



**Guide pratique pour la
prise en compte de
l'articulation entre sexe et
genre dans la recherche
médicale et la santé**

CARDIO-VASCULAIRE

**Comité d'éthique
de l'Inserm**

Groupe "Genre et Recherche en Santé"

**Juin
2016**

Guide pratique pour la prise en compte de l'articulation entre sexe et genre dans la recherche médicale et la santé

CARDIO-VASCULAIRE

En 2014, le comité d'éthique de l'Inserm a mis en place un groupe "Genre et recherche en santé" (<http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/les-groupes-de-reflexion-thematique-du-comite-d-ethique>). La dimension du genre est souvent négligée dans les travaux de recherche biomédicale menés en France, contrairement aux pays anglo-américains et européens (<https://genderedinnovations.stanford.edu/>). Un des objectifs du groupe est de mener une réflexion éthique sur la contribution des facteurs sociaux et culturels aux différences et aux inégalités entre les sexes dans la santé et les pratiques de recherche médicale.

Il est important d'inciter les chercheurs à considérer les différences entre hommes et femmes, non pas comme une simple dichotomie entre mâle et femelle, mais comme le produit d'une intrication entre sexe et genre (Fausto-Sterling 2000, 2012 ; Springer 2012 ; Krieger 2003). Cette approche est à même d'améliorer les pratiques de recherche et en conséquence d'enrichir les connaissances sur les origines des différences entre les femmes et les hommes dans la santé.

Recommandations pour les recherches sur les maladies cardio-vasculaires

L'articulation entre sexe, genre dans les maladies cardio-vasculaires

En 2008, l'Organisation mondiale de la santé a publié son rapport dans lequel l'on apprenait que les maladies cardiovasculaires étaient la première cause de mortalité des femmes en Europe. Une femme sur trois mourrait d'une maladie cardio-vasculaire, tandis qu'une femme sur 26 mourrait d'un cancer du sein (World Health Organization 2008). Cinq ans plus tard, la situation n'a guère évolué ; les maladies cardiovasculaires sont toujours la première cause de mortalité des femmes dans le monde, le cancer du sein la dixième cause de mortalité (World Health Organization 2013). Les femmes souffrant de diabète ont plus de risques de développer une maladie coronarienne ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Elles présentent un pronostic moins encourageant après un infarctus que les hommes et un risque plus élevé d'en décéder (Regitz-Zagrosek 2011 ; Taylor 2011).

Les femmes développent des maladies cardio-vasculaires en moyenne dix ans plus tard dans leurs vies que les hommes. La raison couramment invoquée tiendrait à la ménopause susceptible de favoriser l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie, l'obésité et autres troubles métaboliques. Cette hypothèse conforte une vision stéréotypée des différences femmes / hommes qui est souvent présente chez les médecins et les chercheurs. Or, les recherches à l'appui de l'hypothèse hormonale ont été remises en question (Wilson 1985). Le rôle protecteur des hormones féminines vis-à-vis des maladies cardio-vasculaire avant la ménopause ne fait pas consensus (Hulley 1988; Khan 2009; Springer 2012).

De nombreuses études ont montré que les représentations sociales liées au genre féminin ou masculin jouent sur l'attitude des patients et du corps médical. Ainsi, l'infarctus de myocarde est sous diagnostiqué chez les femmes. Une patiente qui se plaint d'oppression dans la poitrine se verra prescrire des anxiolytiques alors qu'un homme sera orienté vers un cardiologue (Springer 2012 ; Klinge 2012 ; Krieger 2003).

Du fait que les maladies cardio-vasculaires sont perçues comme touchant principalement les hommes, les femmes sont sous-représentées dans les protocoles de recherches qu'il s'agisse des essais cliniques, des études d'intervention ou des recherches biomédicales (Kim 2010 ; Gupta 2007 ; EMEA 2005, 2006).

Ces données invitent à considérer les différences entre femmes et hommes dans les maladies cardio-vasculaires, non pas comme le résultat de seules différences biologiques, mais comme le produit d'une intrication entre le sexe et genre. Une telle démarche conduit à formuler de nouvelles questions, analyser autrement les symptômes, améliorer les diagnostics, et aussi envisager de nouvelles stratégies de prévention et de traitement pour l'ensemble des maladies cardio-vasculaires.

Ces considérations ont été intégrées dans les organismes de recherche de divers pays, notamment aux Etats-Unis par le *National Institute for Health (NIH)*, avec pour résultat une augmentation de la représentation des femmes dans les essais cliniques et l'enrichissement des connaissances sur l'influence du sexe et du genre dans les maladies cardio-vasculaires. Une autre conséquence a été le lancement de nouvelles campagnes de santé publique ciblant différemment les femmes et les hommes, pour une information plus efficace sur les facteurs de risque et les comportements préventifs à adopter.

A l'instar des programmes engagés aux Etats-Unis et en Europe du nord notamment, nous formulons les recommandations suivantes :

Recommandation 1 : Inclure autant de femmes que d'hommes dans les essais cliniques et les protocoles de recherche.

Les enquêtes menées au niveau international et en France montrent que sur l'ensemble des protocoles de recherche, seulement 33,5% des participants sont des femmes (<http://genderinnovations.stanford.edu/methods-sex-and-gender-analysis.html>). Cette sous-représentation est particulièrement visible dans le domaine des recherches sur les facteurs de risques d'hypercholestérolémie, d'ischémie et de crises cardiaques.

Recommandation 2 : Considérer l'expression différentielle des symptômes chez les femmes et hommes pour un meilleur diagnostic.

Une étude internationale sur 26 755 patients souffrant de maladies cardio-vasculaires (dont seulement 29% de femmes) a montré que le symptôme le plus courant chez les hommes (94%) et les femmes (92%) concerne les douleurs au niveau de la poitrine (Dey 2009). Cependant, on observe des différences significatives entre les sexes pour d'autres symptômes dits "atypiques" (Chen 2005). Les femmes se plaignent plus fréquemment de grande fatigue, de nausée et de douleurs à la mâchoire. Ces types de symptômes qui s'avèrent fortement corrélés aux maladies cardio-vasculaires sont rarement pris en compte par les praticiens (Zbierajewski-Eischeid 2009).

Recommandation 3 : Adapter les outils diagnostic aux spécificités des cardiopathies chez les femmes et les hommes

On a longtemps considéré que les femmes présentaient des cardiopathies coronariennes au même titre que les hommes. Or, des recherches récentes menées aux Etats-Unis ont révélé une prévalence de cardiopathies ischémiques chez les femmes (Shaw 2009). L'angiographie est l'outil habituellement utilisé pour l'examen de patients souffrant de douleurs dans la poitrine, avec le plus souvent un diagnostic de coronaropathie chez les hommes. Chez les femmes l'angiographie n'est pas ou peu efficace. Beaucoup de patientes souffrant de douleurs dans la poitrine ont des angiographies « normales » et donc ne sont pas prises en charge. Nombre d'entre elles feront un infarctus ou un AVC peu de temps après (Robinson 2008).

En conséquence, il est important d'avoir recours à d'autres outils et techniques de diagnostic pour les femmes, par exemple : la mesure de la réactivité coronaire (Von Mering 2004 ; Pepine 2010), l'échographie intra-vasculaire (Khuddus 2010), l'IRM cardiaque et la spectroscopie cardiaque (Ishimori 2011), la scintigraphie myocardique, la tomographie par émission de positrons (PET) (Johnson 2011), l'écho-cardiographie de stress (Kaul 2011).

Recommandation 4 : Questionner les hypothèses sur le rôle des les estrogènes dans les maladies cardiovasculaires

La baisse du taux des estrogènes a longtemps été considérée comme un facteur explicatif des maladies cardio-vasculaires chez les femmes. Ainsi un traitement hormonal substitutif a souvent été préconisé chez les patientes (Khan 2009). Or, des études à grande échelle ont montré le contraire, à savoir une corrélation entre le traitement hormonal substitutif et une augmentation du nombre d'infarctus chez les femmes (Wilson 1985, Hulley 1998). Dans l'état actuel des recherches, le rôle spécifique des hormones sur les maladies cardio-vasculaires chez les femmes avant et après la ménopause ne fait pas consensus.

Recommandation 5 : Prendre en compte le genre pour mieux prévenir et réduire les risques de développer une maladie cardio-vasculaire

Les facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires sont les mêmes pour les hommes et les femmes : âge, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, obésité, sédentarité, régimes alimentaires forts en graisses etc. Cependant, la prévalence et l'impact de ces facteurs sont différents selon le sexe (Mosca 2012).

Par exemple, le tabagisme est historiquement plus courant chez les hommes que chez les femmes (WHO 2010). Mais dans certains pays comme la Suède ou l'Islande, les femmes fument désormais plus que les hommes (Shafey 2009). Les femmes fument de moins en moins aux Etats-Unis, en Europe de l'Ouest et dans d'autres pays industrialisés. Ce n'est pas le cas en Europe centrale, du Sud ou de l'Est ni dans de nombreux pays émergents (Shafey 2009). Une étude récente menée sur 3 587 personnes dans cinq pays européens a montré que le tabagisme augmente les risques d'athérosclérose aussi bien chez les femmes et les hommes. Cependant, les effets néfastes sont deux fois plus nombreux chez les femmes que chez les hommes (Tremoli 2010).

Il ressort de ces recherches sur le tabagisme que les rôles sociaux de genre propre à l'environnement social, culturel, économique et géographique influencent très significativement les comportements des hommes et des femmes qui fument ou décident de fumer. Les programmes pour combattre le tabagisme doivent intégrer à la fois les facteurs de sexe et genre.

Conclusion générale

Depuis plus de vingt ans, en Amérique du nord, la prise en compte de l'articulation entre sexe et genre dans les recherches sur les maladies cardio-vasculaires a conduit à des progrès significatifs des connaissances pour le diagnostic et le traitement. Des campagnes de prévention intégrant le sexe et le genre ont permis de mieux cibler les populations concernées pour les inciter à adopter des comportements préventifs.

Depuis 2005 en Europe, l' *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/>) a lancé l'initiative « Women at Heart » qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge des maladies cardio-vasculaires chez les femmes, aussi bien auprès des médecins que du grand public. L'*European Medicines Agency* a fait des recommandations pour inclure plus de femmes dans les essais cliniques et recueillir des données sexuées pour évaluer l'efficacité des traitements chez les femmes et les hommes (European Medicines Agency 2006).

La France participe à ce mouvement avec le lancement de la campagne de la Fondation de la recherche cardio-vasculaire, « Au cœur des femmes » (<http://www.fondation-recherche-cardio-vasculaire.org/coeur-de-femmes/la-recherche-pour-le-coeur-des-femmes/lancement-programmes-de-recherche-coeur-de-femmes/>).

Ces premières initiatives en France sont encourageantes, mais il reste encore beaucoup à faire. Les chercheurs de l'Inserm ont un rôle prépondérant à jouer dans ce domaine. Intégrer les facteurs sexe et genre dans les protocoles de recherche en maladies cardio-vasculaires ne peut qu'enrichir les connaissances de ces pathologies, au bénéfice de la santé des femmes et des hommes.

Jennifer Merchant et Catherine Vidal

Co-responsables du groupe "Genre et Recherche en Santé" du Comité d'éthique de l'Inserm

Bibliographie

Chen, W., Woods, S., & Puntillo, K. (2005). « Gender Differences in Symptoms Associated with Acute Myocardial Infarction: A Review of the Research. Heart and Lung ». *The Journal of Acute and Critical Care*, 34 (4), 240-247.

Dey, S., Flather, M., Devlin, G., Brieger, D., Gurfinkel, E., Steg, P., Fitzgerald, G., Jackson, E., & Eagle, K. (2009). « Sex-Related Differences in the Presentation, Treatment, and Outcomes among Patients with Acute Coronary Syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events ». *Heart*, 95 (1), 20-26.

European Medicines Agency (EMA). (2005). *Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials*. London: EMA.

European Medicines Agency (EMA). (2006). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection Paper on Gender Differences in Cardiovascular Diseases*. London: EMA.

European Medicines Agency (EMA). 2011. *Women at Heart: Scientific Material. Coronary Artery : Stenosis and Reversing Atherosclerosis*. Oxford: Oxford University Press.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., & Vittinghoff, E. (1998). « Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women ». *Journal of the American Medical Association*, 280 (7), 605-613.

Ishimori, M., Martin, R., Berman, D., Goykhman, P., Shaw, L., Shufelt, C., Slomka, P., Thomson, L., Schapira, J., Yang, Y., Wallace, D., Weisman, M., & Bairey Merz, C. (2011). « Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of the American College of Cardiology: Imaging*, 4 (1), 27-33.

Johnson, N., & Gould, K. (2011). "Positron Emission Tomography". In Thompson, P. (Ed.), *Coronary Care Manual 2E*, pp. 179-186. Chatswood: Elsevier Australia.

Khan, A., & Buscombe, J. (2009). « Nuclear Cardiology in Women ». In Movahed, A., Gnanasegaran, G., Buscombe, J., & Hall, M. (Eds.), *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians*, pp. 287-297. Berlin: Springer Verlag.

Khuddus, M., Pepine, C., Handberg, E., Bairey Merz, C., Sopko, G., Bavry, A., Denardo, S., McGorray, S., Smith, K., Sharaf, B., Nicholls, S., Nissen, S., & Anderson, R. (2010). « An Intravascular Ultrasound Analysis in Women Experiencing Chest Pain in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) ». *Journal of Interventional Cardiology*, 23 (6), 511-519.

Mosca, L., Benjamin, E., Berra, K., Bezanson, J., Dolor, R., Lloyd-Jones, D., Newby, K., Piña, I., Roger, V., Shaw, L., & Zhao, D. (2012). « Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A Guideline from the American Heart Association ». *Circulation*, 123, 1-22.

Pepine, C., Anderson, R., Sharaf, B., Reis, S., Smith, K., Handberg, E., Johnson, B., Sopko, G., & Bairey Merz, C. (2010). « Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study ». *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (25), 2825-2832.

Prendre en charge le cœur des femmes, <http://www.fondation-recherche-cardio-vasculaire.org/assets/Prendre-en-charge-le-coeur-des-femmes.pdf>

Regitz-Zagrosek, V. (2011). "Sex and Gender Differences in Cardiovascular Disease", in Prigione, S. & Regitz-Zagrosek, V. (eds.), *Sex and Gender Aspects in Clinical Management*, pp. 17-45, London: Springer Verlag.

Robinson, J., Wallace, R., Limacher, M., Ren, H., Cochrane, B., Wassertheil-Smoller, S., Ockene, J., Blanchette, P., & Ko, M. (2008). « Cardiovascular Risk in Women with Non-Specific Chest Pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *American Journal of Cardiology*, 102 (6), 693-699.

Schafey, O., Eriksen, M., Ross, H., Mackay, J. (2009). *The Tobacco Atlas*. Atlanta: American Cancer Society.

Shaw, L., Bugiardini, R., & Bairey Merz, C. (2009). « Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge ». *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (17), 1561-1575.

Springer, K., *et. al.*, « Beyond a catalogue of differences: A theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health », [*Social Science & Medicine*, Volume 74, Issue 11](#), June 2012, Pages 1817–1824.

Taylor, K., Vallejo-Giraldo, C., Schaible, N., Zakeri, R., & Miller, V. (2011). « Reporting of Sex as a Variable in Cardiovascular Studies using Cultured Cells ». *Biology of Sex Differences*, 2 (11), 1-7.

Tremoli, E., Veglia, F., Amato, M., Ravani, A., Sansaro, D., Tedesco, C., Discacciati, A., Frigerio, B., & Castelnuovo, S. (2010). « The Association of Tobacco Smoke with Subclinical Atherosclerosis and Atherosclerosis Progression is Stronger in Women than in Men ». *Circulation*, 122, Abstract A20608.

Wilson, P., Garrison, R., & Castelli, W. (1985). « Postmenopausal Estrogen Use, Cigarette Smoking, and Cardiovascular Morbidity in Women over 50—The Framingham Study ». *New England Journal of Medicine*, 313 (17), 1038-1043.

World Health Organization (WHO). (2013). “Women’s Health. Fact Sheet” <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/> (consulté en mai 2016).

World Health Organization (WHO). (2011a). *Tobacco Free Initiative (TFI): Gender and Tobacco*. Geneva: WHO Press.

World Health Organization (WHO). (2010). *WHO Calls for Protection of Women and Girls from Tobacco*. Geneva: WHO Press.

World Health Organization (WHO). (2009). *Report on the Global Tobacco Epidemic: Implementing Smoke-Free Environments*. Geneva: WHO Press.

World Health Organization (WHO). (2008). *Causes of Death: 2008 Summary Tables*. Geneva: WHO Press.

Zbierajewski-Eischeid, S., & Loeb, S. (2009). « Myocardial Infarction in Women: Promoting Symptom Recognition, Early Diagnosis, and Risk Assessment ». *Dimensions of Critical Care Nursing*, 28 (1), 1-6.