquent nécessaire de continuer la recherche à ce sujet (3) ; (40).

Par ailleurs, il a été montré que les filles présentent des comportements stéréotypés plus discrets que les garçons, et que leurs difficultés comportementales dans le cadre de l'enseignement notamment sont moins remarquables. Ce tableau clinique atypique avec des symptômes moins aigus, est à l'origine d'un sous-diagnostic des TSA chez la femme. Les filles atteintes d'autisme ont souvent d'autres pathologies associées telles qu'une dépression, un trouble de la personnalité, ou encore des crises d'angoisses qui vont avoir tendance à masquer les symptômes propres à l'autisme, et donc à retarder potentiellement le dépistage. La capacité de camouflage dans les situations sociales est également plus élevée chez les petites filles et femmes. Cette adaptation comportementale chez les filles a pour conséquence le fait que les parents ainsi que le corpus scolaire, suspectent moins facilement un TSA chez celles-ci. Il est difficile d'évaluer le ratio de la composante biologique et celui du conditionnement genré dans la population féminine qui justifierait une meilleure compensation des comportements autistiques chez celle-ci (3) ; (40).

(7) Comment répondre à cette problématique dans la trajectoire de soin différentielle entre les sexes face aux TSA ?

Dans cet exemple, la variabilité depuis le dépistage jusqu'à la prise en charge du patient est impactée par des différences biologiques entre les sexes factuelles, mais également par des stéréotypes de genre rattachés à un environnement social précis.

Pour répondre à ces différentes problématiques, il faut collecter des données sur l'autisme dans la population féminine, afin d'en établir un tableau clinique plus systématiquement évocateur, mais également afin de développer des outils et des échelles de diagnostics sexo-spécifiques. La population générale ainsi que le corpus enseignant et médical, doivent être davantage informés et sensibilisés sur les formes de TSA, ainsi que sur les symptômes différentiels en fonction du sexe et du genre. Par ailleurs, la prise en charge et le suivi pourraient également être modélés en fonction de ces facteurs (3) ; (40).

⁴⁶ Preuve obtenue par déduction (42).

d) Dépression

(1) Epidémiologie

La dépression survient à tout âge chez l'adulte. En 2017 en France, il est estimé qu'environ une personne sur dix ayant entre 18 et 75 ans a connu un épisode dépressif dans les douze derniers mois. Il s'agit d'une des maladies psychiques la plus fréquente, et elle touche essentiellement les femmes, les personnes âgées entre 35 et 44 ans, les chômeurs et les personnes à faible revenu (43). Selon l'OMS, les troubles dépressifs touchent en moyenne deux fois plus la population féminine que masculine dans de nombreux pays à travers le monde (3).

Les troubles dépressifs sont, dans l'imaginaire collectif, assimilés au sexe féminin, soulevant la question de l'origine de cette association. Originellement, la différence de prévalence entre les sexes était attribuée à des caractéristiques biologiques constitutives des personnes de sexe féminin, qui la rendraient davantage fragile et vulnérable face à ce type de pathologies. Cette vision est remise en question depuis une vingtaine d'années puisque de nombreuses recherches ont révélé que les troubles dépressifs résultent d'une intrication complexe entre des facteurs de tout ordre : biologique, psychologique, socio-culturel, économique (3).

(2) Physiopathologie de la dépression

Lorsque l'on parle de dépression, on désigne une maladie psychique, et non un syndrome de déprime passager. Si un état de déprime excède deux semaines et impacte de façon dommageable la vie quotidienne de la personne, il s'agit alors potentiellement d'une dépression. Les symptômes associés sont :

- Une perturbation de l'humeur : tristesse constante, perte de plaisir ;
- Une vision pessimiste de la vie, du monde et de soi-même accompagnée d'une sensation d'abattement ;
- Une perte de sommeil ;
- Une réduction de l'énergie ou une fatigabilité anormale ;
- Des troubles de l'appétit ;
- Des troubles du désir sexuel ;
- Une perte de plaisir ;

- Une perte de performance intellectuelle ;
- Un isolement.

Cette pathologie serait la résultante de l'articulation entre divers mécanismes pas encore tous finement connus. L'apparition de la maladie peut être favorisée par un certain nombre de facteurs tels que :

- Des événements de vie personnels (relations intra-familiales, traumatisme sexuel, décès, perte d'emploi, rupture amoureuse ou familiale, conflit professionnel ou personnel...)
- Une vulnérabilité génétique est une éventualité chez certaines personnes. Un individu dont un parent direct a fait une dépression serait deux à quatre fois plus exposé au risque d'en développer une à son tour. Celle-ci surviendra potentiellement sans raisons apparentes, mais elle sera le plus souvent déclenchée par un événement dans la vie de la personne. L'environnement extérieur vient donc largement influencer sur l'expression de certains gènes impliqués dans la dépression.

D'un point de vue physiopathologique, la dépression repose sur des mécanismes neurobiologiques. Elle est la résultante d'un dysfonctionnement de la neurotransmission de l'information inter-neuronale médiée par les neurotransmetteurs monoaminergiques (la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine), corrélé à un défaut de la balance glutamate et acide gamma-aminobutyrique dit GABA (43).

(a) Focale sur le dysfonctionnement monoaminergique

L'espace que l'on trouve entre deux neurones s'appelle la synapse. C'est dans cet interstice que sont libérés par le premier neurone, les neurotransmetteurs monoaminés impliqués dans les mécanismes dépressifs. Le second neurone possédant en sa surface des récepteurs pour ces neurotransmetteurs, va recevoir l'information et générer dès lors un influx nerveux qui va circuler dans l'axone jusqu'à la prochaine synapse, où seront à nouveau sécrétés des neurotransmetteurs monoaminergiques.

Les neurotransmetteurs monoaminés impliqués dans le déclenchement d'une dépression sont les suivants :

- La sérotonine régulant le sommeil, l'appétit et l'humeur ;

- La dopamine, ayant pour fonction d'équilibrer l'humeur et la motivation ;
- La noradrénaline impliquée dans la gestion de l'attention et du sommeil.

Dans la dépression, ces sécrétions sont dérégées, et les 3 neurotransmetteurs voient leur production chuter, entraînant des troubles de l'humeur, du sommeil, de la motivation etc. Une carence en sérotonine va induire une irritabilité et une agressivité, et une carence en dopamine conduira à un manque de motivation et une mélancolie d'installation progressive. Enfin, un déficit de sécrétion de la noradrénaline peut provoquer un état de tristesse continue, une diminution de la concentration et de l'affect (44).

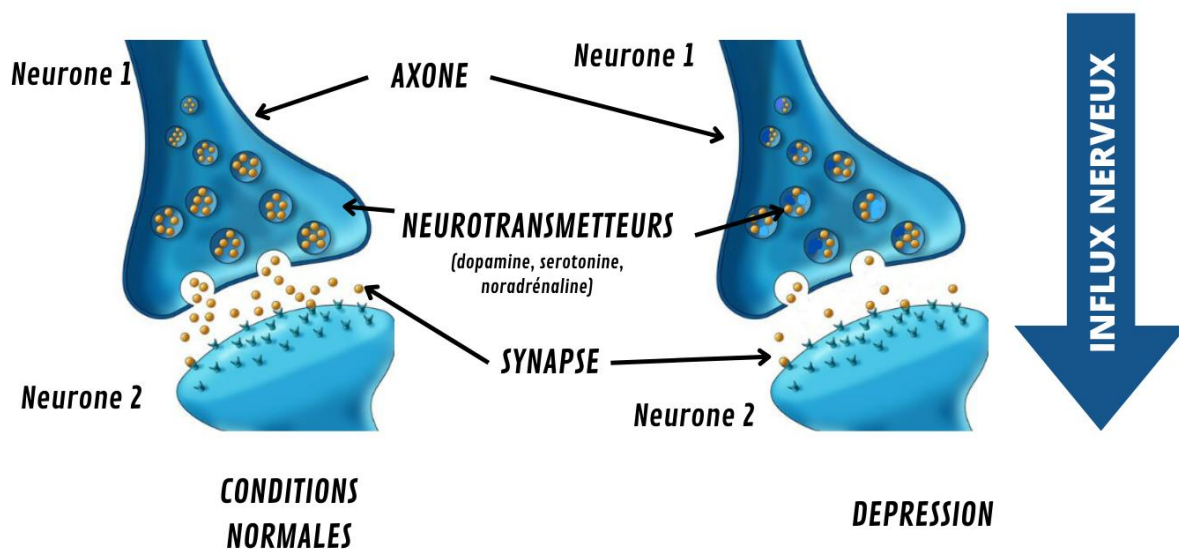


Figure 10 : Comparaison des sécrétions neuronales de neurotransmetteurs entre un individu sain et un individu dépressif

(b) Focale sur le dysfonctionnement de la balance GABA-Glutamate

Il s'agit là encore de deux neurotransmetteurs ayant un effet antagoniste entre eux, et donc jouant un rôle de balance l'un et l'autre.

- Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux qui contrôle négativement la sécrétion d'acétylcholine et de dopamine ;
- Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur qui contrôle positivement la sécrétion d'acétylcholine et de dopamine. C'est également le précurseur principal de formation du GABA.

Le GABA sera produit lorsque le glutamate sera sécrété en quantité trop importante et aura stimulé excessivement le système nerveux central, afin de venir équilibrer ses effets.

Lors d'un épisode dépressif, on aura un dysfonctionnement de cette balance, ce qui va altérer la plasticité de l'hippocampe par divers mécanismes complexes. Par ailleurs des taux de GABA faibles peuvent conduire à des états anxieux favorisant donc potentiellement l'apparition d'une dépression (45).

(3) Trajectoire de soin différentielle entre deux sexes face à la dépression d'origines multiples :

D'un point de vue strictement épidémiologique, les femmes sont deux fois plus concernées que les hommes par la dépression. Elles représentent 60% des consommateurs de benzodiazépines, une substance dont l'objectif est de ralentir l'activité cérébrale en produisant un effet relaxant. Le risque de déclarer un épisode dépressif est supérieur de la puberté à la ménopause chez les femmes, mais devient équivalent entre les deux sexes en dehors de cette période(3).

(a) Différences physiologiques entre les sexes dans la dépression

Lors de changements hormonaux de grande ampleur chez la femme, tels que ceux survenant lors de la puberté, en *post-partum*⁴⁷ ou bien en péri-ménopause, on observe davantage d'épisodes dépressifs. Les hormones ont de ce fait longtemps été considérées comme jouant un rôle central dans la justification de la plus forte vulnérabilité féminine face au risque de dépression. Les femmes seraient « naturellement » prédisposées aux troubles dépressifs. Cependant les recherches récentes viennent invalider cette thèse, en avançant le fait que la différence entre les sexes dans la prévalence de la dépression est variable, voire disparaît en fonction de l'environnement socio-économique des individus. Le différentiel épidémiologique entre les deux sexes serait donc avant tout liés à des facteurs psychosociaux, associés au genre féminin et masculins, ainsi qu'à des facteurs socio-économiques (3).

(b) Biais psycho-sociaux dans la dépression et symptomatologie genrée

Les symptômes d'une dépression semblent être interprétés différemment en fonction du genre de la personne. On s'est aperçus notamment que les hommes consultaient beaucoup

⁴⁷ Période suivant l'accouchement.

moins pour des symptômes dépressifs que les femmes, ce qui pourrait être partiellement à l'origine d'un sous diagnostic de la pathologie chez les personnes de sexe masculin. Par une cascade d'impacts, ce sous-diagnostic pourrait être responsable d'un biais dans l'interprétation des données de prévalence. En effet, dans nos constructions sociales occidentales, le féminin est sensible, dans l'émotionnel, tandis que le masculin est davantage dans le contrôle de ses émotions. L'extériorisation de la souffrance psychique chez les hommes se présentera souvent sous une des formes qui satisfont aux critères de la virilité (agressivité, consommation d'alcool et de drogues, comportements à risque etc.).

A cette construction sociale genrée vient s'ajouter la variable biologique intra-féminine de la variation hormonale associée au cycle menstruel. Celle-ci engendre très régulièrement des variations d'humeur chez les femmes. A partir de cette réalité, les symptômes dépressifs ont été associés à la femme de manière quasi unilatérale, ce qui vient encore renforcer ce biais genré (3).

(c) Les hommes face à la dépression

Là encore, les constructions sociales genrées dans nos sociétés, viennent impacter la perception des hommes qui seraient victimes de dépression. Les hommes souffrant de symptômes dépressifs ne les percevraient pas comme tels. Les qualités émotionnelles étant associées au sexe féminin, les pathologies qui s'apparentent à une perte de contrôle de celles-ci, seraient dès lors des pathologies essentiellement développées par les femmes. Le tableau clinique de la dépression chez l'homme est en général « non typique ». Les symptômes dépressifs d'un tableau clinique non typique sont : une sensation de fatigue, une tristesse et une absence de motivation, là encore, des symptômes plutôt caractéristiques d'une apathie plutôt que d'une « surexpression » des émotions, renvoyant aux stéréotypes de genre.

Tous ces facteurs rendent les hommes moins enclins à consulter, engendrant des difficultés diagnostiques. Les données sont par conséquent obligatoirement non représentatives de la prévalence de la dépression dans la population masculine. A cela vient se rajouter le manque de pertinence des outils de diagnostic et de mesure de la dépression dans la population masculine. En effet les critères standards de diagnostic des troubles dépressifs ne prennent pas en compte les symptômes d'un tableau clinique spécifiquement masculin (3).

Une étude publiée dans le *British Journal of psychiatry* analyse la prévalence entre les sexes en matière de dépression clinique, ainsi que l'évolution de celle-ci depuis la préadolescence

jusqu'au début de l'âge adulte. Cette étude renseigne le fait qu'avant les années 2000, seules deux différences ont été systématiquement documentées. Premièrement, les hommes sont moins susceptibles que les femmes de « ruminer » en réponse à une humeur dépressive et sont davantage susceptibles de se distraire. Deuxièmement, les hommes sont moins susceptibles que les femmes de chercher de l'aide lorsqu'ils font face à un épisode dépressif. Il existe donc des preuves que les hommes et les femmes sont différents concernant la fréquence à laquelle ils souffrent de dépression ainsi que la façon dont ils réagissent à ce trouble.

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses recherches ont établi un lien entre les différences individuelles dans les mesures de la masculinité traditionnelle et un large éventail de résultats en matière de santé physique et mentale. En ce qui concerne la dépression, plusieurs études ont mis en évidence des corrélations entre : le conflit entre les rôles masculins et les rôles féminins et des scores élevés aux tests d'autoévaluation de la dépression. L'adhésion aux normes traditionnellement masculines pourrait donc exposer les individus au risque de présenter des symptômes non considérés comme typiques dans nos systèmes de mesures pour le diagnostic de la dépression. Les hommes sont alors soumis à une "double peine" face à cette pathologie : ils sont à la fois plus susceptibles de présenter des symptômes de dépression non répertoriés dans nos systèmes de mesure et moins susceptibles de demander de l'aide.

Pourtant la dépression est l'un des rares troubles mentaux majeurs pour lequel le genre a joué un rôle relativement central dans la recherche. Les publications sur les hommes et la dépression sont plutôt nombreuses, montrant qu'une approche genrée de certaines pathologies dans la recherche biomédicale peut avoir un intérêt.

La différence de prévalence de la dépression entre les deux sexes serait donc le résultat d'une intrication de facteurs biologiques, et de facteurs psychosociaux.

(4) Comment répondre à cette problématique dans la trajectoire de soin différentielle entre les sexes face à la dépression ?

L'étude publiée dans le *British Journal of psychiatry* a permis d'observer des différences d'incidence de la dépression en défaveur de la population féminine dès l'âge de 13 à 15 ans, et l'écart se creuse encore davantage et de façon plus marquée entre 15 et 18 ans. Les

résultats de l'étude suggèrent que le milieu et la fin de l'adolescence peuvent être une période intéressante pour l'étude de la vulnérabilité à la dépression en fonction du sexe. Dans cette étude a été suggéré que la prévalence de la dépression chez les hommes a été sous-estimée, en raison de la plus grande tendance des hommes à exprimer la dépression d'une manière qui ne correspond pas aux symptômes énumérés dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (ouvrage de référence proposant une classification des troubles mentaux). En effet, la majorité des preuves suggèrent que les hommes sont en fait moins susceptibles de souffrir de dépression telle qu'elle est actuellement conceptualisée et mesurée. Il y aurait donc un intérêt à réadapter certains outils, et certaines échelles de mesure de la dépression, de façon à ce qu'elle soit adaptée au sexe ainsi qu'au genre (46).

Cette étude montre également, concernant le comportement dans la recherche d'une aide extérieure lorsqu'une personne souffre de symptômes dépressifs, qu'en moyenne, les hommes sont moins susceptibles que les femmes d'utiliser les services de santé mentale pour des troubles psychiatriques. Les différences individuelles dans la façon dont les hommes ressentent, expriment et réagissent à la dépression peuvent être liées théoriquement aux pratiques de socialisation de genre courantes dans les pays occidentaux, tels que les États-Unis. Par ailleurs, il est important de se pencher sur la prévention et la communication auprès de la population masculine, afin de les sensibiliser à cette pathologie (46).

Ce troisième et dernier exemple vient une fois de plus illustrer la façon dont les variables de sexe et de genre, impactent simultanément les trajectoires de santé individuelles.

D. Les inégalités entre les sexes pour les effets secondaires des médicaments et autres produits de santé

Les inégalités entre les sexes ne se retrouvent pas uniquement dans l'expression et la prise en charge de certaines pathologies. En effet, en 2001, la Cour des comptes américaine (GAO : *general accounting office*) a publié une note dans laquelle est écrit que sur les dix médicaments retirés du marché aux États-Unis entre 1997 et 2001, huit l'ont été car davantage d'effets indésirables avaient été déclarés dans la population féminine. L'ampleur du problème est toutefois difficile à quantifier car, historiquement, les pays n'ont pas inclus d'informations sur le sexe dans leurs rapports statutaires sur les effets secondaires (3).

Cette donnée peut s'expliquer en partie par le fait que la constitution biologique des femmes provoquerait des effets spécifiques de celle-ci en réponse à la prise de certains médicaments. Cela augmenterait le risque de déclarer des effets indésirables par rapport aux hommes. Il n'existe en revanche aucune étude ayant contrôlé tous ces facteurs dans des conditions d'usages identiques afin de valider ces hypothèses. Il est donc impossible dans l'état actuel des connaissances, de confirmer ou d'infirmer que les médicaments causent en moyenne plus d'effets indésirables chez les femmes parce qu'ils sont inadaptés à leur biologie (3) ; (47).

De plus, la note du GAO précise que pour certains des médicaments retirés du marché, leur consommation était initialement supérieure dans la population féminine. C'est le cas pour Médiator®, qui était majoritairement utilisé par des femmes en tant que coupe-faim, ou bien des pilules contraceptives de troisième génération par exemple, qui ont soulevés des polémiques quant à leurs effets sur le système cardio-vasculaire. Par ailleurs, il est reconnu que les femmes ont tendance à davantage déclarer les effets secondaires dont elles sont victimes, ce qui engendre donc un potentiel biais de déclaration (3).

Plusieurs études et exemples montrent que l'origine de cette disparité peut être due à de réelles différences de physiopathologie entre les sexes, mal renseignées ou mal étudiées. Par exemple, certains médicaments seront métabolisés différemment par les femmes et les hommes. Mais dans d'autres cas, cette disparité peut être également imputable à des biais genrés de genre. Quelques-unes de ces études sont développées ici à titre d'illustration (3).

1. Les différences entre les sexes dans la métabolisation des médicaments

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament peut être variable en fonction du sexe. Les physiologies masculines et féminines sont conditionnées par la génétique, notamment par les chromosomes sexuels, mais également par les sécrétions hormonales au niveau du phénotype moléculaire. Certains types de cellules, par exemple les cellules du foie, produisent des quantités différentes d'enzymes métaboliques chez l'homme et la femme. En effet, au niveau hépatique, les protéines et autres molécules sont métabolisées à des vitesses différentes, les personnes à physiologie femelle peuvent par conséquent présenter un risque plus élevé d'effets secondaires et de surdosage par rapport aux personnes de physiologie mâle. Le corps femelle a tendance à avoir un temps de digestion et de filtration rénale plus lent que le corps mâle. Au niveau cardiaque, les femmes auront en

moyenne une fréquence cardiaque supérieure à celle des hommes, avec un QT plus long, augmentant obligatoirement le risque d'arythmie (3).

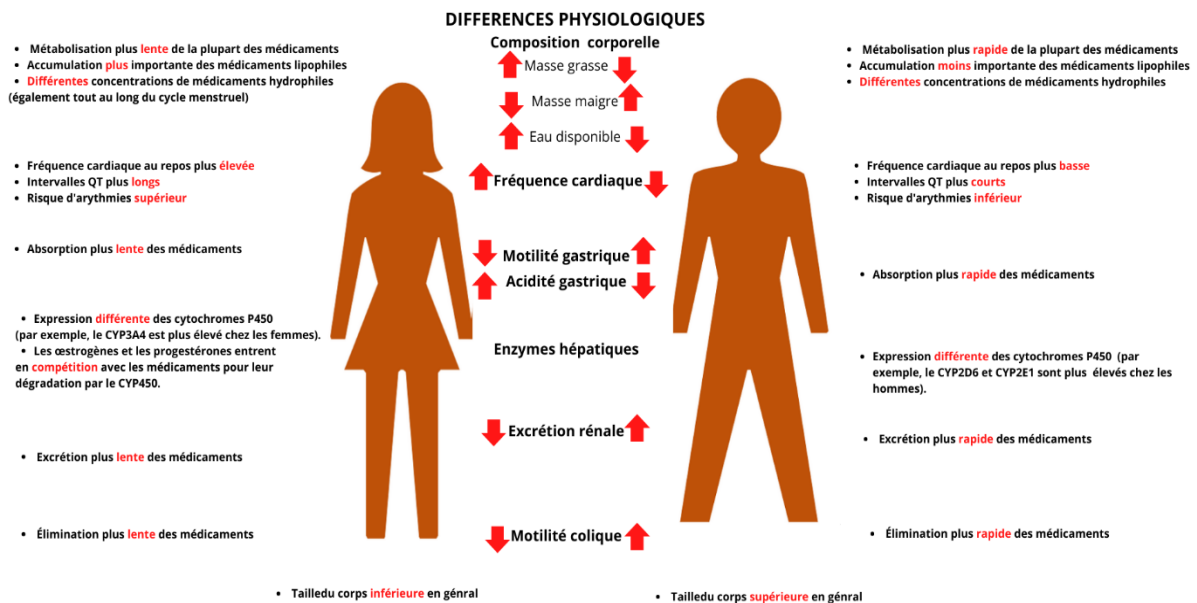


Figure 11 : Différences physiologiques entre les sexes dans la métabolisation des médicaments

2. Enquête Labots 2018

Une grande enquête a été menée en 2018 concernant 38 médicaments parmi les plus fréquemment prescrits dans le monde. Dans celle-ci étaient analysés les effets indésirables des antidépresseurs, antidiabétiques, régulateurs des lipides, de la pression artérielle, analgésiques⁴⁸, narcotiques⁴⁹, bêtabloquants⁵⁰, diurétiques⁵¹, antiépileptiques, ou encore antiulcéreux. Dans cette enquête, les protocoles d'essais cliniques ainsi que les études sur l'efficacité et la sécurité de ces produits ont été analysés sur 185 500 sujets, comprenant 47% de femmes.

Les résultats de cette analyse ont montré que les médicaments présentent globalement la même efficacité chez les hommes et chez les femmes, avec des effets indésirables de nature

⁴⁸ Médicament qui rend insensible à la douleur.

⁴⁹ Médicament qui diminue la sensibilité et provoque le sommeil (sédatif).

⁵⁰ Médicament qui inhibe l'action de l'adrénaline, et qui permet donc de diminuer la fréquence cardiaque.

⁵¹ Substance ou médicament qui favorise la sécrétion d'urine.

similaire dans les deux populations. En revanche, lorsque 53% des femmes déclarent leurs effets indésirables, seuls 18% des hommes en font de même (48) ; (3).

3. L'exemple du Stilnox®

Le Zolpidem est un somnifère plus connu sous son nom commercial de Stilnox®. En 2013 aux Etats-Unis, un chercheur américain avait signalé que la molécule restait deux fois plus de temps dans la circulation sanguine chez la femme par rapport à son homologue masculin, ce qui entraînait des risques de somnolence chez les patientes. La *Food and Drug Administration* (FDA) avait alors été la seule agence nationale du médicament au monde à recommander des doses différentielles en fonction du sexe. Cependant, le chercheur ayant mené l'étude était affilié au laboratoire détenteur de l'AMM du Stilnox®, compromettant son indépendance et posant la question d'un conflit d'intérêt potentiel. Par conséquent, l'étude a de nouveau été analysée en 2019, concluant à une différence dans la pharmacocinétique du produit entre les deux sexes. En effet, le volume sanguin dépend du poids du corps, or celui-ci est en moyenne inférieur chez les femmes. La recommandation de dosage différentiel systématique de la FDA a alors été annulée, afin de ne pas risquer de sous dosage, tout en soulignant l'importance de s'intéresser au poids de la personne à qui la molécule est prescrite afin d'en adapter le dosage (3).

Ces exemples illustrent donc la nécessité de s'intéresser à la dimension biologique, qui peut entraîner une différence de métabolisation entre les sexes de certains médicaments, et donc un différentiel tant dans la nature que dans les taux des effets indésirables chez les femmes, par rapport aux hommes. Mais ceux-ci démontrent également l'importance du facteur genré, notamment concernant la variable de déclaration des effets indésirables, inférieure du côté des hommes. Analyser la réponse cellulaire aux médicaments de manière spécifique au sexe et au genre peut offrir des indications précoces sur les différences potentielles qui devraient influencer le processus de développement des médicaments. Mais avant de pouvoir corriger ces biais, il faut se pencher sur leur origine, afin de comprendre comment ceux-ci se sont ancrés dans la société et le savoir médical (3).

PARTIE II : ORIGINE SOCIO-HISTORIQUES DES INÉGALITES DE SANTÉ ENTRE LES SEXES ET ÉTAT ACTUEL DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE VIS-À-VIS DES DÉTERMINANTS DE SEXE ET DE GENRE

Dans cette seconde partie, je vais tenter d'analyser les origines socio-historiques qui ont pu conduire aux disparités de santé décrites en amont. Pour cela, il est indispensable de s'interroger sur la façon dont le savoir médical a été construit au cours des derniers siècles. Par qui a été produit le savoir médical en occident, pour qui, avec quels moyens et qui était le sujet autour duquel se sont construites les connaissances dans la santé ?

C'est à partir de la fin du XVIIIe siècle, ainsi que durant tout le XIXe siècle que la médecine clinique⁵², telle qu'on la connaît aujourd'hui, s'est développée en occident. A cette époque, les intellectuels, quel que soit le domaine, sont essentiellement des hommes. Nos sociétés judéo-chrétiennes occidentales avaient alors tendances à légitimer la place du masculin comme étant hiérarchiquement supérieure à celle du féminin. Dès lors, la genèse du savoir dans de nombreux domaines, se trouve être androcentrée, et la connaissance médicale n'échappe pas à ce paradigme (50).

Mais qu'est-ce que l'androcentrisme ?

Le mot vient du grec *andro-*, signifiant homme, mâle. Il s'agit d'un mode de pensée, conscient ou non, qui consiste à considérer le monde majoritairement du point de vue des êtres humains de sexe masculin. Dans les sciences humaines et dans la pensée scientifique en général, l'androcentrisme est dénoncé comme biais inconscient dans la façon de voir, d'analyser et de construire les savoirs, ainsi que dans l'élaboration des concepts (51).

En médecine tout particulièrement, la femme a longtemps été considérée comme un homme dont le corps présente quelques particularités. L'homme est donc le modèle principal et unique à partir duquel sont effectuées les recherches, biomédicales notamment. Or les découvertes scientifiques et les savoirs s'élaborent, encore aujourd'hui, en s'appuyant sur les connaissances acquises antérieurement dans les disciplines. Si ces acquis sont eux-mêmes fondés sur des points de vue orientés et donc réducteurs, alors les connaissances générées ne seront que partielles, voire étonnées. A partir de ce constat, des biais s'invitent alors dans les

⁵² Etude et traitement des maladies, directement au chevet du patient. Diagnostic établi par la pratique d'un examen basé sur l'observation et l'interrogatoire (49).

raisonnements ou les choix méthodologiques. L'étape qui consiste à questionner les postulats à partir desquels ont été produits les modèles et les méthodes d'études, encore appliqués aujourd'hui, et donc impactant encore la production du savoir actuellement, est essentielle (50).

En effet, les recherches en biomédecine ont longtemps été mises en œuvre sur des hommes. Le corps de sexe masculin et sa physiologie étant considérés comme moins complexes, avec une absence de variations hormonales cycliques notamment, sans risque de grossesse également, pouvant potentiellement biaiser les résultats de la recherche. La femme devient alors une déclinaison du masculin qui lui, est érigé en modèle universalisable. La recherche est par conséquent longtemps pratiquée sur des cellules à déterminisme mâle⁵³, des animaux mâles, ainsi que sur des sujets de sexe masculin, lorsqu'il s'agit de recherche sur l'humain. Malgré tout, cela a bien évidemment évolué sous la pression d'obligations légales notamment, permettant l'inclusion des femmes dans les protocoles de recherche notamment (50).

Avant d'expliquer historiquement l'élaboration des connaissances et des modèles de la médecine clinique occidentale, il est indispensable d'admettre le postulat suivant : Le savoir médical s'est construit à partir du sujet masculin d'abord. En seconde intention seulement, les scientifiques d'antan s'intéressent au corps féminin et donc aux divergences chez les femelles par rapport au mâle, considérant par conséquent les femmes comme une exception à la règle générale, celle de l'anatomie-physiologie masculine (50).

A. Chronologie de l'histoire du savoir médical

Comme évoqué précédemment, les connaissances contemporaines dans la médecine française et occidentale plus largement, sont héritières du regard avec lequel les connaissances médicales ont été élaborées au cours du XIXe et du XXe siècle. Le savoir médical construit concernant les femmes était alors exclusivement orienté vers la reproduction, c'est-à-dire la grossesse, l'accouchement, les maladies gynécologiques, ainsi que les pathologies nerveuses et psychologiques qui étaient à l'époque associées aux variations hormonales du

⁵³ Cellule au sein de laquelle, le gène SRY (gène présent sur le chromosome Y chez la plupart des mammifères terrestres) s'est exprimé, menant obligatoirement à une différenciation vers un phénotype masculin.

cycle de la femme, et par suite logique, que la femme y était donc prédisposée par nature (51) ; (52).

1. Anatomo-pathologie féminine : épistémologie de l'exception

Au XIXe siècle, parallèlement aux progrès considérables de la médecine clinique occidentale, un discours très dépréciatif vis-à-vis du corps des femmes s'ancre, le reléguant au rang de « sexe faible ». L'historien Thomas Laqueur explique que l'imaginaire biologique autour de la différence entre les deux sexes a largement évolué au fil du temps. La science ne fait donc pas exception à l'histoire de notre société, et la façon dont la médecine a représenté, et continue de représenter le sexe féminin et le sexe masculin a par conséquent également son histoire.

Thomas Laqueur énonce que jusqu'au XVIIIe siècle on perçoit souvent l'organisme femelle sous un angle déficitaire ou excédentaire en comparaison à l'organisme mâle, représentant la norme, et donc représentant le physiologique. Dès lors, si le corps masculin est « normal », le corps féminin devient alors un manquement à la norme, fleurissant souvent avec le pathologique (51) ; (53).

Par ailleurs, ce même historien explique que durant cette période, il était considéré que la femme et l'homme avaient les mêmes organes mais que leur placement dans le corps humain était différent. Par exemple, le vagin était figuré comme un pénis interne, pour lequel les lèvres étaient le prépuce, l'utérus le scrotum et les ovaires étaient en fait des testicules internalisés (51) ; (53).

Cette différence de disposition des organes au sein du corps humain est théorisée par Hippocrate au IV e siècle avant notre ère, sous le nom de *Théorie des tempéraments* (54). Cette théorie stipule que le corps est constitué des quatre éléments fondamentaux : l'air, le feu, l'eau et la terre. Ces éléments possèdent deux des quatre qualités suivantes : chaud ou froid, sec ou humide. La combinaison des éléments et des qualités, déterminent le tempérament de chaque individu : sanguin, colérique, flegmatique, mélancolique. Hippocrate attribue alors un tempérament froid et humide à la femme, ce qui entraînerait l'internalisation des organes sexuels. A l'inverse, l'homme au tempérament chaud et sec posséderait des organes sexuels qui s'extériorisent. Aristote, un autre grand penseur de la même période,

affirme que la femme ressemble énormément à l'homme, à quelques choses près, et qu'elle est en fait un « *homme manqué* » (51).

2. Influence du discours politique sur la construction du savoir médical

Plus tard, durant le XVIIe siècle, on abandonne le modèle « unisexe » pour le modèle des « deux sexes », dans lequel on établit et on souligne les différences anatomiques entre les hommes et les femmes. Dans le même temps, est inventée la « *nature féminine* » (51).

L'invention de celle-ci fait suite à la révolution, accompagnée de la *déclaration des droits de l'homme et du citoyen* en 1789, native de la philosophie des lumières. Cette déclaration proclame le principe du droit naturel selon lequel tous les hommes naissent libres et égaux en droit (55). Cependant, à cette même période, les femmes restent écartées de la vie politique et des sphères de pouvoir, tout autant que de celles du savoir. A cette époque, l'éviction des femmes entre autres, d'un certain nombre d'acquis est bel et bien un enjeu social et politique. Il a donc fallu légitimer cette exclusion, en dépit des tentatives féministes émancipatrices, à l'instar d'Olympe de Gouges qui écrira sa *Déclaration des droits de la femme et de la citoyenne* en 1791 (51) ; (56).

En 1804 par exemple, l'article 1124 du Code Napoléon statue que « *sont privés de droits juridiques : les mineurs, les femmes mariées, les criminels et les débiles mentaux* »⁵⁴. Cette éviction de la femme sera justifiée par un discours invalidant par nature les femmes à participer à la vie politique publique. Amar, un député à la Convention, écrit en octobre 1793 que les femmes sont « *foncièrement inaptées aux méditations hautes et aux conceptions sérieuses* »⁵⁵ (51) ; (57).

Toujours au cours du XVIIIe siècle, se basant sur un discours politique et public défavorable au sexe féminin, la sphère médicale, majoritairement masculine, élabore un savoir appuyant et se nourrissant de la thèse du sexe faible. Pour le docteur Pierre Roussel, il est évident que les femmes ont un rôle biologique et social concomitant à remplir, qui s'apparente à un devoir, celui de la reproduction ; thèse qu'il soutient dans son ouvrage *Système physique et moral de la femme* datant de 1775. Dans cette œuvre, il affirme que la femme est la « femelle de

⁵⁴ Cette citation est extraite de l'article 1124 du Code Napoléon.

⁵⁵ Cette citation est extraite de l'article 1124 du Code Napoléon.

l'homme » dont la vocation est d'abord d'être une épouse, avant de devenir une mère. Il écrit également « *peut-être qu'un jour les anatomistes parviendront à découvrir le terme où finit le sexe, et à fixer le point où la femme cesse d'être femme, et celui où elle commence à devenir un homme* »⁵⁶. Ce manuscrit a été réédité 5 fois de 1775 à 1809, imprégnant de façon conséquente la pensée médicale de ce siècle, et faisant de l'homme l'incarnation de la norme dans le domaine de la santé, à partir de laquelle seront établis nos modèles médicaux ainsi que nos représentations anatomo-physiologiques. Le corps féminin est alors avant tout défini par sa faiblesse et sa prédestination à la maternité, déterminants de la « nature féminine » (51) ; (58) ; (52).

3. La femme, éternelle malade par nature

Pour assoir la thèse selon laquelle la femme est un être malade par nature, de nombreux arguments anatomiques seront avancés, tels que : un volume du cerveau inférieur à celui des humains de sexe masculin, des os plus fragiles, ou encore une musculature moins développée. En partant de ce postulat, la femme est par essence une « éternelle malade » comme le déclare Jules Michelet, un historien français du XIXe. Des justifications physiologiques vont également venir appuyer cette théorie. Les humeurs féminines liées à leur cycle hormonal, les rendraient inapte à la réflexion raisonnée (51).

Le docteur Louyer-Villermay déclare par exemple, que l'hystérie de névrose génitale est imputable à une lésion du système nerveux utérin, elle-même attribuée à du désir sexuel non comblé. L'hystérie disparaîtrait donc avec le mariage selon le docteur Louyer-Villermay. En effet à cette époque, les médecins se focalisent essentiellement sur l'utérus dans le corps de la femme, appelé alors « matrice ». L'anatomie et la physiologie féminine sont systématiquement analysées par le prisme utérin et reproducteur. Il existe un adage résumant parfaitement cette conception : « *Tota mulier in utero* », qui signifie « *c'est la matrice, l'utérus qui fait la femme* » (51).

C'est ainsi que la confusion entre le normal et le pathologique autour du corps féminin devient une constante dans le discours médical du XVIIIe et du XIXe siècle (51).

⁵⁶ Cette citation est extraite des travaux du docteur Pierre Roussel, et de son ouvrage « *Système physique et moral de la femme* » datant de 1775.

L'idée que la femme est un sexe faible a eu pour conséquence la normalisation de certaines souffrances féminines comme on le sait aujourd'hui. L'endométriose⁵⁷ par exemple, n'a que très récemment été reconnue comme pathologie par le corps médical. Au Moyen-Âge, les femmes atteintes d'endométriose étaient considérées comme des sorcières, possédées par un démon responsable de la douleur. En 1860, le médecin autrichien Carl von Rokitansky, mentionne la présence de muqueuse en dehors de l'utérus chez certaines femmes. Enfin en 1927, le gynécologue américain John Albertson Sampson appose le terme d'endométriose sur la pathologie. Ce n'est qu'en 2020 que celle-ci est intégrée à l'enseignement dispensé aux étudiants en médecine (51) ; (59).

La construction de représentations androcentrées dans la sphère médicale ont eu pour conséquence l'instillation de l'idée que la femme n'est qu'une déclinaison du modèle masculin. Les connaissances dans le domaine de la santé aujourd'hui sont donc lacunaires, ou pour le moins, présentent un angle mort nous obligeant à élargir et à revoir nos modèles.

Cependant depuis le milieu du XXe siècle, l'action de mouvements féministes engagés pour la santé des femmes a fait évoluer la recherche biomédicale ainsi que la recherche clinique, d'abord aux Etats-Unis puis en Europe par la suite (60) ; (52).

4. L'influence du mouvement féministe

L'émergence du mouvement féministe a permis la remise en question de la perception des différences entre les sexes. En effet, avant les années soixante-dix, ces dissemblances étaient considérées comme des caractères acquis et indiscutables, reposant sur des contraintes biologiques uniquement. Puis aux Etats-Unis, le mouvement féministe s'intéresse à partir de ces années, aux problématiques autour de la santé par le l'intermédiaire du *Women Health Movement* (WHM). Ces femmes signalent globalement une misogynie médicale, ainsi qu'une forme de passivité de la femme dans la prise en charge de sa santé, qui serait imputable à l'instauration d'un colloque asymétrique entre la patiente femme et le soignant (51) ; (60).

Dans un premier temps les préoccupations du WHM concernent la santé reproductive des femmes, depuis la contraception, jusqu'à l'accouchement, en passant par la ménopause ou

⁵⁷ Trouble gynécologique chronique inflammatoire entraînant la formation de tissu semblable à de l'endomètre (tissu interne de la cavité utérine) à l'extérieur de l'utérus.

encore par le droit à l'avortement. Cependant les mouvements féministes interrogent également la façon dont les connaissances médicales sont produites et se diffusent, en fonction des représentations sociales liées au sexe et au genre. Le WHM dénonce la persistance de stéréotypes de genre en santé ainsi que les préjudices que ceux-ci provoquent, tant aux patients qu'aux patientes (51) ; (60).

Les mouvements féministes critiquent dans les années 70 la construction du savoir médical ainsi que sa pratique « par les hommes et pour les hommes ». En 1969 paraît l'ouvrage *Our Body Ourselves* qui sera rapidement nommé par son acronyme OBOS. Cet ouvrage réproche massivement la prise en charge gynécologique des femmes et le discours décrit comme moralisateur et paternaliste des gynécologues (51) ; (60).

Ces femmes cherchent alors à contester le « savoir médical autorisé », en affirmant que les patients et les patientes sont une source centrale de connaissance sur leurs corps et leurs maladies, à prendre en compte en parallèle des connaissances déjà acquises. En effet, au cours d'un projet baptisé « *Les femmes et leurs corps* », en amont de l'ouvrage OBOS, des femmes se sont aperçues que leurs propres expériences contestaient souvent le savoir médical officiel détenu par les professionnels de santé. Elles appellent donc à fonder les connaissances médicales sur le principe de production collective d'un savoir, prenant davantage en compte l'expérience personnelle de la patiente face à une maladie. Cette même thèse sera reprise par les malades du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) quelques années plus tard (51) ; (60).

Dans les années quatre-vingt seront développées des instances de conseils, de diagnostic et de soins par des militantes dédiées à la prise en charge de la santé des femmes, contribuant à la visibilité du mouvement. Puis en 1990, la FDA, représentant l'autorité sanitaire aux Etats-Unis, sous l'impulsion du WHM mettra en place une action permettant une meilleure surveillance des médicaments destinés aux femmes (51) ; (60) ; (52).

5. Appropriation du sujet par les instances publiques

La mise en lumière de ces problématiques par les mouvements féministes a fini par interpeller la sphère politique américaine. Les femmes membres du congrès américain, de tous bords confondus, ont alors fait voter une loi obligeant à un changement dans les politiques de

recherches. Par la suite, les *National Institutes of Health* (NIH), les agences du gouvernement des États-Unis responsable de la recherche biomédicale et de la santé publique, publient 1993 des directives⁵⁸ demandant l'inclusion de femmes et des personnes issues de minorités dans les essais cliniques. Presque simultanément La FDA déclare la révision complète des règles de déontologie sur la participation des femmes dans les essais cliniques financés par les sociétés pharmaceutiques privées. La FDA autorise alors l'inclusion de personnes de sexe féminin dans les essais cliniques, à la condition préalable que celles-ci soient sous contraceptif (51).

En 1995, l'OMS crée en son sein un département « *Femme, Genre et Santé* » qui permettra d'intégrer la variable du genre dans l'ensemble des activités de l'organisation à partir de 2002.

En 2008, c'est au tour du conseil de l'Europe de s'emparer du sujet de l'impact du genre en tant que déterminant de santé, en insistant sur l'importance d'une prise de conscience globale, tant au sein du corps médical que parmi le grand public. En 2016, l'OMS dans son rapport « *Santé et bien-être des femmes en Europe* » souligne le fait que les stéréotypes de genre entraînent des conséquences en termes de santé, tant pour les hommes que pour les femmes (51).

Après que le sujet ait été pris en compte au niveau international, puis européen, c'est au niveau national que plusieurs pays vont amorcer l'élaboration d'instituts spécialisés dans le genre et la santé. Ce sont les États-Unis les premiers à avoir initié un centre sur ce sujet, avec la création de l'*Office of Research on Women's Health* (ORWH) en 1990. Ils seront suivis par le Canada, puis par certains pays européens tels que la Suède en 2001, l'Allemagne, les Pays-Bas, ou encore l'Irlande (50) ; (51) ; (52).

B. Et en France ?

C'est en 2010 seulement que parait le premier rapport officiel sur la santé des femmes en France. Celui-ci avait été rédigé par la délégation aux droits des femmes et à l'égalité des chances entre hommes et femmes, et énumérait des propositions ayant pour objectif d'améliorer la santé des femmes. Puis en 2013, l'Agence Nationale de Santé publique et la HAS annoncent leur engagement dans la lutte contre les inégalités imputables au genre. Elles

⁵⁸ Indication écrite générale donnée par une autorité. Acte non contraignant, via lequel une administration, une entreprise, une collectivité fixe une ligne de conduite.

seront suivies en 2015 par l'Assemblée nationale et le Sénat qui publieront des rapports ainsi que des recommandations pour améliorer la santé des femmes et lutter contre les discriminations liées au genre (50) ; (52).

Depuis 2011, un certain nombre d'instituts de recherche français se sont emparés de la question des inégalités liées au genre dans la santé. Le comité d'éthique de l'INSERM notamment, a créé le groupe de travail « *Genre et recherche en santé* ». Malgré tout, La croyance selon laquelle la biologie peut être séparée de l'environnement social reste très courante dans le corps médical ainsi qu'en recherche, comme le documente le rapport du HCE en se basant sur les travaux de Klinge en 2010 et de Springer en 2012 (3).

En 2020, la HAS rédige un rapport d'analyse prospective traitant du « sexe et du genre en santé », rapidement rejoint par le HCE qui, la même année, publie un rapport sur la prise en compte du sexe et du genre pour mieux soigner (3) ; (4) ; (51).

Malgré tout cela, la France n'a pas encore d'institution publique dédiée aux recherches sur le sexe et le genre et sur leur impact comme déterminant de santé. De plus les enseignements traitant de ce sujet durant les études médicales, restent très minoritaires, contrairement aux Etats-Unis, au Canada ou encore à d'autres pays d'Europe (Allemagne, Pays-Bas, Suède, Autriche, Suisse), qui depuis 1990 ont intégré ces questions dans les cursus universitaires de la santé. Par ailleurs, la France reste encore réticente au questionnement par le genre de ses méthodes et des cadres théoriques sur lesquels reposent la médecine et la recherche biomédicale notamment (50) ; (51).

C. Focale sur la recherche biomédicale

Dans les années 1950, l'industrie pharmaceutique est en plein essor, ayant pour effet le développement des essais cliniques. Cette progression est notamment impulsée par divers scandales qui jalonnent la seconde moitié du vingtième siècle. D'abord celui de la *Thalidomide* à la fin des années cinquante, suivi par celui du *Distilbène* jusqu'à la moitié des années soixante-dix.

Pour rappel, la Thalidomide est un médicament sédatif anti-nauséeux prescrit en majorité aux femmes gestantes. Il s'est avéré que la prise de celui-ci avait un effet tératogène⁵⁹ provoquant des graves malformations caractérisées par un retard de croissance, notamment au niveau des membres, valant aux nouveaux nés le surnom de « bébés phoques ». Le Distilbène est une hormone oestrogénique de synthèse qui été prescrite dans l'objectif de diminuer le risque de fausse couche. Cette molécule a été responsable chez les enfants de sexe féminin exposés in utero, de développement d'anomalies génitales ainsi que de cancers vaginaux et utérins.

En réaction, la FDA a recommandé l'exclusion des femmes en âge de procréer des essais cliniques de phase 1 et 2, au cours desquelles est évaluée la toxicité du médicament. Dès lors que le médicament présentait un rapport bénéfice/risque favorable, alors des femmes pouvaient être incluses dans les essais cliniques de phase 3. Cependant, ces directives, bien qu'ayant pour objectif premier la protection des femmes, vont avoir un effet pervers. En effet, dans les années quatre-vingt-dix, de nombreuses critiques vont mettre en lumière le fait que l'exclusion des femmes en âge de procréer dans les essais de phase 1 et 2, a provoqué leur sous-représentation au sein de la recherche biomédicale. Beaucoup de travaux dénoncent cette problématique, comme ceux d'« Epstein 2004, 2007 » qui se focalisent sur la sous-inclusion des femmes dans les essais cliniques concernant les maladies cardiovasculaires (3) ; (51).

Mais les mouvements féministes vont avoir un fort impact sur la recherche biomédicale. Les militantes américaines à travers leurs travaux vont démontrer que les femmes sont sous-représentées dans les essais cliniques.

Aujourd'hui, la sous-représentation des femmes dans les essais cliniques a très largement diminué. En effet, depuis les années 2000, toutes les nouvelles molécules sont testées sur les deux sexes. Selon des données fournies par les NIH, il n'y aurait plus de sous-représentation globale mais seulement une sous-représentation ponctuelle, associée à certaines pathologies. Cependant il est important de souligner que certaines pathologies impliquent une différence d'inclusion d'un sexe à l'autre, telles que le cancer du sein ou de la prostate par exemple (3).

Le registre international de L'OMS déclare que la participation des personnes de sexe féminin dans les essais cliniques plafonnant à 35% en 1995, est passé à 58% en 2018, toutes

⁵⁹ Qui peut entraîner des malformations congénitales.

pathologies et phases confondues. Par ailleurs une étude de la FDA notifie qu'entre 2007 et 2009, 43% des femmes auraient participé à des essais de phases 3, et le taux d'inclusion de celles-ci ne cesse de progresser. L'ORWH publie régulièrement des statistiques détaillées sur les essais financés par les NIH, selon le genre, l'âge et l'origine ethnique. Le rapport de 2018 relate un taux de participation des femmes à des essais de phases 3 de 2008 à 2018, constamment supérieur à 50 % (3).

1. Etudes précliniques :

Dans l'expérimentation animale avait été également constaté une sous-représentation des organismes femelles, s'accompagnant le plus souvent de l'absence de la mention du sexe dans les protocoles *in vivo* et *in vitro*⁶⁰. Afin de corriger cela, les NIH a depuis 2014 mis en place pour les projets qu'il finance, une nouvelle réglementation imposant la prise en compte de façon systématique du sexe comme variable biologique. Le Canada et l'Union Européenne (UE) ont pris des mesures semblables en 2015 (3).

Une partie de la communauté scientifique porte un regard critique sur ces nouvelles obligations. L'argument avancé s'appuie sur le fait que l'analyse des différences entre les sexes dans l'expérimentation animale, bien qu'absolument pertinente pour la physiopathologie, n'est pas suffisante pour couvrir une analyse complète sur les inégalités entre les sujets humains, hommes et femmes. En effet, ces scientifiques estiment que la focalisation sur le sexe en tant que déterminant de santé, aurait pour conséquence d'accentuer une vision naturaliste⁶¹ qui justifierait les différences entre les deux sexes par les seuls facteurs biologiques, en oubliant l'importance de la dimension sociale du genre (3).

2. En Europe et en France :

Les dernières statistiques du registre européen des essais cliniques ressende que sur quatre mille des essais cliniques en cours de déroulement en France, 88% incluent des hommes et

⁶⁰ Expérience menée en éprouvette, au laboratoire, en dehors de l'organisme vivant.

⁶¹ Doctrine philosophique qui affirme que la nature existe par elle-même, sans cause ou principe extérieurs à elle (61).

des femmes. Ces statistiques se basent sur toutes les phases des essais confondus, ainsi que sur toutes les tranches d'âges (3).

Les données statistiques mises à disposition en Europe et en France ne permettent pas de faire une analyse détaillée de la représentation des deux sexes dans les essais cliniques en fonction de la pathologie, et du médicament étudié. Pour pallier à cette problématique de données lacunaires, l'INSERM a signé sous l'impulsion de l'OMS en 2017, avec d'autres organismes internationaux de recherche biomédicale, une déclaration d'intention conjointe pour le partage des connaissances scientifiques sur les essais cliniques afin d'assurer la transparence des résultats accessibles au public. Cependant, la mise à disposition des données des essais cliniques, comprenant les taux de représentativités selon le sexe, l'âge, le niveau socioéconomique et les pathologies ciblées, reste insuffisante pour répondre aux besoins d'information des médecins, ainsi que des chercheurs et chercheuses du public, selon le rapport HCE de 2020 (3).

D. Naissance de la médecine de genre

De toutes ces évolutions impulsées par les mouvements féministes, est nait la médecine de genre. Cette discipline spécialisée permet de souligner que les notions de sexe et de genre ne sont pas deux catégories séparées, mais bien des facteurs qui s'articulent dans une interaction réciproque permanente entre le sexe biologique et l'environnement social et culturel, depuis la naissance et même avant.

En partant du postulat que la biologie se répercute sur le genre et qu'à l'inverse le genre influence la biologie, les recherches biomédicales doivent donc prendre en compte l'articulation de ces deux déterminants afin de mieux comprendre les disparités et les similitudes entre les femmes et les hommes, depuis la physiologie jusqu'à la pathologie. Cependant il est important de préciser que bien d'autres déterminants sociaux et environnementaux influent sur l'état de santé des personnes, sur la prise en charge, ainsi que sur la réponse à un traitement. Le genre et le sexe ne sont que des déterminants importants parmi d'autres tout aussi importants (3).

En effet le genre se combine avec des déterminants de santé tels que l'âge, l'orientation sexuelle, le statut socio-économique et l'origine ethnique d'une personne. Il est indispensable d'appréhender les inégalités de santé à l'intersection de tous ces facteurs (3).

C'est depuis les années soixante-dix, notamment aux Etats-Unis que le concept de genre commence à être utilisé, jusqu'au remplacement des « *Women's studies* » par les « *Gender Studies* », ayant vocation à se dégager du seul déterminisme biologique. Cependant encore aujourd'hui, dans la recherche biomédicale, sexe et genre restent la plupart du temps des termes interchangeables, par manque de connaissance notamment (3).

1. En France

Alors que le terme de médecine genrée est largement employé aux États-Unis comme dans les pays du nord de l'Europe, son utilisation reste relativement récente en France et dans les pays latins, comme le souligne le rapport du HCE datant de 2020.

Celui-ci relate qu'en France, certains discours sur la « médecine sexuée » mettent, depuis une dizaine d'années, l'accent sur les différences biologiques entre les deux sexes, appuyant le fait que les pratiques médicales et la recherche ciblent spécifiquement un des deux sexes. En revanche, la question de l'articulation des variables de sexe et de genre dans la recherche clinique et biomédicale, imposant une approche qui associerait médecine, biologie et sciences humaines et sociales, est assez peu présente dans les stratégies des institutions de santé en France (3) ; (51).

Alors que certains de nos voisins européens ont depuis plusieurs années déjà créé des structures de recherches focalisées sur le thème du genre dans la santé, la France marque son entrée dans cette réflexion en 2020, sous l'impulsion du projet européen *Gendhi*. Ce projet est destiné à la recherche sur les inégalités entre les hommes et les femmes en santé, avec pour objectif d'appréhender comment les facteurs biologiques, socio-culturels et économiques interagissent entre eux et engendrent des inégalités sociales de santé. Le projet *Gendhi* est financé pour six ans par l'UE dans le cadre du programme Horizon 2020 (3) ; (4) ; (51).

E. Etat actuel de la recherche en biomédecine concernant les déterminants de sexe et de genre

En 2016, avec le soutien du Centre national de recherche scientifique (CNRS), Anne-Marie Devreux entourée de son équipe de recherche, publie l'ouvrage « *Les sciences et le genre, déjouer l'androcentrisme* » dans le but de faire état de la prise en compte du genre plusieurs domaines scientifiques, dont celui de la recherche biomédicale.

Leur étude a permis notamment de recenser au sein de la base de données PubMed, les articles intégrant le concept de genre dans le cadre de la recherche sur les pathologies, depuis l'étude des symptômes, de la physiopathologie jusqu'aux essais cliniques sur les traitements. En effet, PubMed constitue le registre contenant la gamme la plus étendue de travaux de recherches internationaux, permettant donc d'obtenir des résultats représentatifs de la considération actuelle de ces questions dans le domaine de la médecine. De cette analyse est ressorti que le déterminant de genre était mobilisé dans certaines études qui concernent seulement certaines pathologies. La majorité des publications portent sur les MCV, suivies de l'arthrite. Ces résultats viennent donc confirmer que le plus grand nombre des travaux portant sur le sexe et le genre étaient, jusqu'il y a peu, conduit sur les MCV (51) ; (62).

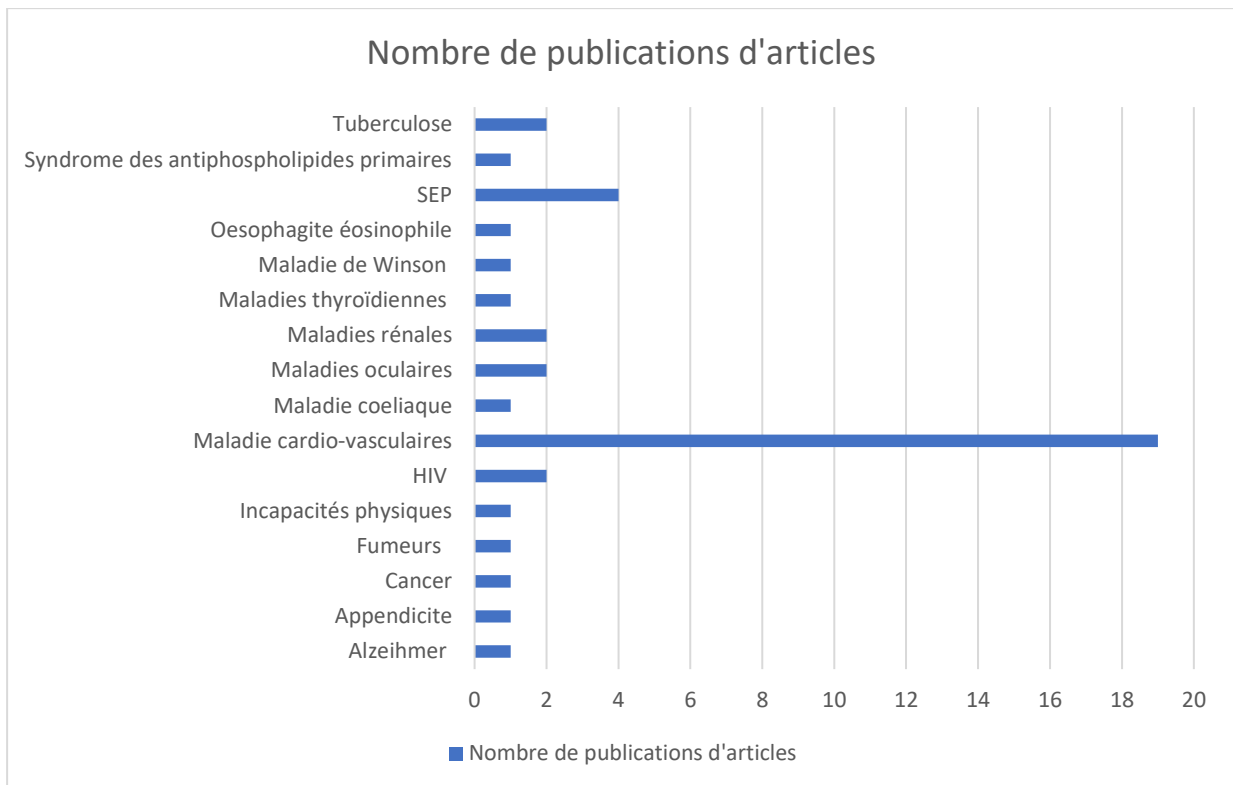


Figure 12 : Nombres de publications d'articles dans lesquels le genre est mobilisé et les pathologies pour lesquelles il est mobilisé selon les résultats de l'étude de l'équipe d'Anne-Marie Devreux dans la base de données PubMed (51) ; (62)

Après cette première étape, les équipes de Anne-Marie Devreux ont voulu comprendre de quelle manière le concept du genre était appréhendé au sein de ces études. La plupart des études utilisant le terme « genre » l'employait comme substitut au terme de « sexe ». Parfois, alors même que le titre de l'article comportait le mot « genre », le corps de celui-ci ne faisait état que des différences biologiques. Il en ressort donc l'existence d'une confusion sur les définitions des termes de sexe et de genre au sein de la communauté scientifique, malgré l'émergence de la *gender based medicine*. Or il est difficile d'intégrer ces variables dans le domaine de la recherche si elles ne sont pas correctement définies et saisies par les exécutants. En effet, la majorité des recherches n'emploient pas le genre en tant que résultante d'un processus social, mais davantage en tant que donnée statistique, considérée comme un attribut découlant de la biologie. Malgré tout, il est capital que le corps scientifique distingue les facteurs biologiques des facteurs culturels, afin de pouvoir les étudier ensemble ou séparément, et dans l'objectif de les intégrer dans la définition des problématiques de santé, ainsi que dans la conception des recherches jusqu'à l'interprétation des données (51) ; (62) ; (63).

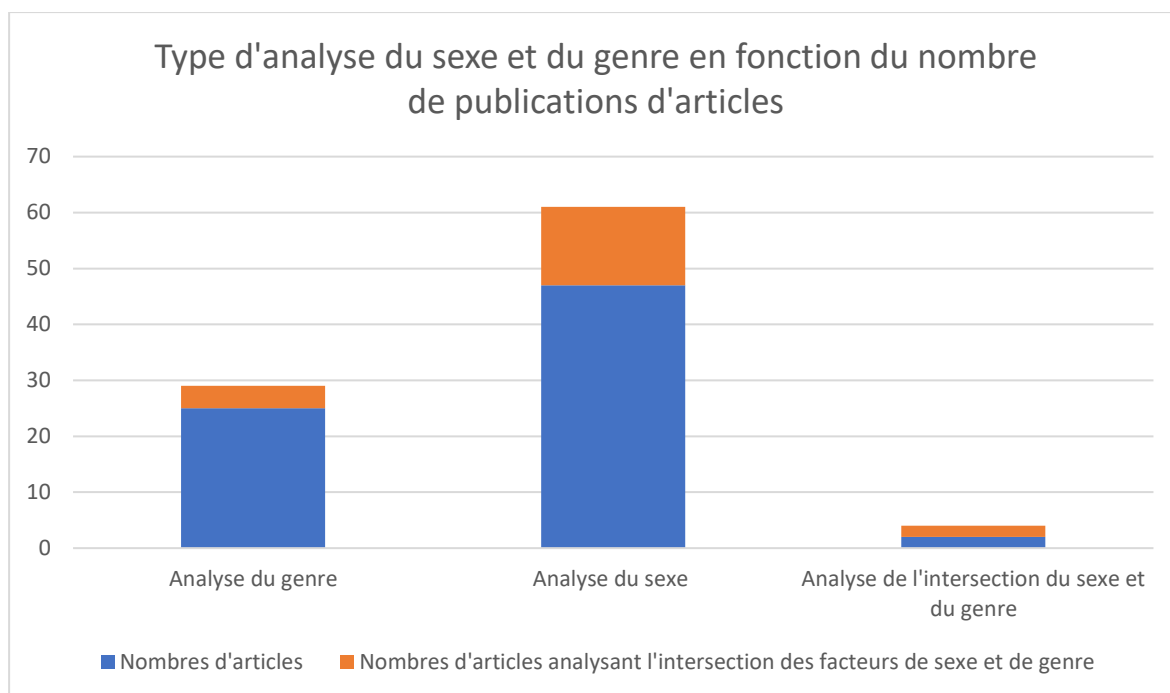


Figure 13 : Types d'analyse du sexe et du genre en fonction du nombre de publications d'articles selon les résultats de l'étude de l'équipe d'Anne-Marie Devreux dans la base de données PubMed (51) ; (62)

F. Les méthodes de recherche sexe/genre actuellement employées dans les essais cliniques

Au-delà du manque de clarté autour des définitions des termes de sexe et de genre, il subsiste un manque de développement des méthodes liées à l'analyse de ces facteurs en biomédecine. Les essais cliniques consistent en des expériences scientifiques rigoureuses dont le but est de comparer les effets sur la santé de groupes d'individus, d'une exposition par rapport à une autre exposition ou bien à l'absence d'exposition, à un produit, une intervention, un facteur etc (51)(63).

Par exemple pour une étude concernant l'exposition à un médicament : Afin que les essais cliniques soient les plus rigoureux possible, tant dans la démarche que dans leur exécution, les sujets d'une étude clinique sont répartis aléatoirement entre le groupe de sujet recevant le traitement objet de l'étude, et le groupe de sujets témoins, recevant soit le traitement de référence, dans un objectif de comparaison d'efficacité, soit un placebo⁶², dans un objectif de

⁶² Produit inactif substitué à un médicament pour tester la participation psychologique du patient.

démonstration d'efficacité. Ce type d'essai est appelé essai clinique randomisé (ECR), actuellement considérée comme la méthode la plus solide pour l'étude des bénéfices et des risques d'un traitement. La randomisation a pour intention l'élimination des biais potentiels dans la production, et par voie de conséquence, dans l'analyse des résultats d'une étude. Cette méthode est destinée à réduire ou supprimer l'interférence de variables autres que celles qui sont l'objet de l'étude. En effet, lors de ces essais, les caractéristiques individuelles ne sont pas mesurées, afin d'éviter que celles-ci viennent modifier le risque initial de réponse à un traitement, et ne permettent pas d'évaluer les bénéfices propres au traitement uniquement. Les sujets étant répartis de façon égale et aléatoire, l'ECR permet de supposer que les biais provenant des caractéristiques externes au seul médicament, comme celles du sexe et du genre notamment, sont annulés. En effet, ces caractéristiques sont alors disséminées parmi nombre d'autres traits, tels que la condition socioéconomique ou l'ethnie des participants à l'essai. La randomisation est censée permettre de s'affranchir de l'impact de ces variables en les nivelant parmi les groupes, et donc d'écarter les biais associés à ces facteurs. C'est là toute la force, mais également la faiblesse de l'ECR. Puisque les facteurs sociaux et les caractéristiques individuelles sont invisibilisées, et non examinées en tant que facteurs pouvant influencer la réponse au traitement, alors on ne peut pas mesurer leur impact, ni potentiellement tenter de le corriger ou bien de l'intégrer dans la stratégie thérapeutique. De plus, les résultats des données obtenues lors des essais cliniques sont rarement dissociés afin d'analyser l'impact du sexe et du genre (3) ; (51) ; (62).

Pour répondre à cette problématique, la méthode parfois utilisée actuellement est la méta-analyse de données. Une méta-analyse est une analyse statistique de données qui combine les résultats de plusieurs études scientifiques. Elle peut être effectuée lorsqu'il existe plusieurs études scientifiques portant sur le même objet, chaque étude individuelle rapportant des mesures dont on s'attend à ce qu'elles présentent un certain degré d'erreur. Celle-ci permet de disposer d'un échantillon assez conséquent, dans le but de déterminer si les résultats obtenus pour le sujet considéré comme « moyen » lors d'une étude donnée, sont également vrais pour des sous-ensembles de sujets, tels que les hommes et les femmes. Les résultats obtenus lors de méta-analyses ont régulièrement permis de mettre en lumière les disparités de sexe et de genre, qui n'avaient pas pu être identifiées lors de l'essai clinique randomisé.

Il est vrai que dans certains cas, les différences entre les sexes assignées à des causes biologiques ou sociales, n'auront pas de répercussions sur la précision des essais cliniques.

Cependant, lorsque ces facteurs ont un impact, le fait de les écarter par soucis de rigueur, peut aboutir à des résultats lacunaires, remettant en cause de fait, la rigueur même de l'essai. Il semblerait par conséquent, que dans certaines études, la stratification selon le sexe et le genre, ainsi que les analyses de sous-groupes pour les hommes et les femmes, apporteraient une valeur ajoutée et amélioreraient la précision des essais en question. Cela permettrait d'identifier, autant les points communs que les divergences de réponses à un traitement selon le sexe et le genre, qui sont dissimulées lors des ECR (51) ; (62).

Si cette stratification n'est pas mise en place, c'est avant tout par soucis de budget, mais également par ce que cela demanderait d'inclure beaucoup plus de participants lors des essais cliniques. Malgré tout, des initiatives pour inciter les chercheurs à prendre en compte le sexe et le genre dans leurs travaux existent déjà, comme l'attribution de subventions de recherche lorsque le sexe et/ou le genre sont incorporés dans les études par des organisations internationales. Pour pouvoir bénéficier de ces aides, les chercheurs doivent décrire comment l'inclusion du sexe tout comme l'analyse du genre sont une ressource dans la production de nouvelles connaissances et technologies dans la santé. Par ailleurs, un nombre de plus en plus important de journaux imposent aux auteurs d'articles scientifiques de préciser le sexe et le genre dans leurs publications (51) ; (62).

G. Conclusion sur les origines socio-historiques des inégalités de genre en santé

On constate donc que les inégalités de santé sont causées par l'intrication complexe du genre et du sexe, qui ont depuis toujours impactés la construction du savoir médical en occident, ainsi qu'un certain nombre de modèles, d'échelles de mesure et autres outils utilisés en médecine. Cependant, une partie du corpus scientifique et universitaire travaille à la sensibilisation sur ses sujets, mais également à faire évoluer la médecine en appelant à prendre en compte le biais sexo-genré. La mobilisation sociétale, politique et scientifique commence à porter ses fruits dans certains domaines. Mais afin de pouvoir traiter de façon adaptés les hommes et les femmes, il faut recueillir un savoir médical propre à chacun, ce qui implique de se pencher sur la réglementation des essais cliniques (51) ; (62) ; (63).

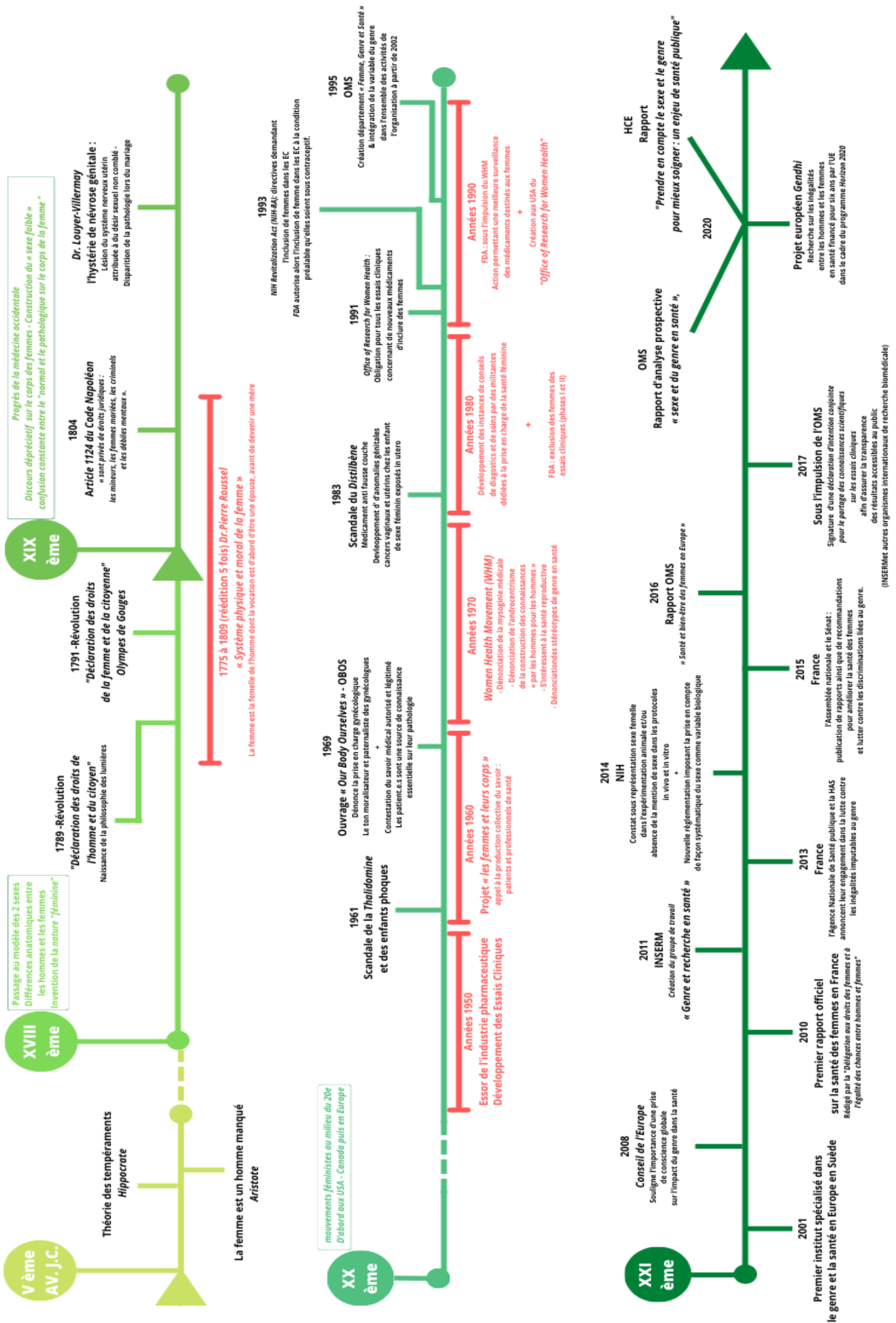


Figure 14 : frise chronologique des évènements sociaux à l'origine des inégalités de sexe et de genre

PARTIE III : PRISE EN COMPTE DU SEXE ET DU GENRE DANS LA RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans les années quatre-vingt-dix, la politique des NIH, a rendu obligatoire l'inclusion des femmes dans la recherche clinique. De fait, aujourd'hui, environ la moitié des participants aux recherches cliniques financées par les NIH, sont des femmes. La recherche biomédicale fondamentale et préclinique a en revanche eu tendance à être majoritairement menée sur des animaux ou bien des cellules à déterminisme mâle (64). Cette tendance à étudier des cellules destinées à se développer vers des phénotypes mâles, a pu avoir pour effet d'occulter la compréhension de l'influence du sexe sur les résultats des études précliniques et cliniques en matière de santé. Dès lors les informations sur lesquelles la recherche s'est basée pour les études cliniques sont potentiellement incomplètes, et par voie de conséquence, les résultats qui en ont découlés peuvent être faussés.

C'est d'abord aux Etats-Unis que les déterminants de santé de sexe et de genre ont été pris en compte dans l'établissement de la réglementation pour la recherche biomédicale. Il s'agit dès lors d'une des régions possédant le plus de recommandations et d'obligations réglementaires édictées, soit par des organismes de recherche publics, soit par les autorités nationales compétentes. Par ailleurs, les Etats-Unis sont aussi le pays regroupant le plus de données concernant l'impact sur le long terme de la prise en compte de ces facteurs dans la recherche biomédicale, ainsi que sur les trajectoires de santé en fonction du sexe et du genre de la population. Les Etats-Unis sont très rapidement suivis par le Canada, dont la réglementation sur ces sujets est également conséquente (51).

C'est pour cela que j'ai décidé dans cette troisième partie d'étudier plus en détail les différentes recommandations ainsi que les obligations faites pour la conduite des essais cliniques aux Etats-Unis, au Canada et au niveau international, afin de les transposer à celles faites en Europe et en France, dans l'objectif de proposer des améliorations substantielles de la réglementation des essais-cliniques au niveau européen (51).

A. Réglementation et recommandations concernant le sexe et le genre dans la recherche biomédicale aux Etats-Unis

Plusieurs instances et organisations publiques aux Etats-Unis se sont intéressées à la question du sexe et du genre dans la recherche biomédicale, et ont publié des recommandations. Les NIH est un des plus grands acteurs dans le développement de la réglementation autour de ces déterminants, mais la FDA a elle aussi édicté un certain nombre de directives. Je vais dans cette partie détailler les différentes lois et recommandations prescrites par divers organismes aux Etats-Unis, depuis les années 1990 à nos jours (60).

1. Impact du national Institute of Health

Les NIH ont été les premiers instituts à édicter des recommandations et des obligations sur la prise en compte du sexe et du genre dans la recherche biomédicale, pour les études qu'ils finançaient à partir de 1994. Les *National Institute of Health* appartiennent au ministère de la santé et des services sociaux aux Etats-Unis. Il s'agit d'agences publiques spécialisées dans la recherche médicale (60).

a) *Recommandations des NIH sur le sexe et le genre dans la recherche biomédicale*

En 1999, l'Académie Nationale de Médecine ou *National Academy of Medicine* (NAM), une organisation américaine non gouvernementale et à but non lucratif, a créé un comité dont l'objectif était de comprendre les différences biologiques entre les sexes. En 2001, ce comité a publié un rapport concluant que le sexe était une variable fondamentale à prendre en compte dans la conception des études et dans l'évaluation de leurs résultats. La NAM souligne que le recrutement d'hommes et de femmes dans les essais cliniques peut avoir un impact sur l'application des résultats et permettre l'identification des facteurs qui affectent l'évolution de la maladie et le résultat du traitement (60).

À la suite de ce rapport, les NIH notamment, ont établi une politique fondée sur la prise en compte du sexe en tant que variable biologique ou « *sex as a biological variable* » (SABV). Il s'agit d'une politique mise en place en coopération entre plusieurs pays (la commission européenne, les Instituts de recherche en santé du Canada et les NIH aux États-Unis),

admettant le sexe comme variable importante à considérer lors de la conception des études, mais aussi lors de l'évaluation de leurs résultats. En mai 2014, les NIH ont annoncé la formation d'une politique sur le SABV, entrée en vigueur en 2015. Cette politique spécifie que *"le SABV est fréquemment ignoré dans les conceptions et les analyses d'études animales, ce qui conduit à une compréhension incomplète des différences potentielles fondées sur le sexe dans la fonction biologique de base, les processus pathologiques et la réponse aux traitements"*⁶³ (65).

Actuellement, les NIH imposent pour les études qu'ils financent, que le sexe, en tant que variable biologique, soit pris en compte dans les plans de recherche, les analyses et les rapports des études sur les animaux vertébrés pour la recherche pré-clinique, et sur les humains pour la recherche clinique. Si l'étude ne veut se pencher que sur un seul sexe, alors une justification solide provenant de la littérature scientifique, des données préliminaires ou d'autres considérations pertinentes doivent être fournies (65).

Ces exigences sont développées dans un document réglementaire, le « *NIH Guidelines on the inclusion on women and minorities as subject in clinical research* » régulièrement mis à jour depuis sa première publication en 1994, afin d'affiner les exigences et la qualité des essais cliniques financés par les NIH.

(1) « NIH Guidelines on the inclusion on women and minorities as subject in clinical research »

Le groupement d'instituts définit dans ce texte réglementaire la recherche clinique comme suit : « *Recherche axée sur le patient. Recherche menée avec des sujets humains (ou sur du matériel d'origine humaine comme des tissus, des spécimens et des phénomènes cognitifs) pour laquelle un investigateur interagit directement avec des sujets humains. Sont exclues de cette définition les études in vitro qui utilisent des tissus humains qui ne peuvent être reliés à un individu vivant. La recherche axée sur le patient comprend les mécanismes des maladies humaines, les interventions thérapeutiques, les essais cliniques, et le développement de nouvelles technologies ; les études épidémiologiques et comportementales ; et la recherche sur les résultats et les services de santé.* »⁶⁴ (66)

⁶³ Cette citation est extraite et traduite de la guideline NIH Policy on Sex as a Biological variable.

⁶⁴ Cette citation est extraite et traduite de la guideline NIH Policy on Sex as a Biological variable.

En préambule, il est précisé que la considération du sexe comme variable biologique débute par la production des questions de recherche et la construction de l'étude. Elle englobe également le recueil des données, l'analyse des résultats, ainsi que la communication des conclusions. Le sexe peut représenter une variable fondamentale pour l'interprétation, la validation et la généralisation des résultats de la recherche. La rigueur et l'applicabilité de la recherche biomédicale préclinique peuvent par conséquent, être bien améliorées par une analyse adaptée et un rapport transparent des données par sexe (67).

En effet, les enquêtes tenant compte du sexe et du genre sont essentielles pour mener à bien une science rigoureuse et transparente, ainsi que pour permettre l'avancement de la médecine personnalisée. Dès lors que l'impact du sexe est analysé tout le long de la recherche biomédicale, depuis les investigations fondamentales et précliniques, en passant par la recherche translationnelle et clinique, jusqu'à l'amélioration de la prestation des soins de santé, alors ce type de recherche atteint son plus grand potentiel (68).

Par ailleurs, il est mentionné que dans le cas où des femmes sont incluses en tant que sujets, les directeurs des NIH doivent s'assurer que l'essai est conçu et réalisé afin de permettre une analyse valide, dans le but de déterminer si les variables étudiées dans l'essai affectent les femmes différemment des autres sujets de l'essai, c'est-à-dire les hommes. Les propositions d'études doivent par conséquent décrire la composition de la population étudiée proposée en termes de sexe/genre, et fournir une justification de la sélection de ces sujets. Les investigateurs doivent également prévoir des programmes et des activités de sensibilisation appropriés pour recruter et retenir la population étudiée proposée, conformément aux objectifs du projet de recherche. L'un des principaux objectifs de la recherche étant de fournir des preuves scientifiques conduisant à un changement de politique de santé ou de norme de soins, il est impératif de déterminer si l'intervention ou la thérapie étudiée affecte différemment les femmes ou les hommes (69).

(a) PRÉCLINIQUE

Le sexe biologique est une considération importante lors de la recherche préclinique. En effet, les données récoltées lors des études précliniques vont modeler les objectifs et le déroulement des essais cliniques, et donc par extension, elles sous-tendent le développement des médicaments, ainsi que les approches de prévention. Il est par conséquent fondamental de s'intéresser au sexe dès la recherche préclinique (70).

Dans le cadre du *Knockout Mouse Phenotyping Program* (KOMP2), les chercheurs ont appliqué la politique du SABV détaillée plus bas, à des analyses de cellules souches de souris *knockout*⁶⁵, portant une seule délétion de gène chacune. Cette recherche a ouvert de nouvelles possibilités pour améliorer la précision des modèles animaux. En effet il a été découvert que 57 % du phénotype chez les souris de type sauvage, était influencé de manière significative par le sexe. Par ailleurs, en se concentrant sur les phénotypes métaboliques de plus de 2 000 souches de souris *knockout*, un autre groupe de chercheurs a découvert qu'il existe des différences marquées entre les sexes pour de nombreux gènes et voies associés aux caractéristiques métaboliques.

(i) Focale sur la politique SABV

Le programme de test des interventions du *National Institute on Aging* (NIA) examine divers médicaments potentiels, pour leur capacité à prolonger la durée de vie et à retarder la maladie chez les souris mâles et femelles. Les progrès réalisés dans le cadre de ce programme illustrent comment l'intégration du SABV dans la recherche préclinique permet d'informer les chercheurs sur l'applicabilité des résultats entre les sexes, et sur l'existence d'influences potentielles du sexe sur les résultats de la recherche. Les résultats obtenus de cette manière constituent une base de connaissances précliniques précieuse pour la conception et la réalisation d'études cliniques, essentielle pour soutenir le développement de médicaments efficaces et confirmer leur sécurité d'utilisation pour tous.

Par exemple, les chercheurs ont découvert que le 17- α -estradiol, un œstrogène de synthèse, et l'acarbose⁶⁶, un médicament antidiabétique, prolongent tous deux la durée de vie et améliorent la tolérance au glucose chez les souris mâles, mais pas chez les souris femelles. Mais aussi que les altérations des voies métaboliques pertinentes, se produisent dans des directions opposées chez les mâles et les femelles, un effet qui est influencé par les hormones gonadiques. Au vu de ces résultats sur les animaux, il convient donc d'adapter les études cliniques en aval en fonction des sexes (68).

En travaillant avec des modèles animaux, les chercheurs qui étudient les mécanismes sous-jacents du diabète de type 2 ont appliqué le SABV pour faire des découvertes multiples et

⁶⁵ Souris domestiques qui ont été génétiquement modifiées pour inactiver un ou plusieurs gènes dans les cellules souches embryonnaires dont elles sont issues.

⁶⁶ Antidiabétique oral qui agit localement dans l'intestin pour retarder et réduire l'absorption des glucides.

cruciales sur les différences entre les sexes dans cette maladie. Ces travaux ont permis de décrire le rôle de la testostérone dans le diabète et la santé métabolique et d'identifier l'œstrogène comme un facteur de protection dans le diabète de type 2 (68).

Il semble donc fondamental de prendre en compte le sexe dans la distribution des sujets non humains au courant des études précliniques.

(b) PHASES I ET II

Pour les deux premières phases des études cliniques, les exigences formulées par les NIH concernant l'étude du sexe sont communes, et sont énoncées comme suit :

La loi *NIH Revitalization Act of 1993*, PL 103-43, promulguée le 10 juin 1993, demande aux NIH d'établir des directives pour l'inclusion des femmes et des minorités⁶⁷ dans la recherche clinique, et ordonne également d'établir des lignes directrices pour préciser :

- Les circonstances dans lesquelles l'inclusion de femmes en tant que sujets dans des projets de recherche clinique est inappropriée.
- La manière dont les essais cliniques doivent être conçus et réalisés.
- Le fonctionnement des programmes de sensibilisation.

Les exigences établies concernant les femmes ne s'appliquent pas au projet de recherche clinique si l'inclusion, en tant que sujets dans le projet, de femmes est :

- Inappropriée pour la santé des sujets
- Inappropriée par rapport à l'objectif de la recherche
- Inappropriée dans d'autres circonstances que les directeurs des NIH peuvent désigner

Dans le cas d'un essai clinique, les lignes directrices peuvent prévoir que cette inclusion dans l'essai ne soit pas requise s'il existe des données scientifiques substantielles démontrant l'absence de différence significative entre les femmes, les groupes minoritaires, et la population majoritaire destinée à recevoir le produit (71).

(c) PHASE III

Après les directives édictées pour la recherche précliniques, les recommandations des NIH concernent principalement la phase 3 des essais cliniques, pour laquelle certaines exigences supplémentaires sont imposées.

⁶⁷ Dans cette thèse ne sont abordés que les recommandations concernant les déterminants de sexe et de genre – les *minorités* renvoient à d'autres déterminants biopsychosociaux (niveau social, ethnie etc.).

Lorsqu'un essai clinique de phase 3 prenant en compte les variables de sexe et de genre est proposé, il est supposé que : « *les essais puissent produire des résultats différents en fonction de ces déterminants, cliniquement pertinents en fonction du sexe/genre. Les investigateurs doivent examiner les preuves qui ont été obtenues précédemment, pour étayer leur hypothèse et justifier l'analyse des essais par le prisme sexo-genré.* »⁶⁸

« *Ces preuves peuvent inclure, sans s'y limiter, des données provenant d'études antérieures sur des animaux, d'observations cliniques, d'études métaboliques, d'études génétiques, d'études pharmacologiques et d'études d'observation, d'histoire naturelle, d'épidémiologie et autres études pertinentes. De plus, lors de la préparation des demandes ou des propositions techniques pour un essai clinique de phase 3, les investigateurs doivent également fournir dans leurs plans d'inclusion une description de leurs stratégies pour effectuer une analyse valide par sexe/genre. En outre, les rapports d'avancement annuels des investigateurs doivent inclure des mises à jour sur l'avancement de ces analyses.* »⁶⁹ (71)

La phase 3 des études cliniques pourra se dérouler de différentes manières en fonction des preuves apportées par les études antérieures, comme le détaille l'arbre décisionnel ci-après, établi par les NIH :

→ Les études antérieures soutiennent l'existence de différences significatives

Si les données d'études antérieures confirment l'existence de différences significatives d'importance clinique, ou de santé publique, dans l'effet du médicament en fonction du sexe/genre, alors la conception de l'essai clinique de phase 3 défini par les NIH doit en tenir compte. Par exemple, si l'on pense que les hommes et les femmes répondent différemment à un médicament, l'essai clinique de phase 3 doit être conçu pour répondre à deux questions primaires distinctes, l'une pour les hommes et l'autre pour les femmes, avec une taille d'échantillon adéquate pour chacune (71).

L'inclusion des résultats des analyses de sexe/genre et des sous-populations pertinentes est fortement encouragée dans toutes les soumissions de publications. Si ces analyses ne révèlent aucune différence, une brève déclaration à cet effet, indiquant les groupes et/ou sous-groupes analysés, suffira.

⁶⁸ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline NIH Inclusion of Women and Minorities*.

⁶⁹ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline NIH Inclusion of Women and Minorities*.

→ Les études antérieures ne révèlent pas de différences significatives

Si les données d'études antérieures ne révèlent aucune différence significative d'importance clinique ou de santé publique dans l'effet du médicament en fonction de comparaisons entre le sexe/genre, alors le sexe/genre ne seront pas requis comme critères de sélection des sujets (71).

→ Les études antérieures n'appuient ni n'infirmement les différences significatives

Si les données des études antérieures n'appuient ni n'infirmement l'existence de différences significatives d'importance clinique ou de santé publique dans l'effet du médicament en fonction de comparaisons entre le sexe/genre, alors l'essai clinique de phase 3 devra inclure un nombre suffisant et approprié de participants de sexe/genre différents, afin qu'une analyse valide des effets de du médicament puisse être effectuée.

Dans ces trois situations, le coût n'est pas une raison acceptable pour exclure les femmes et des essais cliniques (71).

Reviewer Guidance to Evaluate Sex as a Biological Variable (SABV)

Main points

- NIH expects that sex as a biological variable will be factored into research designs, analyses, and reporting in vertebrate animal and human studies.
- Strong justification from the scientific literature, preliminary data, or other relevant considerations must be provided for applications proposing to study only one sex.
- This decision tree is meant to be used as a guide, but does not encompass the entire policy. See [NOT-OD-15-102](#) for more information.

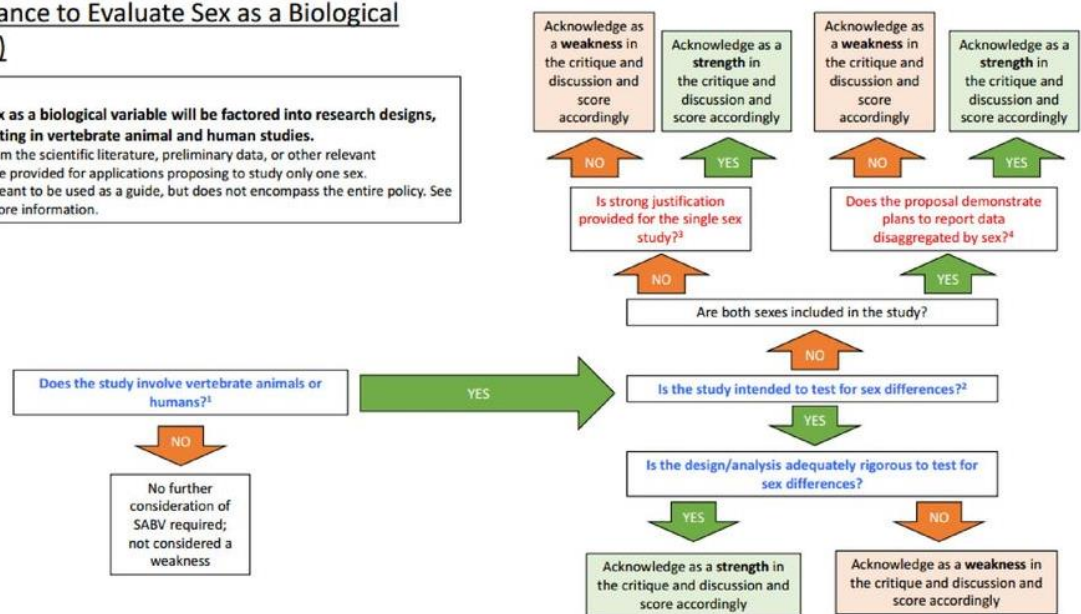


Figure 15 : Reviewer Guidance to evaluate sex as a biological variable (SABV) - Guide de l'évaluateur pour évaluer le sexe en tant que variable biologique (72)

(d) Le cas des femmes enceintes

L'*Office of Research on Women's Health* (ORWH), a été le premier bureau du service de santé publique à se consacrer spécifiquement à la promotion de la santé des femmes. Celui-ci a été fondé en 1990 en réponse aux inquiétudes suscitées par le manque d'inclusion d'un nombre approprié de femmes dans la recherche clinique.

Un rapport du forum de recherche de l'ORWH intitulé « *Enrolling Pregnant Women : Issues in Clinical Research* » énumère les raisons d'inclure les femmes enceintes dans la recherche clinique (73).

Les femmes enceintes ont historiquement été exclues de la recherche clinique à partir des années soixante pour des raisons de sécurité vis-à-vis du développement du fœtus, notamment en raison des scandales sanitaires de la thalidomide et du distilbène. De ce fait, il existe présentement, peu de médicaments sont approuvés pour une utilisation chez les femmes enceintes, et la recherche pharmacocinétique et pharmacodynamique est limitée. Les professionnels de la santé et les chercheurs cliniques ont par conséquent besoin d'accroître considérablement leurs connaissances concernant l'exposition des femmes enceintes, et du fœtus, à certains médicaments, afin de fournir des traitements sûrs et efficaces aux femmes enceintes (71) ; (73).

Il existe une réticence des cliniciens à traiter les femmes enceintes par crainte de nuire au fœtus. Mais celle-ci peut conduire à un sous-traitement des femmes enceintes, pouvant entraîner des risques plus importants qu'un traitement avec des médicaments appropriés, utilisés à bon escient, et prescrits à des posologies⁷⁰ sûres et efficaces (71) ; (73).

Pourtant, de nombreuses femmes enceintes consomment des médicaments sur ordonnance, l'exposition fœtale aux médicaments est donc un phénomène très répandu, mais les connaissances autour de leurs effets sont largement insuffisantes. Dans la plupart des cas, les chercheurs et les médecins en savent peu sur la tératogénicité de ces médicaments ou sur les autres risques qu'ils peuvent présenter pour le fœtus. Les femmes enceintes se retrouvent donc le plus souvent face à deux options : prendre un médicament dont la sécurité et

⁷⁰ Indication de la dose et du mode d'administration d'un médicament sur une ordonnance ou sur la notice accompagnant ce médicament, en fonction de l'âge et du poids du patient, ainsi que du sexe lorsque cela est nécessaire.

l'efficacité sont inconnues, ou bien s'abstenir de traiter un état pathologique, ce qui peut entraîner des conséquences négatives, autant sur la patiente que sur le fœtus.

Les NIH encouragent fortement l'inclusion des femmes enceintes dans la recherche clinique dans toutes les circonstances où leur inclusion est scientifiquement valide et éthiquement permise (71) ; (73).

b) *Recommandation de la FDA et Loi du 21st Century Cures Act*

(1) Loi 21st Century Cures Act

Avec l'adoption de la loi sur la revitalisation des NIH en 1993, deux comités qui conseillent le directeur de l'ORWH sur des sujets liés à la recherche sur la santé des femmes ont vu le jour. Le comité consultatif de la recherche sur la santé des femmes (*Advisory Committee on Research on Women's Health - ACRWH*), qui est composé d'experts non fédéraux dans de nombreux domaines. Ce comité fournit au directeur de l'ORWH des recommandations d'un point de vue externe. Le *Coordinating Committee on Research on Women's Health (CCRWH)* est un groupe rassemblant les directeurs de plusieurs instituts, dont ceux des NIH, aptes à émettre des suggestions fondées sur la connaissance interne du fonctionnement des NIH et de leurs processus (74).

(2) Les recommandations de la FDA

Le 22 juillet 1993, la FDA a publié la *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*, dans le *Federal Register* [58 FR 39406]. Cette directive a été élaborée à partir d'un double constat. Premièrement, le processus de développement des médicaments ne fournissait pas d'informations adéquates sur les effets des médicaments ou des produits biologiques chez les femmes. Deuxièmement, il existait un consensus général selon lequel les femmes devraient être autorisées à déterminer elles-mêmes l'opportunité de participer aux premiers essais cliniques (75).

La ligne directrice lève la restriction à la participation de la plupart des femmes en âge de procréer aux essais de phase 1 et de phase 2 précoce, et encourage leur participation. La FDA édicte des protocoles qui prévoient une surveillance de la grossesse ainsi que des mesures pour prévenir la grossesse pendant l'exposition aux agents expérimentaux, permettant la participation en toute sécurité des femmes estime dès les premiers essais de médicaments et de produits biologiques, avant même la fin de toutes les études de reproduction animale.

Il est recommandé aux femmes d'effectuer un test de grossesse, et ces dernières doivent également être conseillées sur l'utilisation d'un moyen de contraception fiable, ou pratiquer l'abstinence pendant leur participation à l'essai clinique (75).

De plus, la ligne directrice indique que les promoteurs doivent recueillir des données liées au sexe pendant la recherche et le développement du produit, et analyser les données par le prisme des effets du sexe.

La FDA exige des promoteurs qu'ils incluent une représentation équitable des deux sexes en tant que participants aux essais cliniques afin de pouvoir détecter les différences de réponse cliniquement significatives liées au sexe

De plus, dans la ligne directrice sont identifiées trois questions pharmacocinétiques spécifiques à prendre en considération lorsque cela est possible :

- Les effets des étapes du cycle menstruel ;
- Les effets d'une hormonothérapie exogène, y compris les contraceptifs oraux ;
- Les effets du médicament ou du produit biologique sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (75).

B. Réglementation et recommandations concernant le sexe et le genre dans la recherche biomédicale au Canada

Au Canada, la réglementation incorporant le sexe et le genre est une des plus développée au monde. Dernièrement, en 2013, l'autorité de santé du pays, « *Health Canada* » a publié une directive venant remplacer celle de 1997, traitant de l'inclusion des femmes dans les essais cliniques. Cette nouvelle directive énonce, je cite : « *Les considérations relatives à l'inclusion appropriée des femmes à toutes les étapes des essais cliniques et de la recherche dans le but d'identifier et d'analyser les différences liées au sexe qui peuvent affecter la sécurité et l'efficacité d'un produit thérapeutique* »⁷¹. *Health Canada* promeut l'analyse des données d'essais cliniques en fonction du sexe, ce qui permettrait d'identifier des différences cliniquement pertinentes dans la réponse thérapeutique et, par conséquent, de minimiser les

⁷¹ Cette citation est extraite de la *guideline* édictée par *Health Canada* relative à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe.

risques, de maximiser les avantages et de promouvoir l'utilisation optimale des produits thérapeutiques chez les femmes comme chez les hommes (76).

1. Etudes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des essais de phase 3

Pour répondre au mieux à ces questions, la directive énonce que : *« les études de détermination de dose, les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie devraient inclure à la fois des hommes et des femmes, afin d'identifier toute différence potentielle liée au sexe dans la relation dose-réponse et/ou la sécurité. Si les données des premières études suggèrent l'existence d'une différence potentielle cliniquement significative liée au sexe, il est recommandé aux promoteurs d'ériger ce résultat en tant que test d'hypothèse dans les essais ultérieurs. Les promoteurs doivent dans ce cas également envisager la stratification des études cliniques par sexes. Les études en aval doivent être conçues pour préciser si les différences entre les sexes sont significatives et cliniquement pertinentes. Pour les études de confirmation de phase 3 en particulier, l'analyse des sous-groupes peut être pré-spécifiée dans le protocole d'étude. »*⁷² (76)

A l'inverse, lorsque les données précoces ne révèlent pas de différences significatives, la directive canadienne précise qu'il n'est pas possible de supposer que celles-ci n'existent pas. Il est donc recommandé dans celle-ci *« d'inclure des plans pré-spécifiés dans la section statistique du protocole d'étude pour les études de phase 3 afin d'évaluer les différences entre les femmes et les hommes concernant l'efficacité et la sécurité du produit de santé à l'étude. L'analyse de ces données est qualifiée de post-hoc, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent être réalisées que lorsque les effets du traitement sont avérés significatifs, c'est-à-dire vers la fin des essais ou une fois terminés. Lorsque ces analyses révèlent une différence significative entre les sexes, il est alors nécessaire d'effectuer des analyses plus approfondies avant la mise sur le marché du produit. »*⁷³ (76)

Par ailleurs, l'autorité de santé canadienne encourage aussi à la réalisation d'étude une fois le produit de santé commercialisé, dans l'objectif de fournir les informations les plus complètes

⁷² Cette citation est extraite de la *guideline* édictée par *Health Canada* relative à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe.

⁷³ Cette citation est extraite de la *guideline* édictée par *Health Canada* relative à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe.

possible sur les différences entre les sexes, et donc sur la prise en charge de chacun lors de la consommation de tel ou tel médicament (76).

Lorsque des réponses thérapeutiques différentes sont observées entre les deux sexes, la directive signifie l'importance d'en préciser la raison lorsqu'elle est connue (taille, poids, sécrétions hormonales, voie d'administration...). Ces informations doivent permettre d'atténuer autant que faire se peut ces disparités (76).

2. Appareil reproducteur

Lorsque des anomalies des organes reproducteurs ou de leur fonction ont été observées lors des études précliniques, l'inclusion des sujets doit reposer sur une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques que prends potentiellement l'individu participant à l'étude. L'évaluation doit notamment tenir compte et renseigner sur : les anomalies potentiellement induites, la dose à laquelle celles-ci apparaissent, la cohérence des résultats et la transposabilité inter-espèces, la réversibilité des effets etc (76).

3. Femmes enceintes et allaitantes

Avant d'obtenir une autorisation de mise en marché au Canada, les produits thérapeutiques doivent être évalués chez des sujets représentatifs de l'ensemble de la ou des populations susceptibles de recevoir le produit. Par conséquent il est donc recommandé d'inclure un nombre suffisant de femmes, lorsque le produit est soit à destination des femmes, soit à destination d'une population hétérogène les incluant. Par ailleurs, les femmes en âge de procréer, tout comme les femmes ménopausées doivent être intégrées dans les essais. La directive énonce également des recommandations concernant l'inclusion des femmes enceintes et allaitantes (76).

Les femmes en âge de procréer doivent prendre un contraceptif et signer un consentement éclairé qui doit comprendre suffisamment d'informations sur les risques qu'elles encourent, afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée (toxicité fœtale notamment...). Dans le cas où les femmes ne sont pas à risque de grossesse (ménopause, contraception...), l'évaluation du développement embryonnaire et fœtal peut attendre jusqu'à la phase 3 (76).

Pour les femmes enceintes ou allaitantes, *Health Canada* admet manquer de données pour énoncer des recommandations fiables à ces sujets. Il est donc suggéré dans la directive d'inclure celles-ci dans les essais cliniques de pré-commercialisation, lorsque le produit de santé est considéré comme sûr pour les sujets enceintes ou allaitantes. Cette décision doit cependant être individualisée et fondée sur, je cite « *une analyse approfondie des bénéfices et de risques, en prenant en considérations la gravité de la pathologie, les données recueillies précédemment dans les études précliniques, les données recueillies dans les études cliniques, la disponibilité d'un traitement alternatif, la connaissance des risques associés, le stade de grossesse puisque le risque est augmenté lors du stade fœtal.* »⁷⁴ (76)

Par ailleurs, lorsque des femmes enceintes participent à des essais, il faudra suivre de près la grossesse, quel que soit la date de fin de l'essai, mais il faudra également surveiller à plus long terme la croissance et la santé de l'enfant à condition que cela soit réalisable (76).

a) L'inclusion des femmes enceinte dans les études cliniques doit être envisagée dans certains cas seulement :

- Lorsque le produit est spécifiquement indiqué pour les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Lorsque le produit est censé répondre à un besoin de santé non couvert ou insuffisamment satisfait dans cette population ;
- Lorsque les traitements à l'étude sont supposés améliorer la condition des femmes enceinte ou du fœtus ;
- Pour un nouveau médicament ou une nouvelle indication s'il existe une utilisation prévue ou potentielle de ce produit chez les femmes enceintes ;
- Des études pharmacocinétiques doivent être menées dans cette sous-population lorsque la grossesse est susceptible de modifier celle-ci de façon significative (médicament à excrétion rénale, médicaments à marge thérapeutique étroite...). En revanche, elles ne seront réalisées que dans le cas où le produit sera bien utilisé par des femmes enceintes en post-commercialisation. Lorsque le produit est suspecté de présenter un risque pour le fœtus, alors ces études ne seront pas réalisées.

⁷⁴ Cette citation est extraite de la *guideline* édictée par *Health Canada* relative à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe.

Concernant les femmes allaitantes, un certain nombre de recommandations sont également édictées. Dans les études seront notamment mesurés les effets d'un médicament sur la composition du lait maternel. Lorsque le produit étudié est retrouvé dans le lait maternel, il est alors recommandé d'effectuer des études afin d'ajuster la dose lors de l'allaitement, ainsi que des études afin de déterminer les effets potentiels sur le bébé (76).

b) L'inclusion des femmes allaitantes doit être envisagée dans certains cas seulement :

- Lorsqu'une nouvelle indication pour un produit thérapeutique existant et sur le marché est étudiée et qu'il existe des preuves quant à l'innocuité du produit lorsqu'il est utilisé pendant l'allaitement ;
- Lorsqu'un médicament peut être pris pendant l'allaitement mais que le recueil d'information sur la dose maximale à prendre doit être estimé afin d'éviter des effets indésirables graves chez la femme allaitante ou le bébé ;
- Lorsque ce se sont des médicaments couramment utilisés par les femmes allaitantes ou en âge de procréer, tels que les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les anti-infectieux, les antidiabétiques, ou encore les analgésiques... ;
- Lorsque le risque pour le nourrisson ou la mère n'est pas plus élevé que celui des procédures établies utilisées couramment pendant l'allaitement, soit comparable à celui des produits étudiés, et que le développement de connaissances biomédicales ne peut être obtenue par d'autres moyens.

Des études post-commercialisations devront être réalisées pour suivre les femmes enceintes ou allaitantes ayant participé aux études, afin de surveiller notamment l'issue d'une grossesse à court et à long terme (76).

4. Hommes en âge de procréer :

La directive recommande la contraception masculine dans le cas où il existe des preuves ou bien des suspicions concernant un produit expérimental et son effet sur les spermatozoïdes, notamment tératogène (76).

5. Gestion des risques et pharmacovigilance :

L'autorité de santé canadienne a inclus dans sa directive, la ligne directrice internationale de l'ICH E2E qui énonce que devraient être incorporés dans les spécifications de sécurité et dans le plan de pharmacovigilance, les sujets et les populations pour lesquels il pourrait être nécessaire de collecter des données supplémentaires post-commercialisation. Les différences ou les considérations liées au sexe doivent être abordées dans les plans de pharmacovigilance. Il peut s'agir d'informations relatives aux différences entre les hommes et les femmes dans leur réaction aux produits thérapeutiques, ainsi que de la toxicologie de la reproduction et du développement ou de l'utilisation de produits par des populations spéciales, telles que les femmes enceintes et celles qui allaitent (76).

6. Prise de traitements concomitants :

Certaines populations ne peuvent pas forcément être incluses dans les phases les plus précoces des études car cela pourrait rendre plus difficile l'évaluation de l'effet thérapeutique du produit en lui-même. Il s'agit par exemple des personnes prenant des thérapies concomitantes par exemple. Cependant la directive encourage l'inclusion au plus tôt des phases de développement clinique de ces sujets, afin d'en étudier les possibles interactions médicamenteuses.

Cette ligne directrice est destinée aux promoteurs en charge des recherches sur les produits de santé. Elle s'applique principalement aux études cliniques mais traite également de la conduite des études non cliniques, puisque celles-ci conditionnent la conduite des essais cliniques par la suite. En effet, pour *Health Canada*, le développement d'un produit de santé est un processus demandant de développer et de récolter, depuis le point de départ et tout le long du développement du produit, des informations sur l'efficacité et la sécurité chez l'animal, chez l'homme et ses différentes sous-populations, afin de répondre le mieux possible aux besoins de santé de chacun (76).

C. Réglementation et recommandations concernant le sexe et le genre dans la recherche biomédicale au niveau international

1. Recommandations de l'ICH

L'*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), appelé Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH) en français, est un groupe de coopération au niveau mondial ayant été créé en 1990, afin de répondre à la mondialisation du développement des produits de santé. Son objectif était alors la mise en place d'une politique et de directives harmonisées au niveau international. Il s'agit d'une structure internationale réunissant les autorités compétentes de la réglementation pharmaceutique, ainsi que les représentants de l'industrie pharmaceutique des Etats-Unis, d'Europe et du Japon. Cette coopération internationale a pour objectif de permettre la discussion des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments, afin de parvenir à l'harmonisation des données et des réglementations encadrant les produits de santé au niveau mondial. La finalité est de s'assurer ainsi de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants (77).

Lors du développement d'un médicament ou autre produit de santé, il faut respecter le principe fondamental selon lequel, les patients participant aux essais cliniques doivent être raisonnablement représentatifs de la population qui sera traitée ultérieurement par le médicament. En effet, les réponses à un traitement peuvent être variables en fonction des sous-populations. C'est dans l'optique de répondre à ce prérequis que l'ICH a élaboré des lignes directrices sur la conduite des essais cliniques (77).

Certains facteurs peuvent influencer l'action d'un produit sur certaines sous-populations. Parmi ces facteurs, il y a celui du sexe. Pourtant celui-ci n'a pas fait l'objet de l'édiction de lignes directrices par l'ICH, contrairement à celles sur la participation des sujets gériatriques et pédiatriques dans le processus de développement des médicaments. Cependant des références directes et indirectes au genre apparaissent dans un certain nombre de lignes directrices de l'ICH (77).

Avant la rédaction d'une *guideline* spécifique sur le sexe et le genre, un examen des lignes directrices existantes de l'ICH et de l'expérience réglementaire dans les trois régions de l'ICH avait été entrepris, afin d'en évaluer la nécessité (77).

Un certain nombre de lignes directrices de l'ICH, en particulier « *M4E - Common Technical Document (CTD) – Efficacité* », et « *E3 -Structure et contenu des rapports d'études cliniques* », préconisent :

- « *Une caractérisation démographique de la population de patients inclus dans un essai clinique afin de pouvoir identifier les éventuelles différences d'efficacité et de sécurité. Les variables critiques qui ressortent lors de cette caractérisation sont variables en fonction de l'étude clinique puisque dépendantes de la nature de la maladie, du protocole, mais également de l'âge des participants, de leur sexe etc. Le statut menstruel de la femme est également identifié comme un facteur possiblement pertinent. Lorsque les études sont suffisamment importantes, les données doivent être présentées en fonction de ces sous-groupes. Au niveau du résumé (Résumé clinique - Populations étudiées), les caractéristiques démographiques des patients de toutes les études d'efficacité doivent être fournies. Les événements indésirables, l'étendue de l'exposition, les mesures de laboratoire liées à la sécurité et les signes vitaux, etc. doivent inclure des données démographiques telles que l'âge et le sexe des patients.* »⁷⁵ (78) ; (79).
- « *Les données de sécurité, y compris les événements les plus fréquents, doivent être examinées afin d'établir des relations avec des facteurs démographiques tels que l'âge, le sexe, etc. De plus, tous les groupes de patients présentant un risque accru doivent être identifiés.* »⁷⁶(78) ; (79).

Il semblerait donc que les lignes directrices de l'ICH abordent la question du sexe, en particulier les lignes directrices M4E et E3, par le biais de la recommandation de caractériser, d'analyser et d'évaluer les critères démographiques, incluant celui du sexe des patients participants aux essais (78) ; (79)..

⁷⁵ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline* de l'ICH *M4E - Common Technical Document (CTD) – Efficacité*.

⁷⁶ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline* de l'ICH *E3 -Structure et contenu des rapports d'études cliniques*.

De plus, d'autres lignes directrices expriment le besoin d'explorer les différences démographiques (y compris celles liées au sexe) dans la relation dose-réponse (E4, M4E) et de définir certaines précautions de sécurité (E8, M3). Ces dernières fournissent des conseils sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, indiquant que :

- En général, les femmes enceintes doivent être exclues des essais dont le produit étudié n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse. Lorsqu'elles doivent être incluses, cette décision doit être prise après l'achèvement de toutes les études sur la reproduction et la génotoxicité, complétées par les données de sécurité disponibles sur l'exposition humaine antérieure.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace. M3(M) décrit les exigences variables dans les trois régions de l'ICH en ce qui concerne les études non cliniques de toxicité pour la reproduction à réaliser avant l'inclusion de cette population dans les études de phase 1 à 3. De plus lorsque des contraceptifs hormonaux sont utilisés, il convient de fournir des informations sur l'effet potentiel du contraceptif sur le produit à l'étude.

Par ailleurs, les femmes sont de façon générale adéquatement représentées dans les populations d'essais pivots⁷⁷, reflétant la proportion approximative que l'on pourrait prédire dans la population générale, à partir de la prévalence de la maladie en fonction du sexe. Cependant leur taux de participation est plus faible dans les études précoces (phase 1/1-2) (80) ; (78) ; (81).

A la suite de cette analyse des lignes directrices existantes, l'ICH a considéré qu'il n'était pas nécessaire d'édicter une ligne directrice spécifique au sexe et au genre, ou bien sur les femmes en tant que sous-population à étudier dans les essais cliniques. Cependant l'ICH recommande de prendre en considération les lignes directrices en vigueur au niveau régional depuis la conception, jusqu'à la conduite et l'analyse des essais cliniques, afin de tenir compte des particularités démographiques, notamment celles sur le sexe ou le genre dans une région particulière.

⁷⁷ Essais de phase 3.

2. Directives SAGER – Sex and Gender Equity in Research

Les directives SAGER sont un ensemble de lignes directrices internationales visant à encourager une approche plus systématique de la communication du sexe et du genre dans la recherche à travers le monde.

Ces lignes directrices constituent, je cite : « *une procédure complète pour la communication d'informations sur le sexe et le genre dans la conception de l'étude, les analyses de données, les résultats et l'interprétation des résultats. Elles sont conçues principalement pour guider les auteurs dans la préparation de leurs manuscrits, mais elles sont également utiles pour les éditeurs, pour intégrer l'évaluation du sexe et du genre dans tous les manuscrits en tant que partie intégrante de la recherche. Les directives SAGER doivent permettre de promouvoir le signalement systématique du sexe et du genre dans la recherche en fournissant aux chercheurs et aux auteurs un outil permettant de normaliser la déclaration dans les publications scientifiques, chaque fois que cela est possible, du sexe, et lorsque cela est approprié, du genre. Cependant, ces recommandations préconisent une utilisation prudente des mots "sexe" et "genre" afin d'éviter toute confusion entre ces deux termes. L'utilisation de définitions communes améliorera la capacité à mener des méta-analyses de données publiées et archivées. Le terme "sexe" doit être utilisé comme une classification de l'homme ou de la femme basée sur une distinction biologique, dans la mesure où cela peut être confirmé.* »⁷⁸

(82)

Elles précisent également : « *De plus, les auteurs doivent souligner dans la section méthodes d'un article si le sexe des participants a été défini sur la base d'une déclaration volontaire, ou attribué à la suite d'un examen externe ou interne des caractéristiques corporelles, ou bien par des tests génétiques. Dans les études sur les animaux, le terme sexe doit être utilisé. Dans les expériences de biologie cellulaire, de biologie moléculaire ou biochimique, l'origine et la constitution des chromosomes sexuels des cellules ou des cultures de tissus doivent être indiqués. Si le sexe ou l'origine sont inconnus, il convient d'en indiquer les raisons. Dans d'autres disciplines, comme l'essai de dispositifs médicaux, les auteurs doivent expliquer s'ils*

⁷⁸ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline Sex and Gender in Research (SAGER Guidelines)*.

seront appliqués ou utilisés par tous les sexes et s'ils ont été testés en tenant compte du sexe de l'utilisateur. »⁷⁹ (82)

a) Principes généraux des directives SAGER :

- Les auteurs doivent utiliser les termes "sexe" et "genre" avec précaution afin d'éviter toute confusion entre ces deux termes.
- Lorsque les sujets de la recherche sont constitués d'organismes pouvant être différenciés selon le sexe, la recherche doit être conçue et menée de manière à pouvoir révéler des différences liées au sexe dans les résultats, même si celles-ci n'étaient pas prévues au départ.
- Lorsque les sujets peuvent également être différenciés selon le sexe (en fonction des circonstances sociales et culturelles), la recherche devrait être menée de la même manière à ce niveau de distinction supplémentaire (82).

b) Recommandations par section de l'article

Titre et résumé : Si un seul sexe est inclus dans l'étude, ou si les résultats de l'étude ne doivent être appliqués qu'à un seul sexe ou genre, le titre et le résumé doivent préciser le sexe des animaux ou des cellules, tissus et autres matériels dérivés de ceux-ci, ainsi que le sexe et le genre des participants humains.

Introduction : Les auteurs doivent indiquer, le cas échéant, si des différences de sexe et/ou de genre sont à prévoir.

Méthodes : Les auteurs doivent indiquer comment le sexe et le genre ont été pris en compte dans la conception de l'étude, s'ils ont assuré une représentation adéquate des hommes et des femmes, et justifier les raisons de toute exclusion d'hommes ou de femmes.

Résultats : Le cas échéant, les données doivent être systématiquement présentées par sexe et par genre. Les analyses fondées sur le sexe et le genre doivent être rapportées indépendamment des résultats positifs ou négatifs. Dans les essais cliniques, les données sur les retraits et les abandons doivent également être présentées ventilées par sexe.

⁷⁹ Cette citation est extraite et traduite de la *guideline Sex and Gender in Research (SAGER Guidelines)*.

Discussion : Les implications potentielles du sexe et du genre sur les résultats et les analyses de l'étude doivent être discutées. Si une analyse du sexe et du genre n'a pas été réalisée, il convient d'en donner la raison. Les auteurs doivent également discuter des implications de l'absence d'une telle analyse sur l'interprétation des résultats.

La mise en application de ces recommandations permettrait d'éviter de générer des informations biaisées, notamment androcentrées. En effet, sans l'application de ces recommandations, et donc sans la précision des sexes impliqués dans une recherche biomédicale, alors si le seul sexe impliqué est masculin, cela ne sera pas précisé. Ce manque d'information pourrait par conséquent mener à la création de modèles lacunaires (82).

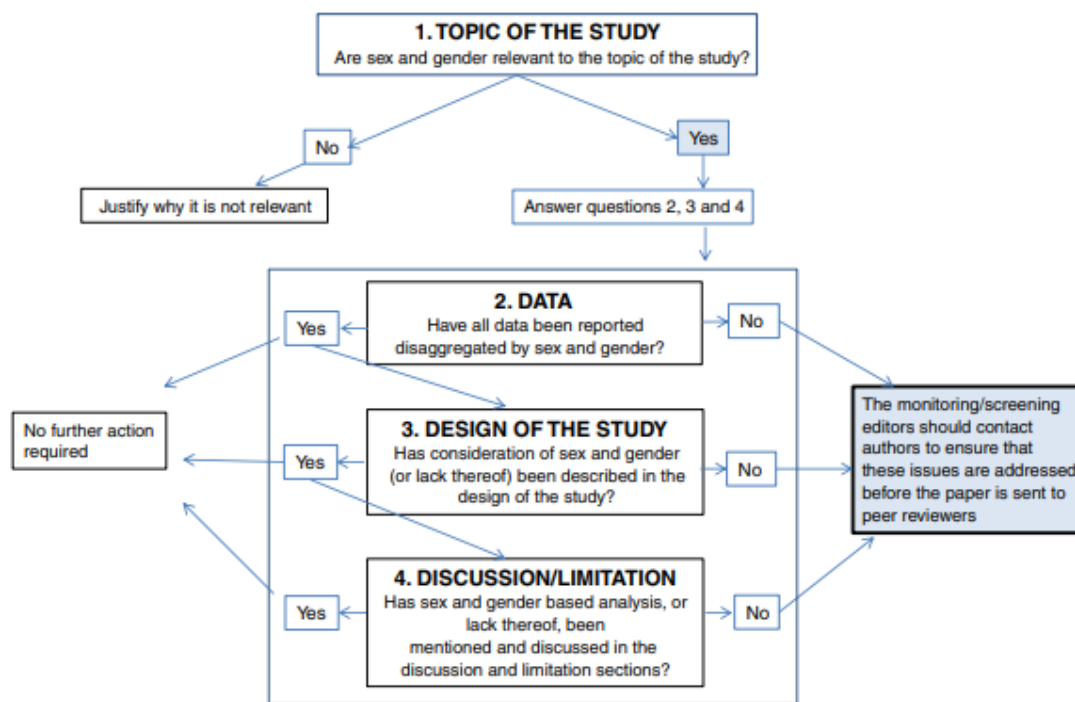


Figure 16 : Arbre décisionnel concernant la mise en application des directives SAGER

D. Réglementation et recommandations concernant le sexe et le genre dans la recherche biomédicale au niveau de l'Union Européenne

1. Réglementation et recommandations édictées par l'EMA

Au sein de l'Union Européenne, c'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui est chargé de l'évaluation scientifique (efficacité et sécurité), ainsi que de l'approbation

concernant la mise sur le marché des médicaments. Pour pouvoir autoriser la mise sur le marché d'un produit de santé, l'*European Medicine Agency* (EMA) se base sur la législation européenne (83).

a) Nouveau Règlement européen n°536/2014

Entré en vigueur le 31 janvier 2022, le *nouveau règlement européen n°536/2014* concernant les qui a remplacé la *directive 2001/20/CE* (84) définit les conditions juridiques selon lesquelles doivent se dérouler les essais cliniques en Europe. Ce règlement⁸⁰ inclus de nombreuses dispositions visant à améliorer la prise en compte du sexe et du genre lors des essais cliniques (85).

Premièrement, le nouveau règlement permet une amélioration considérable quant à la transparence des données des essais cliniques. Cela permet de générer une base de preuves sur laquelle un médicament a été approuvé en fonction des différents sous-groupes de population, comme les femmes et les personnes âgées. Une autre base de données permettra l'enregistrement des essais cliniques réalisés au sein de l'Union Européenne, incluant un résumé des résultats, qui devra être publié au maximum un an après la fin de l'essai. Enfin, si le produit de santé est mis sur le marché, alors un rapport d'étude clinique devra être mis à la disposition du grand public dans les 30 jours suivants l'approbation (85).

La seconde avancée permise par ce nouveau règlement concerne la démographie des sujets étudiés lors des essais cliniques. En effet, il y est énuméré des groupes de populations spécifiques devant être inclus dans les essais, comme l'indication la citation suivante : « *Sauf justification contraire dans le protocole, les sujets participant à un essai clinique doivent représenter les groupes de population, par exemple les groupes de sexe et d'âge, qui sont susceptibles d'utiliser le médicament étudié dans l'essai clinique* » et « *la non-inclusion doit être justifiée.* »⁸¹ (85).

⁸⁰ Un règlement est une ordonnance, prescription qui détermine ce que l'on doit faire. C'est une force juridiquement contraignante qui doit être suivie et respectée dans chaque État-Membre de l'UE, qui surpasse les lois nationales.

⁸¹ Cette citation est extraite du nouveau règlement européen n°536/2014.

Troisièmement, le nouveau règlement comporte de nouvelles dispositions juridiques quant à la participation des femmes enceintes et allaitantes dans les essais cliniques, en définissant un certain nombre de conditions dans le chapitre V, à l'article 33.

Enfin, l'annexe IV du nouveau règlement fait référence à la présentation des différences de sexe et d'âges des sujets dans les résultats des essais clinique (85).

b) *European Institute of Women's Health (EIWH)*

L'EIWH est une organisation non-gouvernementale (ONG) fondée en 1996 dont l'objectif est de promouvoir l'équité entre les sexes dans la recherche, la santé publique et les politiques sociales sur le territoire européen. Cet institut a notamment travaillé en collaboration avec l'OMS ou la Commission européennes afin d'asseoir le sexe et le genre en tant que priorités en matière de santé et de recherche (86).

En 2015, l'EIWH a établi une feuille de route⁸² concernant la prise en compte du sexe et du genre dans la recherche biomédicale en santé publique en Europe. Pour cela l'institut s'est appuyé sur les activités existantes dans d'autres réglementations du monde afin de développer un réseau européen interdisciplinaire et inclusif sur le genre et la santé.

Les recommandations finales étaient les suivantes :

- Les comités d'éthique⁸³ doivent élaborer des lignes directrices concernant l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, en suivant l'exemple de la *guideline* publiée par l'Université de médecine de Vienne.
- Les autorités réglementaires et autres organismes doivent proposer un projet visant à développer une méthodologie solide pour l'analyse des sous-groupes, qui permettrait d'éliminer les obstacles existants au recrutement des femmes dans les essais cliniques.
- Les rapports de pharmacovigilances doivent être menés et rédigés de façon plus rigoureuse, en fonction du sexe pour les produits existants sur le marché.

⁸² Liste des étapes à suivre pour mener à bien un projet, une action.

⁸³ Instance collégiale spécifiquement chargée de conduire une réflexion autonome et de fournir des avis ou recommandations.

- Les autorités compétentes doivent combler le manque de connaissances via le développement d'un cadre réglementaire adapté, pour une utilisation sûre des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, notamment par le biais de la collecte de données post-marketing (86).

2. Directive concernant l'inclusion des femmes dans la recherche clinique publiée par l'Université de Vienne

L'université de médecine de Vienne, sous la direction du comité d'éthique a rédigé une directive sur l'inclusion des femmes dans la recherche clinique. La population concernée par cette directive comprend les femmes en âge de procréer et les femmes post-ménopausées. La politique du comité d'éthique autrichien est d'inclure les deux sexes dans tous les projets de recherche biomédicale et comportementale impliquant des sujets humains en nombre scientifiquement approprié. Les femmes en âge de procréer ne doivent donc pas être systématiquement exclues de la participation à la recherche clinique. En revanche, il est recommandé que des mesures appropriées doivent être prises pour exclure tout dommage potentiel au fœtus (87).

Cette *guideline* précise que, si un sexe est exclu, la raison doit être clairement indiquée dans le protocole de l'étude. Un sexe peut être exclu pour l'une des raisons suivantes :

- L'inclusion est inappropriée au regard de leur santé
- La question de recherche n'est pertinente que pour un seul sexe
- Les données antérieures suggèrent fortement qu'il n'y a pas de différence entre les sexes
- Des données existent pour le sexe exclu
- La sélection des sujets est limitée par l'objectif de la recherche.
- Autres raisons scientifiques

Dans certains cas, il peut être approprié de mener des études sur un seul sexe. Chez les femmes, par exemple, pour évaluer les effets des phases du cycle menstruel sur la réponse à un médicament.

Il est également rappelé que le coût n'est pas une raison acceptable d'exclusion des femmes des essais cliniques.

Dans le cas des femmes enceintes, l'université de Vienne indique que : « *la décision de recruter des femmes enceintes ou allaitantes dans un projet de recherche spécifique doit être individualisée et fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des avantages, en tenant compte de la nature et de la gravité de la maladie, de la disponibilité et des résultats des données précliniques sur les animaux, de la disponibilité et des risques associés à une thérapie alternative, du stade de la grossesse et du risque pour le fœtus ou le nourrisson.* »⁸⁴ (87).

Il est important de s'assurer que les femmes sont recrutées dans les essais cliniques à tous les stades du développement des médicaments, afin de définir les risques et les avantages associés à la pharmacothérapie dans ce segment de la population. Étant donné que les changements physiologiques et les niveaux hormonaux sont fréquents le long de la vie d'une femme, ils peuvent affecter l'efficacité et la sécurité d'un médicament. C'est pourquoi l'influence de ces paramètres doit être étudiée au cours du développement du médicament. L'intention de cette directive est d'encourager l'inclusion des femmes, en particulier celles en âge de procréer, dans les premières étapes du développement d'un médicament, afin de s'assurer que les différences potentielles liées au sexe sont identifiées, et prises en considération pour que de la production de données scientifiques soit appropriées (87).

Les médicaments doivent être étudiés avant leur approbation chez des sujets représentant l'éventail complet des patients susceptibles de recevoir le produit une fois qu'il sera commercialisé. Bien que dans la plupart des cas, les médicaments se comportent de manière qualitativement similaire dans les sous-ensembles démographiques (sexe, âge, race) et autres (maladies concomitantes, médicaments concomitants) de la population, il existe de nombreuses différences quantitatives, notamment concernant la relation dose-réponse, la taille maximale de l'effet ou le risque d'un événement indésirable. L'utilisation optimale des médicaments nécessite l'identification de ces facteurs afin de pouvoir procéder aux ajustements appropriés de la dose, du traitement concomitant et de la surveillance (87).

Le comité d'éthique s'est engagé dans une politique de recrutement de femmes dans les premières étapes du développement d'un médicament, mais il est également préoccupé par l'exposition potentielle du fœtus et par les dommages qu'il pourrait subir. D'après le comité : « *il n'est pas nécessaire d'exclure les femmes des premiers essais car, conformément aux*

⁸⁴ Cette citation est extraite et traduite des *guidelines* de l'Université de médecine de Vienne « *Guideline regarding the inclusion of women in clinical research* ».

bonnes pratiques médicales, les femmes participant aux essais cliniques prendront les précautions appropriées pour éviter de tomber enceinte, et d'exposer le fœtus à un agent potentiellement dangereux au cours d'une étude. Il est également prévu que les femmes reçoivent des conseils adéquats sur l'importance de ces précautions avant de participer à l'essai. Les détails seront abordés dans le formulaire d'information et de consentement éclairé du patient. »⁸⁵ (87).

Cette directive s'adresse principalement aux nouvelles substances actives (y compris les produits biologiques et les produits radiopharmaceutiques⁸⁶), ainsi qu'aux nouvelles utilisations, aux nouvelles formulations ou aux combinaisons de médicaments approuvés qui sont susceptibles d'être utilisés par les femmes. La date de publication de la directive n'est pas précisée, mais de part le type de produits de santé qu'elle concerne, on peut supposer que celle-ci date de la dernière décennie (87).

a) Traitements concomitants

La directive de l'université de Vienne précise que : *« bien qu'il puisse être raisonnable d'exclure certains patients à un stade précoce en raison de caractéristiques qui pourraient rendre l'évaluation du traitement plus difficile (par exemple, les patients sous traitement concomitant), une telle exclusion doit généralement être abandonnée dès que possible dans le développement ultérieur afin de pouvoir détecter les interactions entre deux médicaments, ou bien entre le médicament à l'essai et une maladie. Ainsi, par exemple, les femmes utilisant des contraceptifs oraux ou une thérapie de remplacement des œstrogènes sont le plus souvent exclues des essais à ce stade, or il serait plus pertinent de les inclure et d'examiner les différences de réponse entre elles, et les patientes ne suivant pas un tel traitement. »⁸⁷ (87).*

b) Exposition fœtale

Conformément aux bonnes pratiques médicales, les protocoles cliniques doivent prévoir des mesures visant à réduire au minimum la possibilité d'exposition du fœtus au médicament

⁸⁵ Cette citation est extraite et traduite des *guidelines* de l'Université de médecine de Vienne « *Guideline regarding the inclusion of women in clinical research* ».

⁸⁶ Composé chimique marqué par un produit radioactif et servant à l'analyse radiographique d'organes.

⁸⁷ Cette citation est extraite et traduite des *guidelines* de l'Université de médecine de Vienne « *Guideline regarding the inclusion of women in clinical research* ».

expérimental. Ces mesures comprennent généralement l'utilisation d'une méthode de contraception fiable pendant toute la durée de l'exposition au médicament (qui peut dépasser la durée de l'étude) et la réalisation d'un test de grossesse avant le début du traitement, et à intervalles mensuels pendant le traitement, selon la durée de l'étude (87).

Les femmes doivent aussi recevoir des conseils adéquats sur l'importance d'utiliser une méthode de contraception fiable, et être informées de l'état actuel des études sur la reproduction chez l'animal, et de toute autre information sur le potentiel tératogène du médicament. Ceci est essentiel lorsqu'il existe une possibilité que le nouveau produit pharmaceutique diminue l'efficacité d'un agent contraceptif hormonal. Dans ce cas, il faut conseiller aux patientes d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire, non hormonale, pendant toute la durée de l'exposition au médicament (87).

Toutes les informations disponibles concernant le potentiel risque de toxicité fœtale, doivent être consignés dans le document de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur. Si aucune information pertinente n'est disponible, le consentement éclairé doit mentionner explicitement le risque pour le fœtus. En général, les études de toxicité pour la reproduction sont terminées avant que les femmes en âge de procréer ne soient recrutées dans des études de phase 2 et 3 à grande échelle (87).

Dans la *guideline*, il est mentionné que « *lorsque des anomalies des organes reproducteurs ou de leur fonction ont été observées chez des animaux de laboratoire, la décision d'inclure des patients en âge de procréer dans une étude clinique doit être fondée sur une évaluation minutieuse des risques et des avantages, en tenant compte de la nature des anomalies, de la dose nécessaire pour les induire, de la cohérence des résultats chez différentes espèces, de la gravité de la maladie traitée, de l'importance potentielle du médicament, de la disponibilité d'un traitement alternatif et de la durée du traitement. Lorsque des patients en âge de procréer sont inclus dans des études de médicaments présentant une toxicité pour la reproduction chez les animaux, les études cliniques devraient inclure des conseils appropriés sur l'utilisation de méthodes de contraception fiables, pour les deux sexes, une surveillance et/ou des études de laboratoire permettant de détecter ces effets.* »⁸⁸ (87).

⁸⁸ Cette citation est extraite et traduite des *guidelines* de l'Université de médecine de Vienne « *Guideline regarding the inclusion of women in clinical research* ».

Il est également préconisé un suivi à long terme sera pour évaluer les effets de ces médicaments chez l'homme. Les patients doivent être informés des résultats obtenus chez les animaux et de la nécessité d'un suivi à long terme avant de participer à l'étude (87).

3. Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG)

En 2020, le CTFG, groupe opérationnel créé par les chefs des agences nationales européennes du médicament, et composé des responsables des unités essais cliniques de médicaments des différentes autorités compétentes nationales, a mis à jour les recommandations relatives à la contraception et aux tests de grossesse dans les essais cliniques. En effet, en février 2020, le *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, a publié des travaux demandant l'adaptation et la complétion de la période de contraception chez les patients traités par un médicament soupçonné de génotoxicité. Ces travaux étaient alors applicables à tous les médicaments expérimentaux⁸⁹, exception faites des médicaments de thérapie innovante⁹⁰ (MTI) (88).

Les recommandations sont les suivantes en fonction des différents cas :

a) Pour les médicaments expérimentaux ayant déjà une AMM

Les données inscrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doivent être analysées, et leur pertinence au niveau des essais cliniques justifiée par le demandeur d'AMM en s'appuyant sur les nouvelles recommandations. Si les données ne sont pas en accord avec les nouvelles recommandations du *Safety working Party (SWP)* du 27 février 2020⁹¹, alors des modifications d'AMM devront être déposées le plus rapidement possible (89).

Si le RCP ne présente aucune recommandation en matière de contraception, alors le médicament sera soumis aux mêmes principes que les produits sans AMM.

⁸⁹ Médicament faisant l'objet d'études visant à évaluer son efficacité et son innocuité, mais qui n'est pas encore approuvé pour traiter une maladie. Accessible uniquement aux personnes participantes à l'essai.

⁹⁰ Médicaments à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante.

⁹¹ En 2020, le SWP, groupe de travail de l'EMA sur les questions autour de la recherche biomédicale, a édicté de Nouvelles recommandations concernant la durée de la contraception à la suite de l'arrêt d'un traitement par un médicament avec un potentiel génotoxique.

b) Pour les médicaments expérimentaux sans AMM

Dans ce cas, le plus souvent les données recueillies concernant la femme enceinte, l'exposition gonadique ou *in utero*, ainsi que les informations relatives aux études non cliniques de toxicité pour la reproduction, sont partielles voire inexistantes.

Il existe alors des études non cliniques servant à évaluer le risque de l'exposition au médicament durant la période qui précède la conception de l'enfant, ainsi que le long des premiers stades de gestation.

Il s'agit :

- Des tests de génotoxicité ⁹²;
- Des études de toxicités à doses répétées ;
- Des études relatives au développement embryofœtal ;
- Des études de fertilité ;
- Des études de développement embryofœtal précoce.

Ces études servent d'indicateurs de prédiction pour un éventuel risque chez le futur enfant. Selon les résultats obtenus, les méthodes de contraception durant les essais cliniques seront alors adaptées.

Dans le cadre des SWP du 27 février 2020, les recommandations s'intéressent à la génotoxicité d'un médicament sur les cellules germinales. En effet, une mutation sur les cellules germinales en méiose, peut s'avérer irréversible (89).

c) Implications pour les hommes inclus dans les essais cliniques

Les hommes participants à un essai clinique sur un médicament potentiellement génotoxique, sont soumis à un certain nombre de recommandations telles que :

- Utiliser un préservatif tout le long du traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique au médicament, ce qui correspond à 5 demi-vies après la dernière dose, à laquelle on ajoute trois mois. Ces trois mois équivalent à la durée de vie des

⁹² La génotoxicité est définie comme la toxicité exercée par une substance sur le matériel génétique (ADN), et donc susceptible de provoquer une altération ou une mutation sur le génome.

spermatozoïdes étant de 60 à 75 jours, à laquelle vient s'ajouter le temps de transport vers l'épidyme⁹³.

Les durées de contraception recommandées chez les hommes après l'arrêt du traitement en fonction du type de médicament sont les suivantes :

- Produit tératogène et non génotoxique : 5 x t1/2
- Produit tératogène et génotoxique (aneugène⁹⁴) : 5 x t1/2 + 90 jours (3 mois)
- Produit tératogène et génotoxique (non aneugène) : 5 x t1/2 + 90 jours (3 mois) (89).

d) Implications pour les femmes incluses dans les essais cliniques

Les femmes qui participent à un essai clinique sur un médicament potentiellement génotoxique doivent :

- Utiliser une contraception tout le long du traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique au médicament, ce qui correspond à 5 demi-vies après la dernière dose à laquelle est ajoutée 6 mois. Ces 6 mois équivalent à la durée de la folliculogénèse.
- Pour un produit aneugène, on ne rajoute qu'un mois après la fin de l'exposition systémique

Les durées de contraception recommandées chez les femmes après l'arrêt du traitement en fonction du type de médicament sont les suivantes :

- Produit tératogène et non génotoxique : 5 x t1/2
- Produit tératogène et génotoxique (aneugène) : 5 x t1/2 + 30 jours (1 mois)
- Produit tératogène et génotoxique (non aneugène) : 5 x t1/2 + 180 jours (6 mois) (89).

E. Réglementation et recommandations concernant le sexe et le genre dans la recherche biomédicale en France

La réglementation des essais cliniques en France, se base très largement sur les requis et les guidelines édictées au niveau de l'Union Européenne. En effet, l'*Autorité de Santé Nationale du Médicament (ANSM)* n'a formulé aucune directive, texte de lois ou recommandations dans

⁹³ Canal allongé d'avant en arrière sur le bord supérieur du testicule par lequel passe le sperme.

⁹⁴ Provoquant l'apparition d'un nombre de chromosomes anormal.

le domaine des essais cliniques, qui soient spécifique à la prise en compte du sexe et du genre au sein de la recherche biomédicale.

En conclusion, au niveau international, les réglementations et recommandations en matière de recherche biomédicale axée sur le sexe et le genre, sont très développées aux Etats-Unis et au Canada. A l'inverse, l'Union Européenne ne propose pas de guideline qui soit centrée sur les déterminants sexo-genré. La réglementation européenne prévalant sur les réglementations nationales des pays membres de l'Union européenne, il pourrait être envisagé d'étoffer les obligations, ou plus simplement les recommandations de l'EMA concernant la tenue des essais cliniques dans les états membres, à l'image de celles édictée par l'université de Vienne, en se basant sur une collaboration des comités d'éthiques nationaux (90).

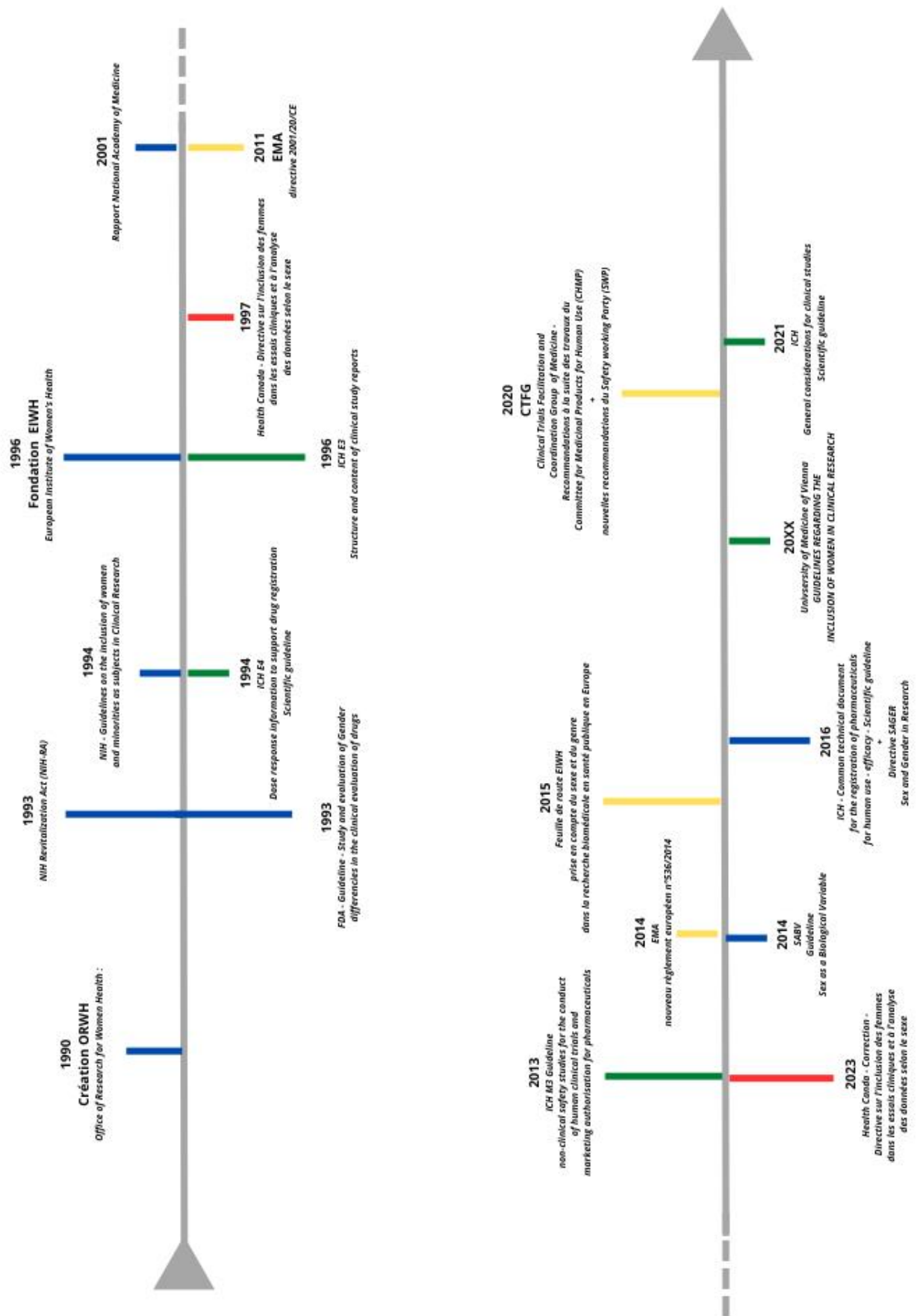


Figure 17: Frise chronologique de l'évolution de la réglementation autour du sexe et du genre dans les essais cliniques au niveau international

DISCUSSION : PROPOSITION DE GUIDELINE EUROPEENE SUR LA CONSIDERATION DU SEXE ET DU GENRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET PLUS PARTICULIEREMENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Afin de combler l'absence de recommandation au niveau européen, je propose pour conclure cette thèse une ligne directrice rédigée sur le modèle de celles édictées par l'EMA. Cette ligne directrice aborde le sujet de la prise en compte du sexe et du genre en tant que déterminant de santé dans la recherche biomédicale et plus particulièrement les essais cliniques.

Pour la rédaction de celle-ci je me suis basée sur les recommandations émises au niveau international, mais plus particulièrement celles existantes aux Etats-Unis, au Canada, ainsi que la directive de l'Université de Vienne. J'ai d'abord effectué un travail de regroupement de toutes les recommandations existantes sur le sujet du sexe et du genre dans la recherche biomédicale, puis j'ai réalisé une comparaison avec les recommandations émises par l'EMA à ce sujet.

La proposition de ligne directrice, se trouve en annexe de ce manuscrit, afin de pouvoir être présentée selon le modèle des *guidelines* publiées sur le site de l'EMA.

CONCLUSION

Pour conclure, le travail d'observations des réalités de santé par le prisme de sexe et de genre, ainsi que l'analyse de la construction du savoir médical par ce même prisme, met en lumière que les divergences entre les hommes et les femmes, que ce soit au niveau biologique ou en raison des rôles sociaux de genre. Celles-ci peuvent influencer les résultats des études cliniques et précliniques. Ce constat permet d'entrevoir le potentiel considérable de la prise en compte du sexe et du genre dans la recherche préclinique et clinique, pour améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements médicaux. En reconnaissant l'importance des spécificités liées au sexe et au genre, les chercheurs pourraient mieux appréhender les différences biologiques et les réactions aux traitements, tout en ouvrant la voie à des stratégies de prise en charge plus personnalisées et adaptées à chaque individu. Toutefois, cette transformation exige un engagement continu envers des pratiques de recherche plus inclusives et sensibles au genre.

La ligne directrice rédigée à l'intention de l'EMA, et basée sur les recommandations existantes dans d'autres pays, tels que les Etats-Unis ou bien le Canada, permettrait d'ouvrir la voie à une recherche biomédicale plus équitable et plus pertinente. Elle invite à repenser nos approches actuelles, sources potentielles de biais et donc, *in fine*, d'inégalités de santé, tenant compte à la fois des aspects biologiques et sociaux de l'état de santé des personnes. Elle vise donc en ce sens, à instaurer un nouveau paradigme dans qui intégrerait de manière systématique les dimensions du sexe et du genre au sein de la recherche.

ANNEXES

Annexe I : Proposition : Guideline sur la prise en compte du sexe et du genre en tant que déterminant de santé dans la recherche biomédicale et plus particulièrement les essais cliniques

BIBLIOGRAPHIE

1. CPHA. Canadian Public Health Association (CPHA). Les déterminants sociaux de la santé.
2. aqua portail. aqua portail. Caractère lié au sexe : définition. es.
3. Haut Conseil pour l'Egalité (HCE). Prendre en compte le sexe et le genre pour mieux soigner : un enjeu de santé publique. Rapport n°2020-11-04 Santé 45 voté le 04 11 2020 [Internet]. 2020.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Sexe, genre et santé - Rapport d'analyse prospective 2020 [Internet]. 2020.
5. Maryse Siksou. Le modèle biopsychosocial et la critique du réductionnisme biomédical. 2008;
6. Instituts de recherche en santé du Canada. Instituts de recherche en santé du Canada. 2023. Qu'est-ce que le genre? Qu'est-ce que le sexe?
7. Anne Atlan. Sexe & genre De la biologie à la sociologie - Chapitre 1. La dichotomie entre mâle et femelle des biologistes, d'où vient elle, qu'implique-t-elle, et comment peut-elle s'articuler avec la pluralité des types sexuels et le concept de genre ? [Internet].
8. Le Larousse. Le Larousse. Définition - genre.
9. ca fait genre. ca fait genre. Genre?
10. Laure Bereni. Genre : état des lieux Entretien avec Laure Bereni [Internet]. 2011.
11. Carole Clair, Jacques Cornuz, Pierre-Alexandre Bart, Joëlle Schwarz. Médecine et genre : quels enjeux pour la pratique ? Revue Medicale Suisse [Internet]. 2018; genre-quels-enjeux-pour-la-pratique
12. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacomedicale.org. 2015. DÉVELOPPEMENT ET SUIVI DES MÉDICAMENTS ESSAIS PRÉ-CLINIQUES DES FUTURS MÉDICAMENTS LES POINTS ESSENTIELS.
13. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacomedicale.org. 2015. DÉVELOPPEMENT ET SUIVI DES MÉDICAMENTS ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME LES POINTS ESSENTIELS.
14. INSERM. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2017. Épigénétique Un génome, plein de possibilité !
15. INSERM. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale. Genre et santé Prendre en compte les différences, pour mieux combattre les inégalités.
16. InCa. Institut National du Cancer (INCA). Cancer du sein chez l'homme.
17. Claire Mounier Vevier. Dossier : Coeur de Femmes [Internet]. 2020.
18. L'Assurance Maladie - ameli.fr. L'Assurance Maladie - ameli.fr. Ménopause : définition, symptômes et diagnostic.
19. L'Assurance Maladie - ameli.fr. L'Assurance Maladie - ameli.fr. Reconnaître un infarctus (ou crise cardiaque) et agir au plus vite.
20. La langue française. La langue française. Tableau clinique - définition.

21. John G Canto 1,, Terry Long. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. JAMA Internal Medicine [Internet]. 2007;
22. Holli A. DeVon,, Donna K. Garrett. Recognizing and Responding to Symptoms of Acute Coronary Syndromes and Stroke in Women. 2011;
23. Lori Mosca, Susan Lee Simpson. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. American Heart Association - AHA Journal [Internet]. 2005;
24. Vera Regitz-Zagrosek. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. 2006;
25. Gendered Innovations Stanford. Gendered Innovations Stanford. Heart Disease in Diverse Populations: Analyzing Sex and Gender.
26. L'Assurance Maladie - ameli.fr. L'Assurance Maladie - ameli.fr. Comprendre l'ostéoporose.
27. Emmanuel Biver, Brigitte Uebelhart. Ostéoporose chez l'homme. Revue Medicale Suisse [Internet]. 2013;
28. Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose - Note de synthèse Juillet 2006 [Internet]. 2006.
29. Julia F. Charles. Ostéoporose. LE MANUEL MSD [Internet]. 2022;
30. Cap retraite. Cap retraite. Ostéoporose: symptômes, définition et traitement.
31. Ooreka. Ooreka. Ostéodensitométrie.
32. Gendered Innovations Stanford. Gendered Innovations Stanford. Osteoporosis Research in Men: Rethinking Standards and Reference Models.
33. Massimo De Martinis, Lia Ginaldi. Gender Differences in Osteoporosis: A Single-Center Observational Study. The World Journal of Men's Health [Internet]. 2020;
34. Peter Pietschmann, Katharina Kersch-Schindl. Osteoporosis: Gender-specific aspects. Wiener Medizinische Wochenschrift [Internet]. 2004;
35. Peggy M. Cawthon PhD, MPH. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research [Internet]. 2017;
36. Janina M. Patsch,, Peter Pietschmann. Gender aspects of osteoporosis and bone strength. Wiener Medizinische Wochenschrift [Internet]. 2011;
37. Autisme Info-Service. Autisme Info-Service. La prévalence du Trouble du Spectre autistique (TSA).
38. INSERM. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale. Autisme Un trouble du neurodéveloppement affectant les relations interpersonnelles.
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. 2018.
40. Bernadette Rogé. Différences cliniques liées au sexe dans l'autisme. 2020;
41. Simon Baron-Cohen. L'autisme : une forme extrême du cerveau masculin ?

42. La langue française. La langue française. Preuve indirecte - Définition.
43. L'Assurance Maladie - ameli.fr. L'Assurance Maladie - ameli.fr. Comprendre la dépression.
44. doctonat. doctonat. Dépression : causes et traitements naturels.
45. L'Assurance Maladie - ameli.fr. L'Assurance Maladie - ameli.fr. Dépression : symptômes, diagnostic et évolution.
46. Marco Piccinelli, Greg Wilkinson. Gender differences in depression. 2018;
47. Odile Fillod. Femmes – hommes : quelles différences naturelles ? Le Club de Médiapart [Internet]. 2017;
48. Geert Labots, Jacobus Burggraaf. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? 2018;
49. Dictionnaire Médical. Dictionnaire Médical. Clinique - définition.
50. Muriel SALLE. CONVERSATION AVEC MURIEL SALLE – « FÉMINISMES ET SANTÉ » [Internet]. 2020.
51. Muriel SALLE, Ctaherine VIDAL. Femmes et santé, encore une affaire d'hommes ? Belin. 2017.
52. Muriel SALLE. Une approche historique des inégalités de genre dans la santé [Internet]. 2021.
53. Annick JAULIN. Thomas Laqueur et Aristote [Internet]. 2001.
54. Universalis. Universalis. Théorie des Humeurs - Hyppocrate.
55. ELYSEE. LA DÉCLARATION DES DROITS DE L'HOMME ET DU CITOYEN [Internet]. 1789.
56. Olympe de Gouges,. Déclaration des droits de la femme et de la citoyenne [Internet]. 1791.
57. Napoléon. Code Napoléon, édition originlae et seule officielle [Internet].
58. M. Roussel. ouvrage Système physique et moral de la femme [Internet]. 1775.
59. ALLO DOCTEURS. ALLO DOCTEURS. <https://www.allodocteurs.fr/depuis-quand-lendometriose-est-elle-consideree-comme-une-maladie-32685.html>.
60. Ilana Löwy. Le féminisme a-t-il changé la recherche biomédicale ? - Le Women Health Movement et les transformations de la médecine aux États-Unis [Internet]. 2005.
61. Le Larousse. Le Larousse. Définition naturalisme.
62. Devreux Anne-Marie. Devreux Anne-Marie (dir.), 2016, Les sciences et le genre. Déjouer l'androcentrisme. CAIRN [Internet]. 2017;
63. Lorraine Greaves ,, Stacey A Ritz. Sex, Gender and Health: Mapping the Landscape of Research and Policy. 2022;
64. planet vie. La mise en place de l'appareil génital chez l'être humain. 2002;
65. National Institutes of Health (NIH). NIH Policy on Sex as a Biological Variable [Internet]. 2020.
66. National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung and Blood Institute. 2020. NHLBI Policy for the Inclusion of Women, Minorities, and Participants Across the Lifespan in Clinical Research.

67. National Institutes of Health (NIH). Grants and Funding - NIH. Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research.
68. Matthew E. Arnegard,, Janine Austin Clayton. Sex as a Biological Variable: A 5-Year Progress Report and Call to Action. JWH [Internet]. 2020;
69. National Institutes of Health (NIH). Grants and Funding - NIH. Inclusion of Women and Minorities as Participants in Research Involving Human Subjects.
70. National Institutes of Health (NIH). Office of Research on Women's Health (OWRH). Methods & Techniques for Integrating Sex into Research.
71. National Institutes of Health (NIH). Office of Research on Women's Health (OWRH). NIH Inclusion Outreach Toolkit: How to Engage, Recruit, and Retain Women in Clinical Research.
72. NIH. Reviewer Guidance to evaluate sex as a biological variable (SABV) [Internet].
73. Mary C Blehar, Janine A Clayton. « Enrolling Pregnant Women : Issues in Clinical Research ». 2013;
74. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act [Internet]. 2020.
75. Food and Drug Administration. Guidance for Industry [Internet]. 1997.
76. Health Canada. Document d'orientation : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe [Internet]. 2013.
77. ICH. Internaional Concil of Harmonisation (ICH). Internaional Concil of Harmonisation (ICH).
78. EMA. European Medicines Agency. 2021. ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD - Scientific guideline.
79. EMA. European Medicines Agency. 1996. ICH E3 Structure and content of clinical study reports - Scientific guideline.
80. EMA. European Medicines Agency. 1994. ICH E4 Dose response information to support drug registration - Scientific guideline.
81. EMA. European Medicines Agency. 2022. ICH E8 General considerations for clinical studies - Scientific guideline.
82. Springer. Sex and Gender in Research (SAGER Guidelines) [Internet]. 2016.
83. EMA. European Medicines Agency [Internet].
84. Parlement européen, Conseil de l'Europe. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. Directive 2001/20/CE avr 4, 2001.
85. ARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE [Internet]. 2014.
86. Hildrun Sundseth. EUGenMed Roadmap for Including Sex & Gender in Biomedical & Public Health Research [Internet].

87. Ethic Committee - Medical University of Vienna. GUIDELINES REGARDING THE INCLUSION OF WOMEN IN CLINICAL RESEARCH [Internet]. No date.
88. Heads of Medicines Agencies. Clinical Trials Facilitation Groups Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications [Internet]. 2016. Report No.: CTFG//VHP/2016/Rev6 June2016.
89. European Medicines Agency (EMA). SWP/NcWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug [Internet]. 2023.
90. Autorité Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Réglementation européenne et française relative aux médicaments et produits biologiques [Internet]. 2021.



1 29 septembre 2023
2 EMA/CHMP/SWP/XXXXX/2023
3 Committee for Medicinal Products for Human Use

4 Proposition : **Guideline sur la prise en compte du sexe et du genre en**
5 **tant que déterminant de santé dans la recherche biomédicale et plus**
6 **particulièrement les essais cliniques**

7 Draft

Proposition de date de validation par le Safety Working Party	6 octobre 2023
Proposition de date d'acceptation par le CHMP de publication pour consultation	29 décembre 2023
Proposition de date de début de la consultation publique	8 janvier 2024
Proposition de date de fin de la consultation publique	30 avril 2024

8
9 Cette guideline vient en complément du 'Nouveau règlement européen n°536/2014'

10

Les commentaires doivent être fournis à l'aide de ce [modèle](#). Le formulaire de commentaires complété doit être envoyé à guidelines@ema.europa.eu

11

Mots-clés	<i>Recherche biomédicale, essais clinique, sexe, genre, femmes enceintes et allaitantes, appareil reproducteurs, femmes en âge de procréer, homme en âge de procréer</i>
------------------	--

12

13

14 **Guideline sur la considération du sexe et du genre en tant que**
15 **déterminant de santé dans la recherche biomédicale et plus**
16 **particulièrement les essais cliniques**

17 **Table des matières**

18	Sommaire exécutif.....	3
19	1. Introduction (contexte).....	3
20	2. Scope.....	3
21	3. Bases légales.....	3
22	4. Déroulement de la recherche biomédicale et plus particulièrement des essais	
23	cliniques.....	3
24	4.1. Règles générales applicables.....	4
25	4.2. Règles applicables aux essais précliniques.....	5
26	4.3. Règles applicables aux essais cliniques de phase I et II.....	6
27	4.4. Règles applicables aux essais cliniques de phase III.....	7
28	4.5. Règles applicables aux femmes enceintes ou allaitantes.....	9
29	4.6. Règles applicables aux femmes en âge de procréer.....	11
30	4.7. Règles applicables aux femmes ménopausées ou non, à risque de grossesse	12
31	4.8. Règles applicables aux hommes en âges de procréer.....	12
32	4.9. Règles applicables dans le cas d'impact potentiel du produit de santé sur l'appareil	
33	reproducteur.....	12
34	4.10. Règles applicables dans le cadre du suivi de pharmacovigilance.....	13
35	4.11. Règles applicables dans le cas de la prise d'un ou plusieurs traitements concomitants.....	14
36	4.12. Règles applicables à la rédaction de publications scientifiques.....	14
37	Définitions.....	14

38 **Sommaire exécutif**

39 L'objectif de cette ligne directrice est de proposer des recommandations concernant la
40 conduite des essais cliniques, précliniques, et plus largement de la recherche biomédicale en
41 prenant en compte de façon pertinente le sexe et le genre.

42 Ce travail repose sur une collaboration et une mise en commun des travaux réalisés par
43 différents comités d'éthiques de plusieurs états membres, à la suite de la demande de
44 *l'European Institute of Women Health (EIWP)*.

45 **1. Introduction (contexte)**

46 Les divergences entre les hommes et les femmes, en parties imputables à des spécificités dues
47 au sexe biologique, en parties imputables aux rôles sociaux de genre, peuvent impacter le
48 rapport bénéfices/risques des médicaments. Dans la plupart des cas, les populations recrutées
49 dans les essais cliniques avoisinent la parité. Cependant, elles ne sont pas toujours
50 représentatives de la population à traiter, diminuant potentiellement la pertinence des
51 résultats d'efficacité et de sécurité.

52 Par ailleurs, la prise en compte du sexe dans les conceptions et les analyses d'études animales,
53 permettrait une compréhension davantage étoffée des différences potentielles fondées sur le
54 sexe dans la fonction biologique de base, les processus pathologiques et la réponse aux
55 traitements.

56 **2. Scope**

57 Ce document fournis aux promoteurs des conseils pour la recherche biomédicale, notamment
58 pour le déroulement des essais cliniques, qui permettraient la prise en compte pertinente du
59 sexe et du genre.

60 **3. Bases légales**

61 Cette guideline doit être lu en parallèle du : [RÈGLEMENT \(UE\) No 536/2014 DU PARLEMENT](#)
62 [EUROPÉEN ET DU CONSEIL](#)

63 **4. Déroulement de la recherche biomédicale et plus particulièrement des essais cliniques**

64 **4.1. Règles générales applicables**

65 Concernant la conduite générale de la recherche biomédicale et des essais cliniques :

66 Il est nécessaire de préciser en avant-propos que le sexe est une variable essentielle à prendre
67 en compte dans la conception des études ainsi que dans l'évaluation de leurs résultats, tout
68 comme dans les analyses et les rapports des études sur les animaux vertébrés pour la
69 recherche pré-clinique, et sur les humains dans la recherche clinique.

70 La recherche biomédicale préclinique peut être améliorée en termes de rigueur, ainsi qu'au
71 niveau de l'application des résultats :

- 72 • Par une analyse adaptée des données, notamment par le prisme des déterminants de
73 sexe et de genre.
- 74 • Par un rapport transparent des données par sexe.

75 Il est également important de mentionner que le recrutement d'hommes et de femmes dans
76 les essais cliniques peut avoir un impact sur l'application des résultats, et aussi permettre de
77 mettre en lumière des facteurs affectant l'évolution de la maladie tout comme le résultat du
78 traitement.

79 Le statut menstruel de la femme est également à prendre en considération puisqu'identifié
80 comme un facteur possiblement pertinent.

81 Il est nécessaire de respecter un des principes fondamental des essais cliniques :

- 82 • Les patients participants aux essais doivent être raisonnablement représentatifs de la
83 population destinée à recevoir le traitement ultérieurement.

84 Par ailleurs :

- 85 • Il est recommandé que les patients inclus dans les essais cliniques soient caractérisés
86 afin de pouvoir identifier les éventuelles différences d'efficacité et de sécurité, ceci
87 est donc valable également pour les différences sexuées.
- 88 • Il est recommandé que les caractéristiques démographiques des patients de toutes les
89 études d'efficacité soient fournies au sein du résumé de l'étude clinique, ceci est donc
90 valable pour les caractéristiques de sexe et de genre. Il est également préconisé que
91 celles-ci fournissent une justification de la sélection de ces sujets.
- 92 • Il est recommandé que Les événements indésirables, l'étendue de l'exposition, les
93 mesures de laboratoire liées à la sécurité et les signes vitaux, etc. incluent des données
94 démographiques telles le sexe des patients.

95 • Il est recommandé d'examiner les données de sécurité, y compris les événements les
96 plus fréquents, afin d'établir des relations avec des facteurs démographiques tels que
97 le sexe. Cette analyse pourrait permettre l'identification les groupes de patients
98 présentant un risque élevé de déclarer des effets indésirables à la prise du médicament
99 testé cliniquement.

100 Si un seul des deux sexes est recruté lors d'une étude, alors une justification solide provenant
101 de la littérature scientifique, des données préliminaires ou d'autres considérations
102 pertinentes doivent être présentées.

103 En conclusion, pour la conduite générale de la recherche biomédicale et des essais cliniques,
104 il est recommandé de considérer, dans le cas de la recherche fondamentale, et d'inclure, dans
105 le cadre des études précliniques et cliniques, systématiquement les deux sexes, en nombre
106 approprié et pertinent, même lors des stades les plus précoces. Cette recommandation a pour
107 objectif la détection dans la réponse au médicament des différences cliniquement
108 significatives liées au sexe.

109 Il est également préconisé en parallèle, de considérer lors la recherche fondamentale l'impact
110 du genre sur le comportement du patient vis-à-vis de l'expression de la pathologie, de
111 l'expression de ses symptômes, ou encore de la réceptivité du soignant vis-à-vis de ces
112 variables. L'analyse des données récoltées pourrait permettre de mettre en lumière des
113 facteurs affectant la prise en charge de la pathologie.

114 **4.2. Règles applicables aux études précliniques**

115 Il est important de se pencher sur les données liées au sexe récoltées lors des études
116 précliniques. L'intégration du facteur sexué permet de constituer une base de connaissance
117 sur l'existence d'influences potentielles du sexe sur les résultats de la recherche. En effet, les
118 données récoltées permettront de formuler une hypothèse clinique pertinente, et donc de
119 modeler les objectifs, la conception et le déroulement des essais cliniques, de façon plus
120 rigoureuse.

121 Il est par conséquent recommandé d'inclure les deux sexes de l'espèce animale incluse dans
122 les essais précliniques, de recueillir les données récoltées, et de les analyser, notamment par
123 le prisme de l'existence de différences sexuées.

124 Aucune recommandation n'est préconisée concernant la tenue des études précliniques
125 concernant la considération du genre.

126 **4.3. Règles applicables aux essais cliniques de phase I et II**

127 Il est recommandé d'encourager la participation des personnes de sexe féminin dans les essais
128 précoces de phase 1 et 2.

129 Il est recommandé de répondre aux 3 questions pharmacocinétiques suivantes lorsque cela
130 est possible dans le cadre des études de phase 1 & 2 :

- 131 - Les effets des étapes du cycle menstruel
- 132 - Les effets d'une hormonothérapie exogène, y compris les contraceptifs oraux
- 133 - Les effets du médicament ou du produit biologique sur la pharmacocinétique des
134 contraceptifs oraux.

135 En revanche, ces recommandations ne s'appliquent pas aux femmes si leur inclusion, en tant
136 que patientes dans le projet, est soit :

- 137 - Inappropriée pour la santé des patientes ;
- 138 - Inappropriée par rapport à l'objectif de la recherche ;
- 139 - Les données antérieures suggèrent fortement qu'il n'y a pas de différence entre les
140 sexes ;
- 141 - Des données existent pour le sexe exclu (sexe féminin) ;
- 142 - La sélection des sujets est limitée par l'objectif de la recherche ;
- 143 - Autres raisons scientifiques.

144 Par ailleurs, lors du passage aux essais sur l'homme, il est possible d'analyser également les
145 effets potentiels engendrés par le déterminant social du genre. Cette recommandation a pour
146 objectif la détection dans le comportement du patient, vis-à-vis de la prise du médicament
147 notamment, et d'en analyser l'impact clinique afin d'en déterminer la pertinence.

148 **4.4. Règles applicables aux essais cliniques de phase III**

149 Si le sexe et le genre sont des variables prises en compte lors de réalisation des essais cliniques
150 de phase 3, il est supposé que ces déterminants puissent produire des résultats différents,
151 potentiellement cliniquement pertinents en fonction de ces dites variables. Pour déterminer

152 la considération de ces variables en phase 3, il est conseillé aux investigateurs d'examiner les
153 preuves qui ont été obtenues en amont, afin d'étayer l'hypothèse et de justifier l'analyse des
154 essais par le prisme sexo-genré.

155 Ces preuves peuvent inclure, sans s'y limiter, des données provenant d'études antérieures sur
156 des animaux, d'observations cliniques, d'études métaboliques, d'études génétiques, d'études
157 pharmacologiques et d'études d'observation, d'histoire naturelle, d'épidémiologie et autres
158 études pertinentes.

159 Il est recommandé aux investigateurs de fournir une description de la stratégie sur laquelle
160 repose l'analyse sexo-genrée, dans le plan d'inclusion.

161 La phase 3 des études cliniques pourra se dérouler de plusieurs manières en fonctions des
162 preuves apportées par les études antérieures.

163 • Si les études antérieures soutiennent l'existence de différences significatives

164 Si les données d'études antérieures confirment l'existence de différences significatives
165 d'importance clinique ou de santé publique dans l'effet du médicament en fonction du
166 sexe/genre, la conception de cet essai devrait en tenir compte.

167 Par exemple, si l'on pense que les hommes et les femmes répondent différemment à un
168 médicament, l'essai clinique de phase 3 devrait être conçu pour répondre à deux questions
169 primaires distinctes, l'une pour les hommes et l'autre pour les femmes. La taille de
170 l'échantillon devrait adaptée être pour chacune des deux questions.

171 Il est par ailleurs recommandé d'inclure les résultats des analyses de sexe/genre dans toutes
172 les soumissions de publications. Si ces analyses ne révèlent aucune différence, il est alors
173 conseillé de rédiger une brève déclaration à cet effet, indiquant les groupes et/ou les sous-
174 groupes analysés.

175 • Si les études antérieures ne révèlent pas de différences significatives

176 Si les données d'études antérieures ne révèlent aucune différence significative d'importance
177 clinique ou de santé publique dans l'effet du médicament en fonction des comparaisons
178 effectuées entre le sexe/genre, alors ces résultats ne seront pas requis comme critères de

179 sélection des sujets, il est alors conseillé de rédiger une brève déclaration à cet effet, indiquant
180 les groupes et/ou sous-groupes analysés.

- 181 • Si les études antérieures ne vont ni dans le sens de la présence, ni de l'absence de
182 différences significatives

183 Lorsque les données des études antérieures ne vont ni dans le sens de la présence, ni de
184 l'absence de différences significatives d'importance clinique ou de santé publique dans l'effet
185 du médicament en fonction de comparaisons effectuées entre le sexe/genre, alors l'essai
186 clinique de phase 3 devra inclure un nombre suffisant et approprié de participants de
187 sexe/genre différents, afin qu'une analyse valide des effets de du médicament sur ces sous-
188 populations puisse être effectuée.

189 Dans ces trois situations, le coût n'est pas une raison acceptable pour exclure les femmes des
190 essais cliniques.

191 Par ailleurs, afin d'identifier toute différence potentielle liée au sexe dans la relation dose-
192 réponse et/ou la sécurité, il est recommandé d'inclure à la fois des hommes et des femmes
193 dans les essais cliniques. Cela permettrait de répondre le mieux aux questions d'ordre
194 cliniques, et de déterminer les différences pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques
195 potentielles en fonction du sexe.

- 196 • Si les données des premières études suggèrent l'existence d'une différence potentielle
197 cliniquement significative liée au sexe, il est recommandé aux promoteurs d'ériger ce
198 résultat en tant que test d'hypothèse dans les essais ultérieurs.
- 199 • Il est également recommandé aux promoteurs dans ce cas d'envisager la stratification
200 des études cliniques par sexes. Les études en aval doivent être conçues pour préciser
201 si les différences entre les sexes sont significatives et cliniquement pertinentes. Pour
202 les études de confirmation de phase 3 en particulier, l'analyse des sous-groupes peut
203 être pré-spécifiée dans le protocole d'étude.

204 Lorsque des réponses thérapeutiques différentes sont observées entre les deux sexes, il est
205 recommandé de notifier l'importance de la différence de réponse thérapeutique, mais
206 également de notifier la raison de celle-ci. Il peut s'agir notamment de la taille, du poids, des
207 sécrétions hormonales, de la voie d'administration.

208

209 **4.5. Règles applicables aux femmes enceintes ou allaitantes**

210 L'inclusion des femmes enceintes dans la recherche clinique est fortement recommandée,
211 dans la mesure où leur inclusion est scientifiquement valide et éthiquement permise.

212 Cependant il est recommandé d'assurer la protection du fœtus grâce à des protocoles qui
213 prévoient une surveillance de la grossesse. L'inclusion des femmes enceintes doit être
214 envisagée après l'achèvement de toutes les études sur la reproduction et la génotoxicité,
215 complétées par les données de sécurité disponibles sur l'exposition humaine antérieure.

216 Les données concernant les femmes enceintes et allaitantes étant lacunaires, il est conseillé
217 d'inclure celles-ci dans les essais cliniques de pré-commercialisation, lorsque le produit de
218 santé est considéré comme sûr pour ces sujets-là.

219 Il est également recommandé que la décision d'inclusion soit individualisée et fondée sur une
220 analyse approfondie des bénéfices et des risques pour les patientes incluses, en considérant :

- 221 - La gravité de la pathologie ;
- 222 - Les données recueillies précédemment dans les études précliniques ;
- 223 - Les données recueillies dans les études cliniques ;
- 224 - La disponibilité d'un traitement alternatif ;
- 225 - La connaissance des risques associés ;
- 226 - Le stade de grossesse puisque le risque est augmenté lors du stade fœtal.

227 Il est recommandé d'envisager l'inclusion des femmes enceintes dans certains cas seulement :

- 228 - Lorsque le produit est spécifiquement indiqué pour les femmes enceintes ou
229 allaitantes ;
- 230 - Lorsque le produit est censé répondre à un besoin de santé non couvert ou
231 insuffisamment satisfait dans cette population ;
- 232 - Lorsque les traitements à l'étude sont supposés améliorer la condition des femmes
233 enceinte ou du fœtus ;
- 234 - Pour un nouveau médicament ou une nouvelle indication s'il existe une utilisation
235 prévue ou potentielle de ce produit chez les femmes enceintes.

236 Par ailleurs, il est recommandé de mener des études pharmacocinétiques dans la sous-
237 population des femmes enceintes incluses, dans le cas où la grossesse est susceptible de

238 modifier celle-ci de façon significative. Cela peut être le cas pour les médicaments à excrétion
239 rénale, ou encore pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

240 Lorsque le produit est suspecté de présenter un risque pour le fœtus, alors il est déconseillé
241 de réaliser ces études.

242 Il est également nécessaire, si des femmes enceintes sont incluses dans des essais cliniques,
243 de surveiller étroitement la grossesse, quel que soit la date de fin de l'essai et donc le temps
244 d'exposition de la mère et de l'enfant à naître. Il est aussi demandé de surveiller sur le plus
245 long terme la croissance et la santé de l'enfant à condition que cela soit réalisable.

246 Concernant les femmes allaitantes, il est recommandé de mesurer les effets du médicament
247 à l'essai sur la composition du lait maternel. Si à l'issue de ces mesure, le médicament ou ses
248 métabolites sont retrouvés dans le lait maternel, il est alors recommandé d'effectuer des
249 études afin d'ajuster la dose lors de l'allaitement. Il est également conseillé de déterminer les
250 effets potentiels du médicament ou de ses métabolites sur le bébé.

251 L'inclusion des femmes allaitantes doit être envisagée dans certains cas seulement :

- 252 - Lorsqu'une nouvelle indication pour un produit thérapeutique existant et sur le
253 marché est étudiée, et qu'il existe des preuves quant à l'innocuité du produit lorsqu'il
254 est utilisé pendant l'allaitement ;
- 255 - Lorsqu'un médicament peut être pris pendant l'allaitement mais que le recueil
256 d'information sur la dose maximale à prendre doit être estimé afin d'éviter des effets
257 indésirables graves chez la femme allaitante ou le bébé ;
- 258 - Lorsque ce se sont des médicaments couramment utilisés par les femmes allaitantes
259 ou en âge de procréer tels que les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les anti-
260 infectieux, les antidiabétiques, ou encore les analgésiques...
- 261 - Lorsque le risque pour le nourrisson ou la mère n'est pas plus élevé que celui des
262 procédures établies utilisées couramment pendant l'allaitement, est comparable à
263 celui des produits étudiés, et le but de la recherche est le développement de
264 connaissances biomédicales qui ne peuvent être obtenues par d'autres moyens.

265 Des études post-commercialisations devront être réalisées pour suivre les femmes enceintes
266 ou allaitantes ayant participé aux études, afin soit de surveiller notamment l'issue d'une
267 grossesse à court et à long terme.

268 Il est important de souligner qu'un certain nombre de recommandations ont déjà été édictées
269 par l'EMA sur la durée de la contraception à la suite de la participation à un essai testant un
270 produit génotoxique : [Recommandations sur la durée de contraception suite à la prise d'un](#)
271 [médicament génotoxique - EMA](#)

272 **4.6. Règles applicables aux femmes en âge de procréer**

273 Les femmes en âge de procréer incluses dans les essais sont sujettes à un certain nombre de
274 recommandations : Les patientes incluses doivent prendre un contraceptif et signer un
275 consentement éclairé qui doit comprendre des informations suffisantes sur les risques
276 potentiels pour le fœtus, afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée.

277 Il est recommandé qu'elles soient pleinement informées de l'état actuel des études sur la
278 reproduction chez l'animal et de toute autre information sur le potentiel tératogène du
279 médicament.

280 Dans le cas où il existe une possibilité que le médicament diminue l'efficacité d'un agent
281 contraceptif hormonal, il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception
282 supplémentaire, non hormonale, pendant toute la durée de l'exposition au médicament, telle
283 qu'un préservatif par exemple.

284 Les femmes doivent être conseillées sur l'utilisation fiable d'un moyen de contraception ou
285 l'abstinence de rapports sexuels pendant leur participation à l'essai clinique. Lorsque des
286 contraceptifs hormonaux sont utilisés, il convient de fournir des informations sur l'effet
287 potentiel du contraceptif sur le médicament à l'étude.

288 L'utilisation de la méthode hautement contraceptive devrait prendre effet avant le début de
289 l'essai, et pourrait dépasser la durée de celui-ci, afin de couvrir le temps d'élimination du
290 médicament.

291 Il est recommandé que les participantes à l'essai effectuent un test de grossesse avant de
292 démarrer l'essai, puis à une fréquence mensuelle pendant le déroulement de l'essai en
293 fonction de sa durée.

294 Par ailleurs, si lors des études précliniques, des effets ont été observés sur les organes
295 reproducteurs ou de leur fonction, il est recommandé d'appuyer la décision d'inclure des
296 patientes en âge de procréer dans une étude clinique sur une évaluation approfondie des

297 risques et des bénéfiques, en tenant compte de la nature des anomalies, de la dose nécessaire
298 pour les induire, de la cohérence des résultats chez différentes espèces, de la gravité de la
299 maladie traitée, de l'importance potentielle du médicament, de la disponibilité d'un
300 traitement alternatif et de la durée du traitement.

301 Dans le cas où des patientes en âge de procréer sont incluses dans des études de médicaments
302 présentant une toxicité pour la reproduction chez les animaux, il est recommandé que les
303 études cliniques incluent des conseils appropriés sur l'utilisation de méthodes de
304 contraception fiables, une surveillance et/ou des études de laboratoire permettant de
305 détecter ces effets. Il sera conseillé d'effectuer un suivi à long terme pour mesurer les effets
306 de ces médicaments sur l'homme.

307 Il est important de souligner qu'un certain nombre de recommandations ont déjà été édictées
308 par l'EMA sur la durée de la contraception à la suite de la participation à un essai testant un
309 produit génotoxique : [Recommandations sur la durée de contraception suite à la prise d'un](#)
310 [médicament génotoxique - EMA](#)

311 **4.7. Règles applicables aux femmes ménopausées ou non à risque de grossesse**

312 Dans le cas où les femmes ne sont pas à risque de grossesse l'évaluation du développement
313 embryonnaire et fœtal peut attendre jusqu'à la phase 3.

314 Il est recommandé de mesurer l'impact de la chute d'œstrogène sur la réponse aux
315 traitements, afin de déterminer la pertinence d'étudier celle-ci comme une variable
316 déterminante ou non.

317 **4.8. Règles applicables aux hommes en âges de procréer**

318 Il est conseillé aux personnes de sexe masculin d'utiliser un moyen de contraception dans le
319 cas où il existe des preuves ou bien des suspicions concernant un effet sur les spermatozoïdes,
320 notamment tératogène, du médicament à l'étude.

321 Il est important de souligner qu'un certain nombre de recommandations ont déjà été édictées
322 par l'EMA sur la durée de la contraception à la suite de la participation à un essai testant un
323 produit génotoxique : [Recommandations sur la durée de contraception suite à la prise d'un](#)
324 [médicament génotoxique - EMA](#)

325 **4.9. Règles applicables dans le cas d'impact potentiel du produit de santé sur l'appareil**
326 **reproducteur**

327 Il est recommandé, dans le cas où des anomalies des organes reproducteurs ou de leur
328 fonction ont été observées, que l'inclusion des sujets repose sur une évaluation approfondie
329 des bénéfices et des risques que prends potentiellement l'individu participant à l'étude. Cette
330 évaluation devrait notamment informer sur les anomalies potentiellement induites, la dose à
331 laquelle celles-ci apparaissent, la cohérence des résultats et la transposabilité inter-espèces,
332 ou encore la réversibilité des effets...

333 **4.10. Règles applicables dans le cadre du suivi de pharmacovigilance**

334 Il est recommandé que les questions liées au sexe et au genre soient abordées dans les plans
335 de pharmacovigilance. Cela permettrait de fournir des informations les plus complètes
336 possible sur les différences entre les sexes et donc la prise en charge différentielle de chacun,
337 si nécessaire, lors de la prise de tel ou tel médicament.

338 Ceci peut inclure :

- 339 - Les informations relatives aux différences entre les hommes et les femmes dans leur
340 réaction au médicament, tant d'un point de vue biologique que social ;
- 341 - Les informations relatives à la toxicologie de la reproduction et du développement ;
- 342 - Les informations relatives à l'utilisation du médicament par des populations spéciales,
343 telles que les femmes enceintes ou allaitante.

344 **4.11. Règles applicables dans le cas de la prise d'un ou plusieurs traitements concomitants**

345 Il est recommandé d'inclure le plus tôt possible dans les études les sujets suivants des
346 thérapies concomitantes afin d'en étudier les possibles interactions médicamenteuses. En
347 effet, ces sujets ne peuvent la plupart du temps, à moins de données scientifiques solides, pas
348 être intégrés dans les phases cliniques les plus précoces, car cela pourrait rendre l'évaluation
349 de l'effet thérapeutique plus complexe.

350 Il est notamment préconisé d'inclure les femmes utilisant des contraceptifs oraux ou un
351 traitement hormonal substitutif des œstrogènes. Il convient plutôt de les inclure et d'examiner
352 les différences de réponse entre elles et les patientes ne suivant pas un tel traitement.

353 **4.12. Règles applicables à la rédaction de publications scientifiques**

354 Il est conseillé d'appliquer les recommandations édictées dans les lignes directrices
355 internationales SAGER : [Sex and Gender Equity in Research](#)

356 **Définitions**

357 **SEXE** : Ce terme se rapporte aux sciences biologiques. Il est déterminé par un ensemble
358 d'attributs biologiques retrouvés chez les humains et les animaux. On l'associe principalement
359 à des caractéristiques physiques et physiologiques : par exemple les chromosomes,
360 l'expression génique, les niveaux d'hormones et la fonction hormonale, ainsi que l'anatomie
361 de l'appareil génital. On décrit généralement le sexe en termes binaires, « femelles » ou «
362 mâle ». En biologie, la distinction sexuée se fait uniquement sur la base de la taille des
363 gamètes, petits chez les mâles, et grands chez les femelles. Cependant, il existe des variations
364 touchant les attributs définissant le sexe ainsi que l'expression de ces attributs. Lorsqu'il est
365 utilisé seul, le terme de « sexe » englobe le sexe chromosomique, le sexe gonadique, le sexe
366 anatomique et le sexe physiologique.

367 **GENRE**: Ce terme se rapporte aux sciences sociales, et à l'identité sexuée (masculine ou
368 féminine) dans ses dimensions sociales et psychologiques. Il est déterminé par les rôles, les
369 comportements, les expressions et les identités construits socialement pour les filles, les
370 femmes, les garçons, les hommes et les personnes de diverses identités de genre. Il influence
371 la perception qu'ont les gens d'eux-mêmes et d'autrui au sein de nos sociétés, leur façon d'agir
372 et d'interagir, ainsi que la répartition du pouvoir et des ressources dans la société.

RESUME en français

L'observation des réalités de santé par le biais du sexe et du genre révèle des différences biologiques et sociales entre hommes et femmes influant sur leurs parcours de soins. La négligence de ces déterminants de santé dans la recherche biomédicale, favorisée par une médecine clinique ancrée dans une histoire des sociétés occidentales androcentrées, creuse des inégalités de santé entre les sexes. Reconnaître ces spécificités offrirait une compréhension des disparités entre les sexes. Les autorités santé américaines ou canadiennes ont déjà intégré dans la recherche biomédicale, notamment lors des essais cliniques, l'approche par sexe/genre à tous les stades de développement des médicaments. L'EMA n'ayant pas édictée de telles recommandations, une proposition de ligne directrice dans ce sens est jointe à ce manuscrit.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Réglementaire

MOTS-CLES : sexe ; genre ; homme ; femme ; différences biologiques ; différences sociales ; déterminants de santé ; parcours de soin ; androcentré ; recherche biomédicale ; essais cliniques ; recommandation ; ligne directrice ; autorités de santé ; Etats-Unis ; Canada ; EMA.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier,
Faculté de Sciences pharmaceutique,
35, Chemin des Maraichers
31400 Toulouse France

Directeur de thèse : Professeure Muriel SALLE