



DAVESNE Raphaëlle

Année universitaire 2017-2018

Université de Lille

Master Ingénierie de la Santé, spécialité Healthcare Business et Recherche Clinique

Parcours Recherche Clinique

Mémoire de fin d'études – Master 2^{ième} année

La participation des femmes dans les essais cliniques

LE SEXE FEMININ SOUS REPRESENTE PEUT-IL ENTRAINER DES
CONSEQUENCES SUR LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT
DES FEMMES ?

Sous la direction de Madame le Docteur Cyrielle DUMONT

Composition du jury :

Président de jury : Monsieur Marc LAMBERT

Directrice de mémoire : Madame Cyrielle DUMONT

Membre professionnel de jury : Madame Liubinka MIRAKOVSKA

Date de la soutenance : le 08 octobre 2018 à 10 h 00

Faculté Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier Monsieur LAMBERT, responsable du Master Healthcare Business et Recherche Clinique et président de jury de la soutenance de mon mémoire, qui aura lieu le lundi 08 octobre 2018.

Je suis reconnaissante envers Madame DUMONT, ma directrice de mémoire, qui a donné gracieusement de son temps, pour ses précieux conseils et ses encouragements dans la réalisation de ce travail.

Je remercie l'ensemble des personnes que j'ai pu rencontrer dans le monde professionnel, pour leur accueil et pour toutes les connaissances apportées : en particulier, Madame PROUTEAU Justine pour les relectures et Madame MIRAKOVSKA Liubinka pour avoir accepté d'être mon troisième membre du jury.

Je souhaite également inclure dans mes remerciements mes parents et mes amis les plus proches, pour leur soutien continu et leur confiance durant mes études supérieures.

Enfin, je remercie l'ensemble des enseignants et intervenants du Master Ingénierie de la Santé de l'ILIS pour mes deux années universitaires dans l'établissement.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marche
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMJ	<i>The British Medical Journal</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CPP	Comité de Protection des Personnes
DES	Diéthylstilbestrol
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EASE	European Association of Science Editors
ERRE	Espaces Régionaux de Réflexion Éthique
FDA	Food and Drug Administration
FDLI	FDLI : Food and Drug Law Institute
FFC	Fédération Française de Cardiologie
GAO	Government Accountability Office
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope humaine
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
INSERM	Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>

JRS	Journées Inserm Recherche et Santé
MCV	Maladie Cardio-Vasculaire
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NEJM	<i>The New England Journal of Medicine</i>
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
ORWH	Office of Research on Women's Health
OWH	Office on Women's Health
PPR	Participation to Prevalence Ratio
RCP	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Risque Relatif
TERIS	Teratogen Information System
TNF	Tumour Necrosis Factor

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Sous déclaration des sexes des cellules et des animaux dans la recherche dermatologique.....	11
<u>Figure 2</u> : Taux de participation attendue versus taux de participation observée dans les essais cliniques cardiovasculaires	13
<u>Figure 3</u> : Distribution des études par sexes, publiées dans le <i>Apj-cell Physiology</i> en 2013.....	15
<u>Figure 4</u> : Distribution des études par sexes et par spécialités, en 2009.	16
<u>Figure 5</u> : Proportions de femmes et d'hommes au screening dans les essais de Dermatologie – CHU de Rouen	18
<u>Figure 6</u> : Proportions des inclusions selon le sexe en suivi dans les essais de Dermatologie – CHU de Rouen	18
<u>Figure 7</u> : Distribution de la sélection entre les femmes et les hommes, au screening, selon les pathologies dermatologiques – CHU de Rouen.....	19
<u>Figure 8</u> : Distribution de la sélection entre les femmes et les hommes, au screening, selon les pathologies dermatologiques – CHU de Rouen.....	20
<u>Figure 9</u> : Effectifs de femmes et d'hommes dermatologues au sein du CHU de Rouen.	22
<u>Figure 10</u> : Admissions des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux, chez les hommes et les femmes, par années.....	28
<u>Figure 11</u> : Liste de médicaments agissant sur le système cardiovasculaire et leur relation aux réactions indésirables médicamenteuses.....	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effectifs des femmes et hommes – tous modes d'exercices confondus (salarisées hospitaliers et mixtes) exerçant dans différentes spécialités..... 21

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. CONTEXTE.....	3
I.A HISTORIQUE DE LA SANTE DES FEMMES LIEE A LA RECHERCHE CLINIQUE	3
I.B REPRESENTATION ACTUELLE DES FEMMES DANS LES ESSAIS CLINIQUES	8
I.C ANALYSE DES FEMMES PARTICIPANTES AUX ESSAIS CLINIQUES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU ROUEN ET PROPORTION DES FEMMES MEDECINS ET CHERCHEURS.....	17
II. CONSEQUENCES ET MOTIFS DES BIAIS DE PRISE EN CHARGE RELATIFS AUX FEMMES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES	23
II.A HOMMES/ FEMMES : DES DIFFERENCES AU CŒUR DES TRAITEMENTS.....	23
II.B DES DIFFERENCES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE	30
II.C LES MOTIFS DE CETTE SOUS-REPRESENTATION	37
III. ACTIONS ET RECOMMANDATIONS POUR UNE MEILLEURE PRISE EN COMPTE DES FEMMES DANS LA RECHERCHE MEDICALE	43
III.A ACTIONS REGLEMENTAIRES/GOUVERNEMENTALES MISES EN PLACE	43
III.B ACTIONS DU MONDE SCIENTIFIQUE MISES EN PLACE	45
III.C ANALYSER LE SEXE COMME VARIABLE BIOLOGIQUE	46
III.D SENSIBILISER MEDECINS, CHERCHEURS ET LE GRAND PUBLIC.....	48
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54

INTRODUCTION

« La jouissance du niveau de santé le plus élevé appartient aux droits fondamentaux de tout être humain (...) Les progrès de la science et des techniques doivent se mettre au service de la qualité des soins et de la médecine, en particulier pour la santé des femmes... »

Déclaration Universelle de l'Unesco sur la bioéthique et les droits de l'Homme - 2006

Des inégalités demeurent toujours d'actualité entre les femmes et les hommes, quel que soit l'environnement étudié. Concernant le domaine de la santé, c'est un véritable problème de santé publique et des questions éthiques qui se posent. En effet, nombreuses sont les questions : les symptômes sont-ils les mêmes que l'on soit une femme ou un homme, un médicament a-t-il les mêmes effets pour les sexes féminin et masculin, y a-t-il des différences dans la prise en charge des femmes et des hommes ou bien y a-t-il plus de risques à être soigné en tant que femme...

En effet, il peut y avoir des différences dans les réponses aux traitements pris que l'on soit une femme ou un homme. Les diagnostics chez le sexe féminin peuvent pour certaines pathologies être retardés [1], avec pour conséquence une prise en charge qui n'est pas optimisée et cela peut alors créer des écarts dans l'accès aux soins et la prise en charge médicale entre les femmes et les hommes.

Cette problématique n'est pas seulement soulevée en clinique mais elle est également discutée dans les phases pré-cliniques, où il existe des disparités. La recherche pré-clinique étudie principalement des cellules et des animaux mâles. [2]

Pourtant, il paraît indispensable de connaître et de considérer les différences entre les sexes féminin et masculin dans le domaine des sciences et de la santé.

Un enjeu majeur est donc de réduire ces inégalités qui perdurent en faisant évoluer les formations, les mentalités et en sensibilisant tous les acteurs de la santé. Des mesures efficaces et adaptées ainsi que des campagnes doivent être mises en place et suivies afin d'évoluer vers une médecine définie comme plus égalitaire.

Ce constat a été une base de réflexion pour le sujet de ce mémoire, qui s'intéressera à la place des femmes dans les essais cliniques. La question posée à laquelle ce travail tente de répondre est de savoir si le sexe féminin sous représenté dans le domaine de la santé [3] peut entraîner des conséquences sur la prise en charge médicale et les traitements proposés aux femmes ?

Pour répondre à cette problématique, une première partie sera consacrée à un historique de la santé des femmes en lien avec la recherche biomédicale. Les raisons de la non sélection des femmes et les premières mesures historiques y seront développées. Un état des lieux détaillera la représentation actuelle des femmes dans la recherche clinique : avec d'abord les chiffres des femmes participantes aux essais cliniques puis les proportions de femmes chercheurs et médecins.

Dans un deuxième temps, seront présentées les différences existantes dans les traitements, les spécificités entre les deux sexes et les prises en charge médicales ainsi que les motifs de ces biais qui existent entre les femmes et les hommes.

Puis, une troisième partie développera les recommandations et les mesures du monde politique et scientifique et celles à visée du grand public, mises en place pour permettre une meilleure prise en compte des femmes dans la recherche clinique.

I. CONTEXTE

I.A Historique de la santé des femmes liée à la recherche clinique

i. Raisons historiques de la non-inclusion des femmes

De nombreuses études peuvent être citées pour prouver que les femmes ont souvent été oubliées des études cliniques. Un essai mené en Amérique de 1973 à 1982, dans le but d'évaluer les corrélations entre la pression artérielle, le tabagisme, le cholestérol et les coronaropathies, dans lequel ont été sélectionnés 12 866 hommes et 0 femme, illustre bien la problématique. [4] Un autre exemple démontre bien la non-sélection des femmes dans les études cliniques : l'étude menée depuis 1958 évaluant le vieillissement des populations, réalisée par le National Institute on Aging's Baltimore (traduit par l'Institut National de Baltimore sur le vieillissement). [5] Au début de cette étude, n'étaient sélectionnés que des hommes. C'est seulement vingt ans plus tard, dès 1978, que les femmes ont pu participer à cette étude observationnelle. En effet, celles-ci représentaient à l'époque les deux tiers de la population âgée de plus de 65 ans dans le monde.

Un dernier exemple marquant est celui de la première étude évaluant le rôle des œstrogènes dans la prévention des maladies cardiaques qui a été menée uniquement sur des hommes. En effet, les auteurs expliquent que le rôle des œstrogènes était étudié dans le but de déterminer si ces hormones pouvaient être un traitement possible, pour certaines pathologies cardiaques. [6]

A l'inverse de ces exemples, des maladies étaient définies comme spécifiquement féminines et parfois le sexe féminin était discriminé. Ilana LÖWY – historienne et directrice de recherche à l'Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) – explique qu'« il existe toutefois des exceptions, comme le cancer. Jusqu'au milieu du XXème siècle, il était considéré comme une maladie de femmes, car seules les tumeurs du sein et de l'appareil génital féminin étaient visibles. On ne savait pas détecter celles des organes internes. Les médecins parlaient de troubles digestifs plutôt que de cancer du côlon... La chirurgie des tumeurs était alors presque toujours réservée aux femmes ». [7]

Dès l'Antiquité, la santé des femmes était étudiée à part. Le cas de l'hystérie peut également être discuté. A cette époque, l'hystérie était définie comme une histoire de femmes et comme étant une maladie liée à l'utérus. A noter que « Hysteria » en grec se traduit par matrice (utérus), c'est à Hippocrate que l'on doit cette dénomination. La pathologie est alors définie comme un problème de matrice qui touche donc essentiellement les femmes. Cela se traduit par des comportements irrationnels que les médecins de l'époque ne cherchent à expliquer. Au XIXème siècle, le neurologue Jean-Martin CHARCOT va étudier ces femmes en tant que patientes et va chercher à définir l'origine de la maladie. Le médecin ne trouvera

alors aucune cause anatomique et sera le premier à dire que l'hystérie n'est pas seulement une maladie féminine. Ainsi, il hypnotisera ces patients afin de les aider et de les soigner. [8]

Les raisons de la non sélection des femmes peuvent être expliquées par des « affaires » qui ont marqué la santé des femmes : d'abord au début des années 1960 avec l'affaire de la Thalidomide. Pour rappel, la Thalidomide était utilisée comme tranquillisant destiné à tous et surtout aux femmes enceintes. Cette molécule commercialisée à la fin de l'année 1957 dans plus d'une cinquantaine de pays, a montré ces premiers effets négatifs en 1961 ; lorsque l'on découvre dans différents pays plus de 12 000 bébés mal formés, qui sont nés de mères ayant absorbé en début de grossesse cette substance. [9]

Catherine FUSSINGER - historienne de la médecine à l'Université de Lausanne - explique que « ce scandale a eu pour effet de renforcer l'exclusion des femmes dans les tests cliniques par crainte de provoquer des malformations sur les fœtus ». [10]

Quelques années plus tard, c'est le Diéthylstilbestrol (DES) qui est mis en cause. Ce médicament « Distilbène » commercialisé comme hormone de synthèse de la famille des estrogènes, en France de 1948 à 1977, a eu des retombées alarmantes au début des années 1970. A partir de 1971, une relation est établie entre la survenue de cancers du vagin et du col de l'utérus, chez des filles exposées à cette substance in utero, surnommées « les filles DES » pour « filles du Distilbène ». On estime qu'entre 100 000 et 160 000 enfants seraient nés de mères exposées, la majorité dans les années 1970. [11]

Ce médicament est également à l'origine d'anomalies au niveau du système génital, avec des conséquences sur la fertilité et les accidents de grossesse.

Le Docteur Sylvie EPELBOIN de l'Hôpital Bichat - Claude-Bernard a déclaré que le Diéthylstilbestrol a été prescrit « à environ 200 000 femmes en France, en faisant un des pays où le nombre « d'enfants DES » est le plus important, après les États-Unis et les Pays-Bas ». [11]

À la suite de ces scandales, en 1977, la Food and Drug Administration (FDA) a publié des « General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs » (traduit par Réflexions générales pour l'évaluation clinique des médicaments). Ces textes stipulaient que les femmes en âge de procréer devraient être exclues des essais cliniques de phase 1 et de phase 2. [12] Les études de phase 1 menées chez des volontaires sains permettent d'évaluer la sécurité de la substance à l'étude, son devenir dans l'organisme et son seuil de tolérance. Les études de phase 2 déterminent l'efficacité des substances et leur dose optimale.

Ainsi aux États-Unis, les femmes en âge de procréer ne pouvaient participer à un essai clinique ; à une exception faite, si l'étude était réalisée dans le but de tester un médicament permettant de traiter une maladie potentiellement mortelle. Ces considérations de la FDA mentionnent que « les femmes pourraient ensuite participer aux essais de phase 2 et de

phase 3 ultérieurs si les études sur la tératogénicité et la fertilité réalisées chez les animaux étaient terminées et surtout si le médicament semblait présenter une évaluation favorable de la balance bénéfices/risques ». [12]

Ces directives de la FDA restreignant donc la recherche sur les femmes en âge de procréer ont été mises en œuvre en 1977 puis n'ont été révisées qu'au début des années 1990, pour permettre l'inclusion des femmes dans les essais cliniques précoces. [13]

Pour justifier de la participation majoritaire d'hommes dans les essais, un premier élément a été avancé. Les hommes – chez lesquels les hormones varient peu au cours du temps – seraient une population plus homogène et ainsi les résultats obtenus seraient plus faciles à interpréter. En effet, les variations du cycle hormonal des femmes sont considérées comme des complications en termes méthodologiques au cours des projets, ce qui augmente les coûts des travaux de recherche. De plus, ces variations peuvent être à l'origine de source d'erreurs dans les données recueillies chez les femmes. Les chercheurs déclaraient également que l'inclusion des femmes en âge de procréer dans les essais cliniques pouvait mettre en danger les fœtus. [13]

Afin de pallier le manque de participation des femmes dans la recherche biomédicale, les États-Unis ont été les premiers à comprendre les enjeux de leur inclusion dans les essais cliniques. Ainsi, de nombreuses actions ont été développées au fil des années.

ii. Actions réglementaires pour l'intégration des sujets féminins dans les essais cliniques

Les États-Unis ont été les pionniers en termes d'initiatives concernant les questions d'égalité entre les sexes, dans la recherche en santé. C'est seulement des dizaines d'années plus tard, que des pays d'Europe ont adopté des actions politiques pour améliorer la santé des femmes. Ainsi, une plus grande partie sera consacrée aux recommandations américaines.

Les directives publiées en 1977 par la FDA ont vivement été critiquées. En effet, il a été revendiqué que les femmes étaient toutes aussi indispensables pour permettre des progrès sur les connaissances médicales et aussi capables d'aider à déterminer des différences entre les sexes en participant aux études cliniques. [14] De plus, avec un regard critique sur le passé, certains membres de la FDA, certains chercheurs et le grand public dénoncent ces directives comme « rigides et paternalistes, ne laissant pratiquement aucune place à l'exercice du jugement par les sujets de recherche responsables, les médecins investigateurs et Comité de Protection des Personnes (CPP) (équivalent français de l'IRB : « Institutional Review Board »).[12]

Subséquentement, les années 1990 peuvent être assimilées à une révolution en santé pour les femmes d'Amérique. Pour cause, entre 1980 et 1994, de nombreuses mesures

réglementaires, « axées sur le principe que la recherche doit également répondre aux besoins des hommes et des femmes et que les études incluant les femmes doivent s'étendre au-delà des problématiques de la reproduction », ont été publiées. [13]

Tout d'abord, en 1985, le groupe de travail « the Public Health Service Task Force on Women's Health Issues » conscient du manque des données médicales sur les femmes, publie un rapport indiquant que « le manque historique de recherche sur les préoccupations des femmes en matière de santé compromet la qualité de l'information sur la santé disponible pour les femmes, ainsi que les soins de santé qu'elles reçoivent ». La recherche comportementale doit être élargie pour mettre l'accent sur toutes les maladies ainsi que celles propres aux femmes de tous les groupes d'âge. » [15]

En 1987, dans le but d'encourager les inclusions des femmes, les National Institutes of Health (NIH) ont mis en place une politique de financement, publiée dans le Guide des subventions et des contrats du NIH. Ces Instituts Américains de la Santé sont une structure gouvernementale de recherche publique en santé, qui regroupe les principaux financeurs de la recherche médicale et biomédicale aux États-Unis. [16] Cette politique a ainsi pour but d'encourager les chercheurs à inclure des femmes sous réserve de financements supplémentaires par les NIH.

Quelques années plus tard (en 1990), toujours en Amérique, est créé l'« Office of Research on Women's Health (ORWH) within the Office of the Director at the NIH » (Bureau de la recherche pour la santé des femmes au sein du Bureau du directeur des NIH). Ce Bureau a deux missions principales : d'abord celle de soutenir le recrutement des femmes dans les professions médicales et ensuite d'améliorer les inégalités en ce qui concerne les pathologies affectant les femmes, leur diagnostic, leur prise en charge et les traitements associés. Ce Bureau ORWH examine les recherches financées et assurées par les NIH.

Dans le même état d'esprit, suite à une discussion entre la FDA et le Food and Drug Law Institute (FDLI) sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques démontrant que pour « comprendre la réponse des femmes aux agents pharmaceutiques, les jeunes femmes devaient être incluses dans les essais cliniques » [17], a été créé l'Office on Women's Health (OWH) (équivalent à un Bureau pour la santé des femmes).

Le FDLI, fondé en 1949, est une organisation associative à but non lucratif qui dédie ses actions à l'enseignement, la formation, aux publications dans le domaine de la loi sur les médicaments et les aliments. Il se définit comme un organisme neutre, qui fournit des informations sur les politiques publiques novatrices, la loi et la réglementation. [18]

L'Office OWH appartient à l'United States Department of Health and Human Services (équivalent en France du Ministère des solidarités et de la Santé). Il a été établi par un mandat du Congrès américain en 1994 et est étroitement lié à la FDA. En effet, l'OWH entre dans le cadre du Bureau du Commissaire de la FDA. L'OWH a plusieurs missions dont les

principales sont : de protéger et promouvoir la santé des femmes par des mesures politiques, éthiques, par la science et la sensibilisation ; de plaider en faveur de la participation des femmes aux essais cliniques mais également de s'associer à d'autres agences gouvernementales et à des groupes nationaux. [17] L'objectif recherché est que tous ces acteurs collaborent dans le but de promouvoir des actions, pour l'inclusion de femmes dans la recherche clinique, la mise en place de directives précises et d'apporter des réponses aux questions sur l'analyse des sexes et des genres. [17]

Ainsi, entre 1990 et 1994, plus de 25 lois ont été promulguées par le Congrès des États-Unis pour soutenir les progrès dans la compréhension et la gestion de la santé des femmes américaines. [13] L'une des principales lois est celle nommée « NIH Revitalisation Act ». En 1993, cette loi nommée Revitalization Act a été promulguée par un mandat du Congrès. Elle a pour but d'aider à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, mais également à la sélection des personnes issues de sous-groupes (par exemple : groupes d'âge, ethnie, maladie concomitante...). Ce document explique que « chaque projet doit être conçu et mené pour permettre d'analyser si les variables mesurées dans les essais cliniques affectent spécifiquement les femmes ou non ». [1] En effet, chaque projet de recherche est désormais analysé, afin d'examiner la population sélectionnée et les résultats obtenus. Cette loi oblige donc les promoteurs et les chercheurs à inclure des femmes, sous peine que leur recherche ne soit plus financée par les NIH.

A la suite de cette mesure prise par les NIH, en 1998, la FDA a, à son tour, publié une directive toute aussi essentielle intitulée « Présentation des données sur l'innocuité et l'efficacité de certains sous-groupes de la population, dans les rapports de recherche de nouveaux médicaments et dans les demandes de nouveaux médicaments ». [12] Dans le même état d'esprit que la précédente, cette règle stipule que les projets de recherche portant sur des nouveaux médicaments, doivent respecter certains critères. Ces recherches devront dorénavant décrire clairement les données et résultats concernant l' « innocuité et l'efficacité [chez] les populations spécifiques de plus que le sexe, l'âge et les données spécifiques aux sous-groupes raciaux ». [14] Dans un cas contraire, la FDA a le droit de refuser de déposer une demande de mise sur le marché si ces analyses ne sont pas correctement décrites.

Ainsi, ces différentes mesures - qui datent de plusieurs années maintenant - prouvent que la sous-représentation des femmes dans les études cliniques a toujours été une question d'actualité à travers les époques.

Ce sont d'abord les États Unis qui ont pris conscience de cette problématique et ont ainsi mis en place de telles directives. Par la suite, de nombreux autres pays se sont sentis concernés à leur tour par ce fait. Dans les années 2000, l'Europe et certains organismes de recherche français, tels que l'INSERM, l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED), le Centre

National de la Recherche Scientifique (CNRS), commencent à s'intéresser à cette problématique. [19] Les directives et les actions plus récentes seront détaillées dans la troisième partie comprenant les recommandations pour une meilleure prise en compte des femmes dans la recherche médicale.

Toutes ces directives ont été fondées dans le but d'améliorer les inclusions des femmes dans les essais cliniques et de permettre l'analyse des données spécifiques aux sexes. Des études publiées ces dernières années, peuvent démontrer que ces actions ont atteint l'objectif recherché et de sensibiliser à l'importance de la participation du sexe féminin dans les projets de recherche.

I.B Représentation actuelle des femmes dans les essais cliniques

i. Chiffres récents de la participation du sexe féminin aux études cliniques

Des études qualifiées de méta-analyses permettent de décrire les progrès faits depuis le milieu des années 1990.

Premièrement, en 1992, un rapport est publié par le Government Accountability Office (GAO). Cet organisme est expert en audit, d'évaluation et d'investigation du Congrès américain, équivalent pour la France de la Cour des comptes. De part ces compétences, il est en charge du contrôle des comptes publics et du budget des États-Unis.

Ce premier document, relatant la santé des femmes, apportait comme résultat que par rapport au sexe masculin, les femmes étaient sous représentées dans 60% des essais cliniques qui avaient été évalués. Ce rapport a également servi de départ aux mesures prises par les NIH et la FDA. Un rapport plus récent datant de 2001, décrit que la participation des femmes aux études cliniques s'est améliorée. En effet, le nombre de femmes sélectionnées est qualifié - par le GAO - de suffisant pour démontrer de manière statistique l'efficacité du médicament chez les femmes. Toutefois, il est ajouté que les propositions de participation de femmes ne sont pas égales en termes de pathologies, de phase en termes d'études cliniques. [20]

Entre Janvier 2006 et Décembre 2007, la FDA a mené une revue sur les nouvelles molécules développées pour les adultes. Il a été relevé que dans 34% des essais les patients inclus étaient seulement des hommes, tandis que les 66 % restants sélectionnaient aussi bien les femmes que les hommes. [20] Il est important de noter que les traitements étudiés étaient indiqués pour les deux sexes. Ensuite, la FDA détermine que la part totale de femmes participants à la recherche clinique est de 31 %. [20]

En 2011, le *Journal of Women's health*, a analysé les résultats de 86 essais contrôlés et randomisés, menés dans diverses spécialités telles que la médecine interne, l'oncologie, la cardiologie, les maladies infectieuses et la gynécologie et l'obstétrique. L'objectif de cette publication était de déterminer le niveau de conformité aux lignes directrices des NIH pour l'inclusion des femmes. Ainsi, l'analyse et la déclaration du sexe et de l'ethnicité ont été observées. Ces études américaines publiées en 2009, ont été retrouvées à la suite d'une recherche sur PubMed¹ avec le terme « essai contrôlé randomisé ». Parmi ces essais, 30 étaient spécifiques à un sexe. Ainsi, parmi les 56 études - sélectionnant des femmes et des hommes - la proportion moyenne de participantes n'était que de 37% [21]. A noter également, que seulement la moitié de toutes les études ont rapporté le pourcentage de sujets noirs (57%) ou hispaniques (40%). Dix-huit études n'ont pas indiqué le nombre de sujets appartenant à des catégories ethniques et aucune d'entre elles n'indiquait que le recrutement se limitait à une seule ethnie. Les femmes en tant que sous-population ainsi que certaines origines ethniques restent sous-représentées dans les études cliniques par rapport à leur distribution dans la population, ici américaine.

Fin 2016, ont été observés les résultats d'une méta-analyse reprenant 60 études contrôlées et randomisées, publiées dans *The Lancet* et *The New England Journal of Medicine* (NEJM), entre le 1er Avril 2016 et le 16 Juillet 2016. L'article mentionne les directives publiées par les NIH mais ne détermine pas clairement si les études observées sont financées par cet institut ou si elles sont aussi menées dans d'autres pays. Les résultats concluent que parmi les 60 essais, 9 essais sont sexe-dépendants et parmi les autres, il y a une participation de 41% de femmes. De plus, seules 3 de ces études décrivent les différences de réponse entre les deux sexes, dans la partie « Discussion » de leur publication. Et enfin, pour 6 études, les publications ne mentionnent pas la proportion en termes de nombre des femmes et des hommes. [22]

ii. Des disparités selon les phases et les pathologies étudiées

Il a été démontré précédemment qu'il existe bien des différences dans la sélection des patients se prêtant aux recherches, mais qu'en est-il des disparités selon les phases et les pathologies étudiées ?

Une analyse [23] , publiée en 2016, a mis en évidence les résultats recueillis de 802 articles de recherche dermatologique. Ces publications proviennent de trois revues

¹ PubMed Central® : moteur de recherche de données bibliographiques des revues biomédicales et des sciences de la vie, développé par le National Center for Biotechnology Information (NCBI)

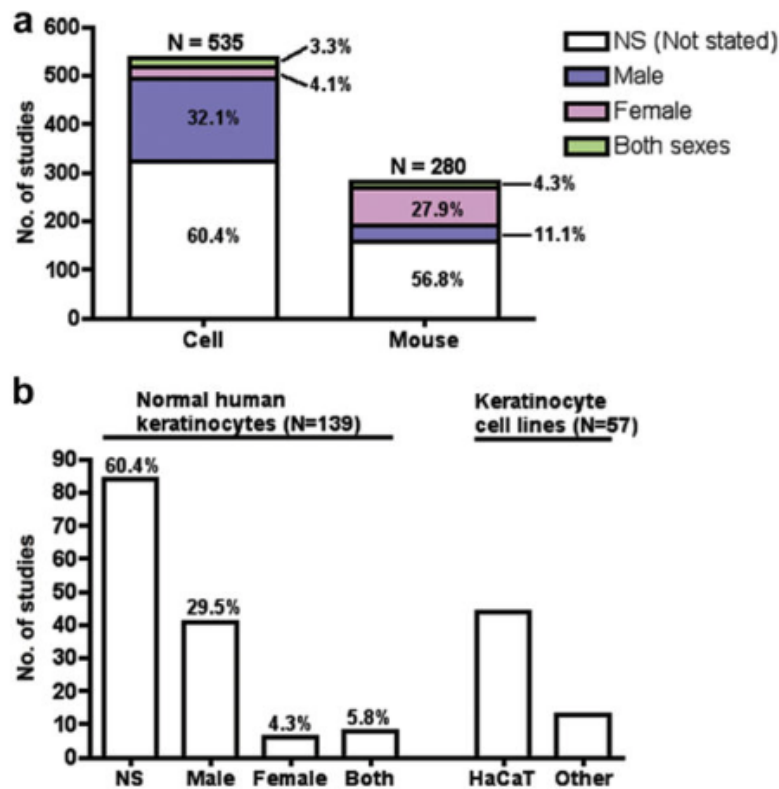
spécialisées : *Journal of Investigative Dermatology*, *Journal of Dermatological Science* et *Experimental Dermatology*, et sont parues entre 2012 et 2013.

Le but de cet article est d'analyser les biais liés au sexe, caractérisés par l'annonce ou non du sexe des cellules ou animaux étudiés dans les recherches. En effet, la problématique liée aux sexes n'est pas seulement présente en clinique mais l'est également dans les phases pré-cliniques.

Ainsi, les auteurs relèvent que dans 60% des publications, aucune donnée sur le sexe des animaux ou des cellules étudiés n'est fournie. Sur 535 publications dans lesquelles sont étudiées des cellules dites cultivées, il est retrouvé que 60,4% d'entre elles ne décrivent aucune donnée sur les sexes étudiés ; 32,1% ne mentionnent l'utilisation que de cellules mâles et seulement 4,1% des articles signalent l'utilisation exclusive des cellules femelles. Au total, ce sont seulement 3,3% des publications dans lesquelles les travaux de recherche sont réalisés sur des cellules femelles et mâles.

Concernant les 139 études menées sur des kératinocytes humains normaux, aucune donnée n'est fournie concernant le sexe dans 60,4% des articles. De même que pour les travaux avec les cellules cultivées, il est noté que dans 29,5% des recherches, les kératinocytes étudiées sont des mâles et dans 4,3% des cas des kératinocytes femelles et seulement dans 5,8% des recherches, les deux sexes sont considérés. [Figure 1]

Pour les 305 publications étudiant des modèles animaux, 92,1 % d'entre eux sont des souris. Dans 56,8% des écrits, le sexe n'est pas reporté ; dans 27,9% des cas les souris sont de sexe féminin, alors que les mâles sont étudiés dans 11,1% des articles. Seulement 4,3% des études relèvent des données sur des souris issus des deux populations – femelle et mâle. [Figure 1]



(a) N = total number of publications with cells or mice. “Both sexes” largely represents different sex used in different experiments, rather than comparative research. (b) Sex distribution in normal human keratinocytes and keratinocyte cell lines. HaCaT cells, a spontaneously transformed keratinocyte line, are of male origin.

[Figure 1](#) : Sous déclaration des sexes des cellules et des animaux dans la recherche dermatologique

(Source : [23])

A ces éléments, peut être ajouté que l'utilisation prépondérante de cellules mâles n'est pas étonnante. En effet, ces dernières sont obtenues de prépuces mâles - disponibles plus facilement, ce qui fait des cellules mâles une plus grande source de cellules cultivées. [23] De même, l'emploi de souris femelles est expliqué par le fait que les souris mâles sont plus agressives et donc moins faciles à étudier lors des travaux de recherche.

Cependant, qu'en est-il de la prévalence dans la population humaine « réelle » ? Toujours dans cet article, se basant sur les consultations externes de l'hôpital Northwestern Medicine, il apparaît que plus de femmes consultent un dermatologue que les hommes. En effet, sur 149 614 patients consultants, il est retrouvé un ratio femmes : hommes de 1,8 : 1.

Les prévalences ne sont pas similaires pour toutes les pathologies dermatologiques que l'on soit une femme ou un homme. Des études ont montré une prévalence plus élevée chez les femmes pour la rosacée (femmes 14%, hommes 5% [24]) (rougeurs au niveau du visage), le lupus (hommes : 10 fois moins concernés que les femmes [25]) (maladie chronique auto-

immune) ou encore la sclérodermie (quatre femmes pour un homme environ [26]) (caractérisée par un durcissement de la peau). Concernant le mélanome, il est observé que son taux d'incidence est plus élevé chez les femmes plus jeunes mais chez des hommes plus âgés [27], avec un taux de mortalité plus important chez les hommes atteints [28]. Même si les femmes sont plus touchées que les hommes par des pathologies dermatologiques, elles ne sont pas pour autant aussi bien représentées dans les études cliniques. [29]

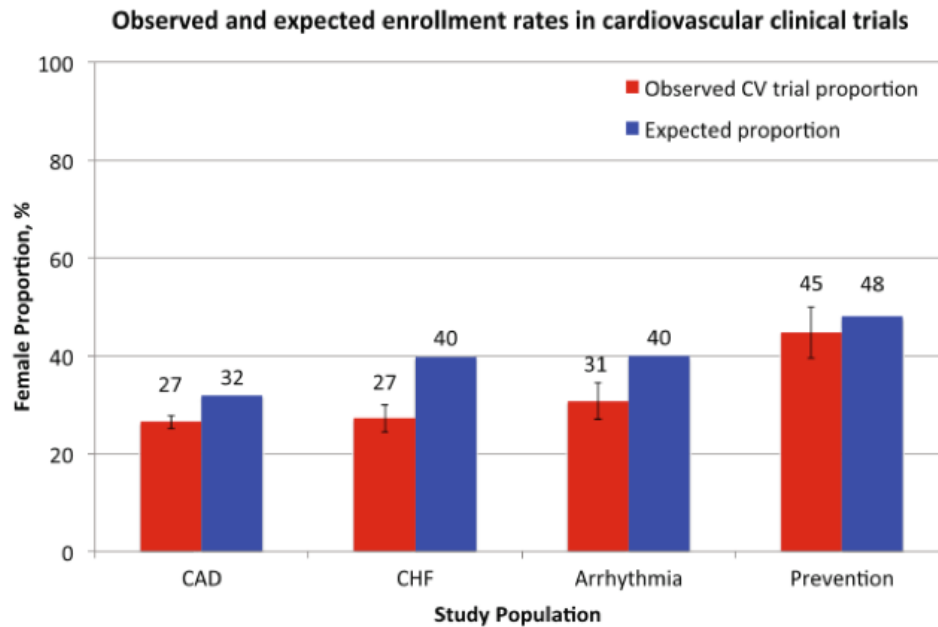
Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont également un domaine de la santé où des nombreuses discriminations existent entre les femmes et les hommes. Différentes études ont permis de mettre en lumière les disparités de participation selon des pathologies.

Une première étude [30], publiée en 2012, a comparé le taux de participation des femmes aux essais cliniques dans le domaine, au taux de participation attendu basé sur la prévalence des maladies étudiées. Les résultats de 325 essais cliniques, publiés entre 1997 et 2009 dans trois revues scientifiques : le *Journal of the American Medical Association* (JAMA), le *Lancet* et le *New England Journal of Medicine* ont été critiqués. Les essais étaient tous multicentriques, randomisés et portaient tous sur des maladies cardiovasculaires : les coronaropathies, l'insuffisance cardiaque, l'arythmie et ceux portant sur la prévention du risque cardiovasculaire (avec la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs comme l'hypercholestérolémie, la dyslipidémie mixte, certaines hypertriglycéridémies, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, mais aussi de l'obésité abdominale, la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, l'alcool ou le stress [31]). Les essais avec moins de 100 patients inclus n'ont pas été pris en compte de même que ceux limités exclusivement à des participants femmes ou des participants hommes.

Tout d'abord, dans cette publication, les taux de prévalence sont basés sur la population canadienne et calculés sur les dix dernières années. Ces taux ont permis de déterminer un taux de participation attendu afin que le pourcentage de femmes participant aux essais cliniques soit représentatif de la population « réelle ».

L'analyse a démontré comme résultats, une participation totale de femmes de 30% pour les 325 études. Selon les pathologies, il est retrouvé des taux de participation des femmes différents : taux participation de 27% dans les essais sur les maladies coronariennes, 27% pour les essais sur l'insuffisance cardiaque, 31% pour ceux concernant l'arythmie et un taux de 45% de participation pour les études sur la prévention primaire. [Figure 2]

Ces derniers taux de participation sont comparés aux taux calculés de participation attendue sur le graphique ci-dessous.



[Figure 2](#) : Taux de participation attendue versus taux de participation observée dans les essais cliniques cardiovasculaires

(Source : [30])

Les taux de prévalence ont été calculés selon l'âge et le sexe des patients. En conséquence, l'étude a montré que l'augmentation du nombre de femmes sélectionnées est corrélée à une augmentation de l'âge de ces dernières. Un biais de recrutement est ici clairement identifié : les patients sélectionnés sont principalement des hommes, du fait qu'ils soient atteints plus jeunes de MCV. En effet, les patients plus âgés, susceptibles d'être atteints de maladies chroniques liés à l'âge sont moins aptes à suivre des protocoles de recherche clinique [32]. Seulement, ce travail montre que le recrutement de femmes plus âgées permettrait une plus grande représentation du sexe féminin dans ces essais cliniques sur les MCV.

Un deuxième article, utilisant une méthode similaire avec un taux de participation calculé par la prévalence, a été publié en Février 2018 [33]. Cette méta-analyse observe les résultats d'essais cliniques, portant sur trente-six médicaments approuvés par la FDA entre 2005 et 2015, dans le domaine des MCV toujours.

D'une part, la participation basée sur le taux de prévalence (traduit de « PPR participation to prevalence ratio » dans l'article) est définie comme précédemment, par une mesure permettant de décrire la représentation de femmes dans un essai corrélée à leur représentation dans la population réelle de la maladie.

Une PPR proche de 1 indique que la représentation de l'échantillon inclus est proche de celle de la population. Une PPR inférieure à 0,8 définit que la population féminine est sous représentée alors qu'une PPR supérieure à 1,2 indique que les femmes sont surreprésentées.

PPR = pourcentage de participation des femmes dans les essais
/ pourcentage de femmes dans la population malade

D'autre part, les résultats sur les effets et la sécurité ont été étudiés selon le sexe. A noter que les résultats sont donnés selon le sexe et ne sont pas ajustés selon l'âge ou d'autres facteurs.

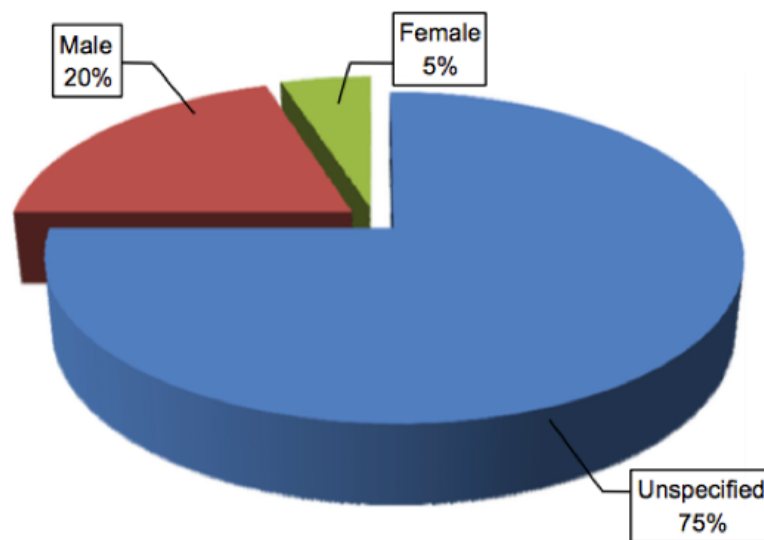
Il est retrouvé pour 14 substances que les effets sont similaires entre le sexe féminin et le sexe masculin.

De même pour les 22 autres médicaments approuvés, il n'est démontré aucune différence d'effets parmi les deux sexes. Seulement une molécule – la Ranolazine indiquée comme traitement symptomatique pour des patients atteints d'angine de poitrine (angor) – permet une amélioration de la durée d'effort chez les femmes d'environ 33 % celle des hommes.

Pour la majorité des médicaments (86%), des résultats d'innocuité – analysés par sexe – ont été publiés. Il n'y a pas eu d'identification des effets pour deux molécules contre l'hypertension artérielle et pour trois concernant l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est rappelé dans l'article que la FDA analyse le plus souvent les résultats par sexe mais pour certaines études, dans lesquelles peu d'effets secondaires sont relevés, une conclusion sur la sécurité pour les sous-groupes – tel que le sexe – ne peut être donnée. Ainsi, les résultats sur l'efficacité sont donnés pour la population générale et non décrit par sous-groupes car ils seraient statistiquement non significatifs.

En conclusion, cette publication relève les taux de participation selon les pathologies. De cette manière, le taux de participation des femmes variait de 22% à 81% – avec une moyenne de 46% – selon les essais. Concernant les études portant sur des traitements pour l'hypertension et la fibrillation auriculaire, le sexe féminin est représenté de façon correcte. Les PPR sont de 0,9 pour l'hypertension et de 0,8 à 1,1 pour la fibrillation auriculaire. Pour l'hypertension artérielle pulmonaire, le taux de participation des femmes est supérieur à la valeur calculée : PPR de 1,4. Toutefois, la représentation du sexe féminin pour les essais sur l'insuffisance cardiaque (PPR de 0,5 à 0,6), la coronaropathie (PPR de 0,6) et le syndrome coronarien aigu (PPR de 0,6) est inférieure aux valeurs estimées, avec des PPR en dessous de 0,8.

Dans le même esprit, une revue de l'*American Journal of Physiology – Cell physiology* de 2014 reprenant les résultats de 100 articles publiés en 2013, décrit les proportions des sexes féminin et masculin des cellules utilisées dans les expérimentations. De multiples types cellulaires sont retrouvés dans les études, tels que des fibroblastes embryonnaires ; des cellules épithéliales pulmonaires, hépatiques, rénales, prostatiques ; des cellules endocervicales, mammaires, ovariennes... [34] [Figure 3]

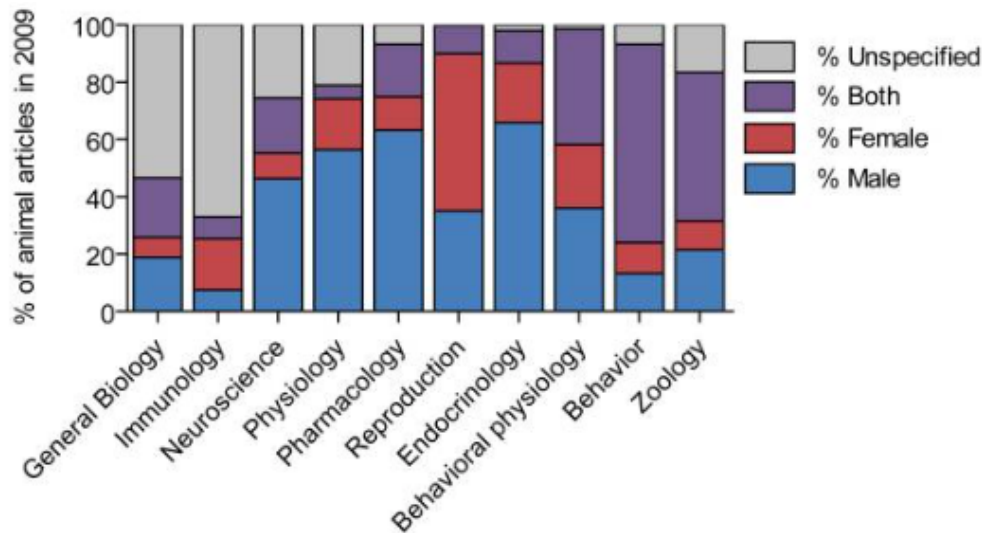


Shown is the percentage of articles describing the sex of cells derived from male subjects, female subjects, or unreported ($n = 100$ articles randomly selected from *AJP-Cell Physiology* manuscripts published in 2013).

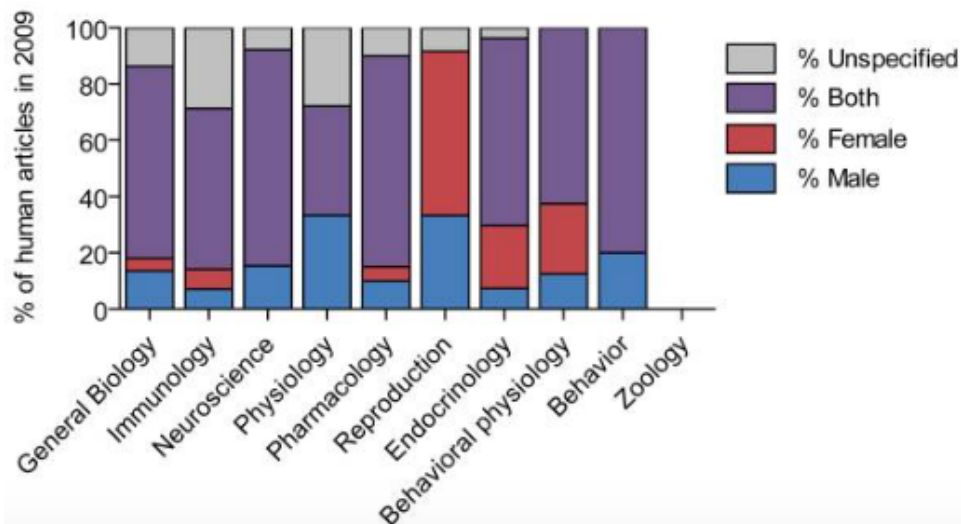
[Figure 3](#) : Distribution des études décrivant les sexes des cellules utilisées, publiées dans le *Apj-cell Physiology* en 2013

(Source : [34])

Une étude publiée en 2011 a étudié les biais liés au sexe, en calculant les pourcentages de femelles et de mâles dans les travaux et ce dans plusieurs spécialités : immunologie, neurosciences, pharmacologie, endocrinologie... Les résultats sont décrits sur le graphique ci-dessous. [35] [\[Figure 4\]](#)



(A)



(B)

Distribution of studies by sex and field in 2009. (A) Percent of articles describing non-human animal research that used male subjects, female subjects, both male and female subjects, or did not specify the sex of the subjects. (B) Percent of articles describing human research in the same categories. The zoology category was excluded because of insufficient use of human subjects in this field to form an accurate estimate.

[Figure 4](#) : Distribution des études par sexes et par spécialités, en 2009.

(Source : [35])

Ces différents articles ne prennent pas en compte toutes les pathologies, toutes les études cliniques et ne reflètent pas la sélection des femmes dans toutes les recherches. Néanmoins, ils permettent de mettre en lumière que selon les domaines de la santé, les inégalités persistent et que la représentation des femmes est toujours à améliorer.

Des recommandations sont à faire non seulement pour la recherche clinique mais également dans la recherche préclinique. Il apparaît indispensable que les scientifiques indiquent dans les publications, le sexe et l'âge des cellules et animaux utilisés et aussi d'analyser les différences qui peuvent être observés ou non, selon ces deux facteurs. [23]

I.C Analyse des femmes participantes aux essais cliniques au Centre Hospitalier Universitaire du Rouen et proportion des femmes médecins et chercheurs

i. Proportion de participantes aux études cliniques

Dans le cadre de mon mémoire, j'ai voulu savoir s'il existait une concordance entre les publications de la littérature et mon cadre de travail. Ainsi, des résultats ont été obtenus sur la participation des femmes dans les protocoles de recherche clinique en Dermatologie, au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen.

Le nombre de patients sélectionnés au screening est comparé au nombre de patients qui ont suivi l'étude dans sa globalité. Le screening correspond à la visite de sélection, seulement, il est possible qu'entre cette visite et la première « réelle² » visite de l'étude, des critères de sélection ne soient plus respectés. Les patients sont alors qualifiés de « screen-failed ».

Par exemple, pour une étude avec des patients atteints de Dermatitis Atopique, un des critères mentionne que le patient ne reçoive aucun traitement pendant 28 jours. Malheureusement, pour certains patients volontaires à la visite de sélection, ce critère ne peut être respecté, jusqu'à la visite 1 où ils commenceraient le traitement. C'est pour cette raison que deux graphiques seront exposés et desquels peut être retrouvée une légère différence dans les pourcentages.

Sélection

Les études prises en compte sont des essais cliniques suivis dans le service de Dermatologie, du CHU de Rouen. Ces études portent ainsi, sur des pathologies de la peau telles que les mélanomes, la dermatite atopique, le psoriasis, la gale...

Cette recherche comporte des études menées de 2017 à aujourd'hui (dernière actualisation des données le 05 Mai 2018). Les essais cliniques réalisés limitant la participation uniquement aux hommes ou aux femmes ont été exclus.

Au total, 26 études ont été analysées dont 13 portant sur un nouveau traitement médicamenteux et 13 études dites observationnelles. Les études avec médicaments sont principalement des études randomisées, contrôlées et en double aveugle.

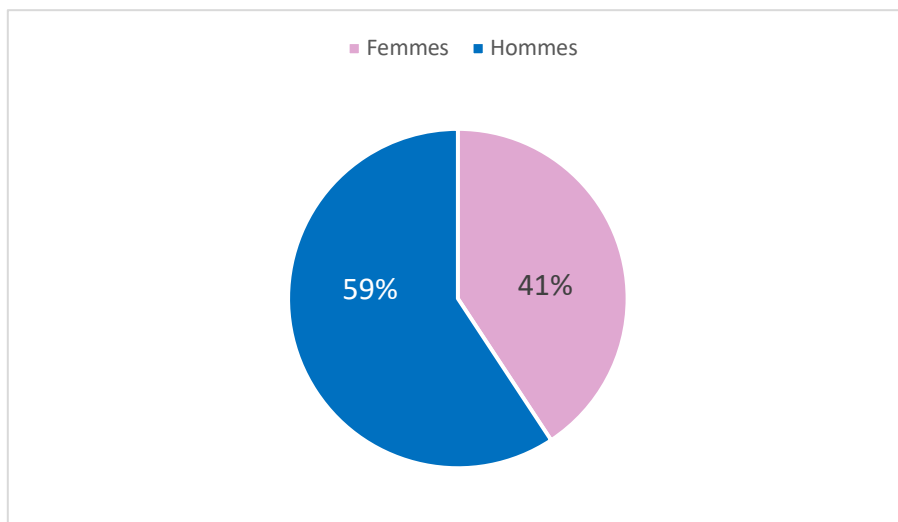
² Une fois que le patient est randomisé.

Statistiques descriptives

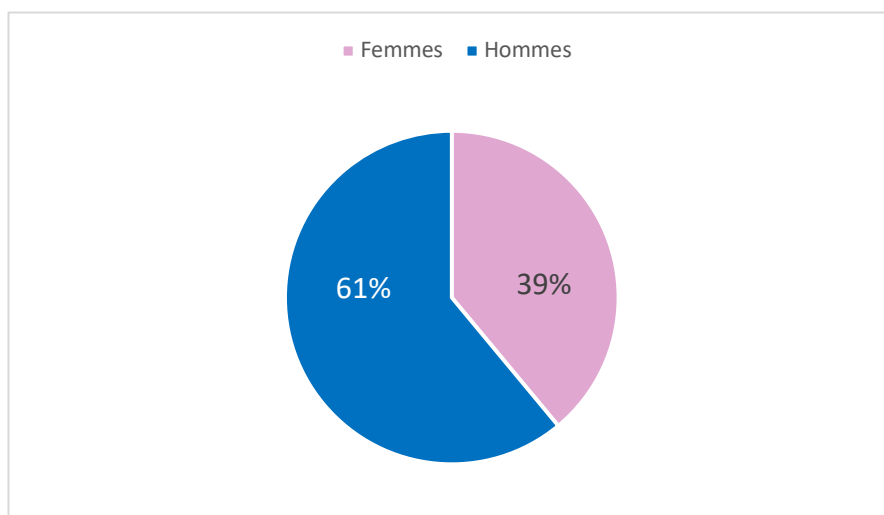
Le pourcentage global de participation observé chez les femmes a d'abord été calculé. Ces résultats ont ensuite été stratifiés par pathologies étudiées.

Résultats

Le taux global de participation dans les essais dermatologiques est de 39 % pour les femmes et de 61 % pour les hommes. Le taux de patientes sélectionnées au screening est de 41% contre 59% chez des patients masculins. [Figure 5] [Figure 6]



[Figure 5](#) : Proportions de femmes et d'hommes au screening dans les essais de Dermatologie – CHU de Rouen
(Source : Travail personnel)



[Figure 6](#) : Proportions des inclusions selon le sexe en suivi dans les essais de Dermatologie – CHU de Rouen
(Source : Travail personnel)

Les inclusions peuvent être analysées selon les pathologies. Les essais, suivis dans le centre de Rouen, portent sur les pathologies suivantes : le psoriasis, la dermatite atopique, les mélanomes, les pemphigus, l'urticaire chronique. La catégorie « autres » regroupent les pathologies dermatologiques telles que les dermatites, la rosacée, les mycoses fongiques... [Figure 7] [Figure 8]

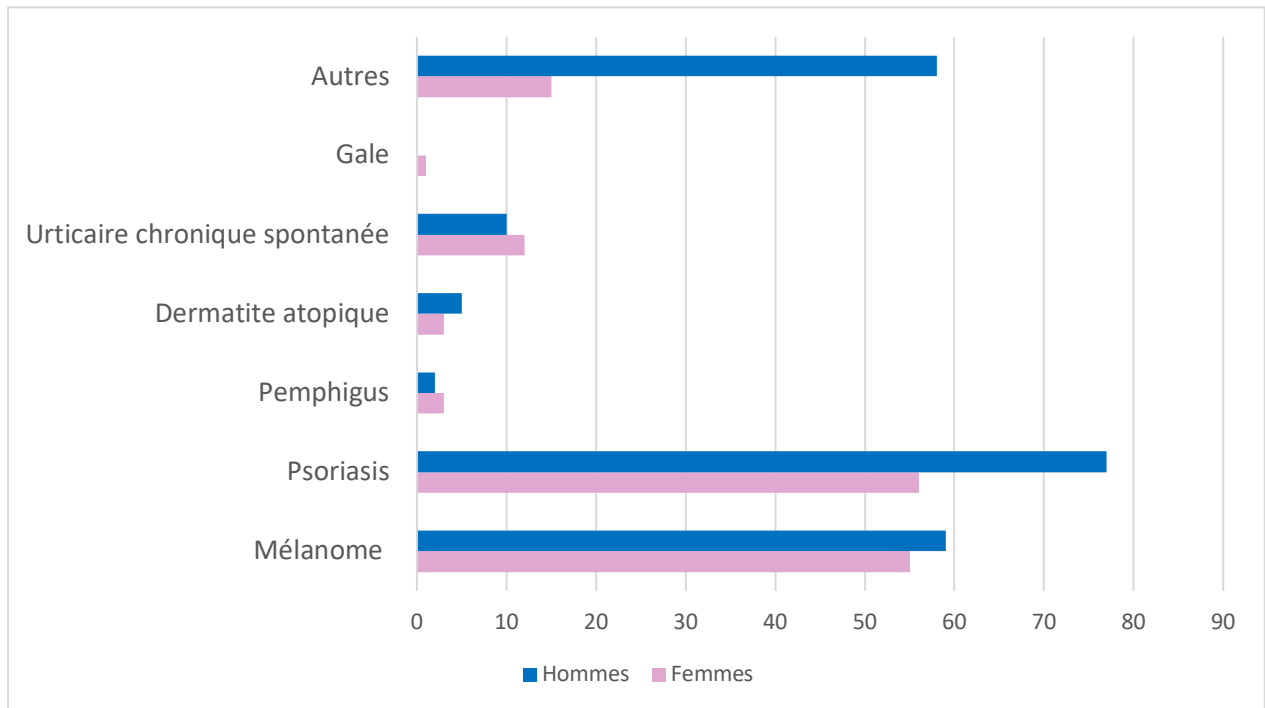
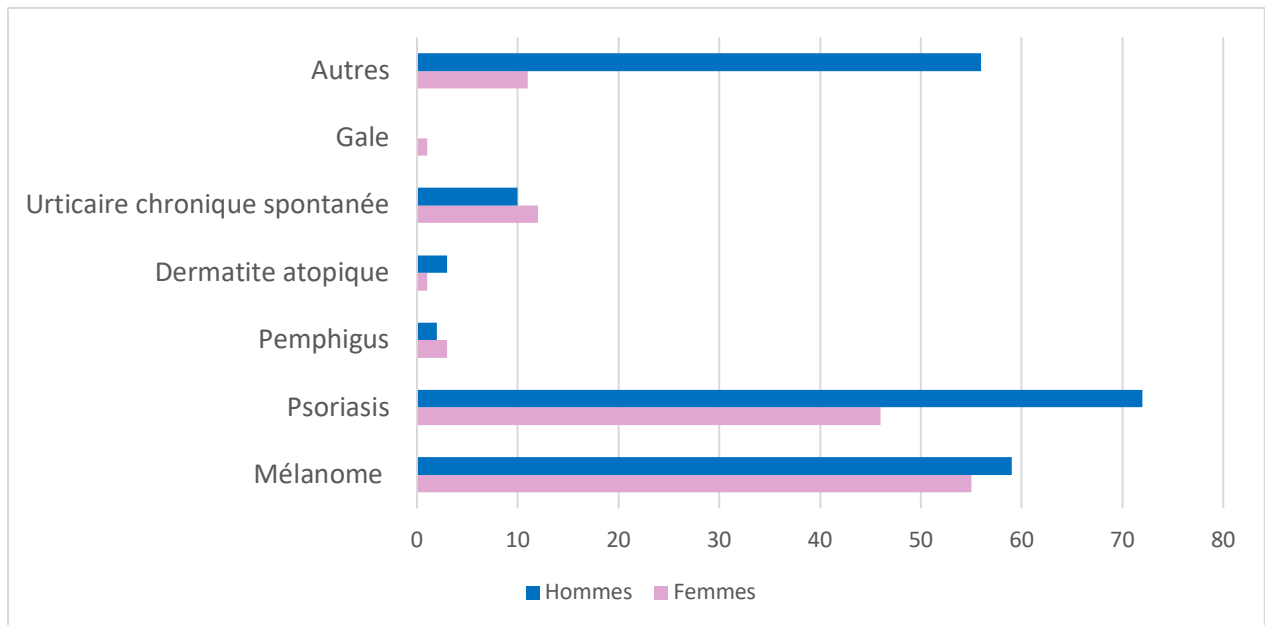


Figure 7 : Distribution de la sélection entre les femmes et les hommes, au screening, selon les pathologies dermatologiques – CHU de Rouen
(Source : Travail personnel)



[Figure 8](#) : Distribution de la sélection entre les femmes et les hommes, au screening, selon les pathologies dermatologiques – CHU de Rouen
(Source : Travail personnel)

Discussion

Pour les essais cliniques suivis au CHU de Rouen en dermatologie, on retrouve un ratio de 1 :1,56 pour la participation des femmes comparée à celle de hommes.

A noter que les résultats peuvent être sujets à des biais, d'abord un biais de sélection. En effet, un seul centre a été analysé. Il est indispensable de rappeler que l'échantillon étudié n'est pas représentatif de la population. De plus, les résultats de cette analyse ne peuvent pas être généralisés à d'autres domaines de la santé, puisque seuls les essais de dermatologie ont été observés.

ii. Proportion des femmes chercheurs et médecins en France

Il semble intéressant d'observer les proportions de femmes exerçant dans la recherche et la santé afin de savoir s'il existe une concordance avec le taux de participation féminin dans les études cliniques.

Tout d'abord, selon le bilan social de 2016, publié par l'INSERM, on note que les femmes représentent 67% des ingénieurs contre seulement 46% des chercheurs, soit sensiblement les mêmes taux qu'en 2012. [36]

L'état de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en France de 2017 indique que les « femmes sont proportionnellement moins nombreuses dans la fonction de chercheurs (26% de femmes) que dans les professions de soutien à la recherche (38%) ». Les personnels de soutien à la recherche correspondent aux techniciens qui participent à la recherche et développement en exécutant des tâches scientifiques et techniques sous le contrôle des chercheurs. [37]

La place des femmes en tant que professionnelles de la recherche semble – autant que la place des femmes participantes aux recherches – inférieure comparée aux hommes.

Ensuite, il est possible de faire une analyse de comparaison des effectifs de femmes et d'hommes professionnels de la santé. L'analyse recueille les données collectées en 2017, en France, par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), que l'on retrouve sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé français. [38]

Le tableau suivant compare les effectifs des femmes et hommes – tous modes d'exercices confondus (salariées hospitaliers et mixtes) exerçant dans différentes spécialités. [Tableau 1]

Spécialités	Ensemble des modes d'exercice	Femmes	Hommes
Ensemble des spécialités d'exercices	224 875	101 068	123 807
Spécialistes	122 625	54 634	67 991
Anesthésie-réanimation	11 396	4 166	7 230
Cardiologie et maladies vasculaires	7 090	1 796	5 294
Chirurgie infantile	324	150	174
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	466	52	414
Dermatologie et vénéréologie	3 979	2 775	1 204
Gériatrie	1 870	1 083	787
Hématologie	682	381	301
Neurochirurgie	564	84	480
Neurologie	2 571	1 258	1 313
Oncologie option médicale	1 017	531	486
Ophthalmologie	5 947	2 632	3 315
Pneumologie	3 050	1 262	1 788
Rhumatologie	2 606	1 205	1 401
Généralistes	102 250	46 434	55 816

Tableau 1 : Effectifs des femmes et hommes – tous modes d'exercices confondus (salariées hospitaliers et mixtes) exerçant dans différentes spécialités

(Source : [38])

Il est observé un total de 224 875 femmes et hommes médecins en 2017, dont 44,94 % de femmes et 55,06 % d'hommes. Certaines spécialités ressortent avec une majorité de femmes exerçant, c'est le cas pour la dermatologie et la vénéréologie, la gériatrie, l'hématologie et l'oncologie médicale.

iii. Proportion des femmes dermatologues au CHU de Rouen

Les effectifs de médecins au sein du service de Dermatologie du CHU de ROUEN peuvent être comparées aux données précédentes. Les proportions de femmes et d'hommes exerçant en tant que dermatologues ont été analysées. Les résultats du graphique ci-dessus concordent avec le fait que plus de femmes exercent en dermatologie. [Figure 9]

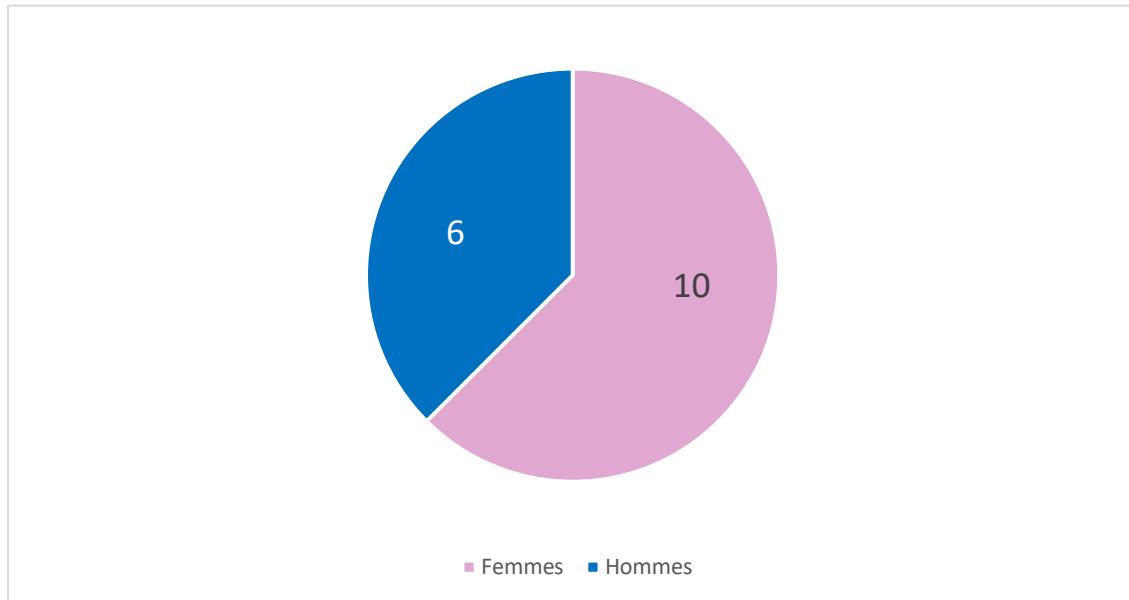


Figure 9 : Effectifs de femmes et d'hommes dermatologues au sein du CHU de Rouen.
(Source : Travail personnel)

L'augmentation du nombre de femmes dans les professions de la recherche et de la médecine pourrait être une solution, pour pallier les inégalités. D'après certaines scientifiques, le fait que les femmes soient directement concernées par les inégalités en santé, ces dernières pourraient être plus sensibles à la problématique. Claire MOUNIER-VEHIER, cardiologue au CHU de Lille explique que « chez les patientes, [elle] note des différences de prévention et de prise en charge selon que leur médecin traitant ou leur gynécologue est un homme ou une femme ». [1]

Il y aurait ainsi une vraie influence des professionnelles pour la santé des femmes. Seulement, la totale féminisation des professionnels de santé n'est pas le but recherché. Ainsi il reste indispensable de faire évoluer les mentalités et les formations des médecins et des scientifiques, afin de les sensibiliser aux différences entre les femmes et les hommes, existantes dans la santé.

II. CONSEQUENCES ET MOTIFS DES BIAIS DE PRISE EN CHARGE RELATIFS AUX FEMMES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES

II.A Hommes/ femmes : des différences au cœur des traitements

i. Quelques exemples : Aspirine, Somnifères, Vaccins

Depuis des années, les NIH ont pris conscience que « Comprendre l'origine des différences sexuelles est essentiel pour développer des nouveaux modes de prévention, de diagnostic et de traitement ». [10] En effet, les connaissances que nous avons, montrent qu'ils existent des différences dans la physiologie entre le sexe féminin et le sexe masculin. Ainsi, des paramètres tels que la pharmacocinétique, la pharmacodynamique peuvent être influencées différemment pour un même médicament pris par une femme ou un homme. Pour contrer et ne pas négliger ces potentielles différences, il est indispensable de déterminer si cliniquement un même médicament peut entraîner des effets divergents sur la tolérance, la sécurité et l'efficacité des molécules. Des scientifiques expliquent que les données sur les populations de sexes différents doivent être analysées séparément, pour éviter que les résultats ne masquent, dans les conditions réelles d'utilisation des molécules, des différences cliniques importantes dans les effets liés à la toxicité, dans les symptômes de la pathologie ou même dans les effets indésirables. [39]

Un exemple qui est souvent évoqué est celui de l'aspirine. Cette molécule a démontré ces différences à plusieurs reprises sur l'effet qu'elle procure sur le sexe féminin et le sexe masculin. Chez les femmes, l'aspirine est un facteur protecteur de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) sur le cerveau des femmes, tandis que chez les hommes, la molécule prévient le risque d'infarctus. [1]

Cette affirmation est démontrée dans une étude américaine de 2006, dans laquelle la consommation de l'aspirine a été analysée. Chez les femmes consommant de l'aspirine régulièrement et à faible dose³, la substance réduit de 17% le risque d'AVC comparé aux femmes qui n'en consomment pas. Tandis que chez les hommes, la consommation régulière et de faible dose diminue de 32% le risque d'infarctus. [10]

Certains vaccins devraient également attirer l'attention des professionnels de santé lors de leurs prescriptions. Une étude de 2008 a publié que le vaccin de la grippe – pris chez les femmes à une demie dose provoque une réponse immunitaire équivalente à celle observée chez des hommes qui ont reçu une dose complète. [40] Le cas est également démontré pour des vaccins contre la rougeole, l'hépatite B ou encore la fièvre jaune. L'explication provient de chercheurs qui ont montré que les femmes produisent le même taux d'anticorps que les

³ Dose minimale recommandée par l'Autorisation de Mise sur le Marché

hommes en recevant la moitié d'une dose. Le système immunitaire des hommes serait ainsi qualifié de « moins performant ». Cela serait dû à la testostérone, laquelle produite en plus grande quantité chez les hommes, freinerait plus les réactions du système immunitaire masculin que celles observées chez les femmes. [10]

Les vaccins développés contre l'herpès, au début des années 2000 ont montré des différences d'efficacité entre les deux sexes. Les scientifiques expliquent que ces distinctions étaient « flagrantes » avec « 73% des femmes séronégatives au moment de la vaccination qui ont bien été protégées, contre aucune efficacité démontrée chez les hommes ». [1]

Une molécule avait été médiatisée dans les années 2010, montrant des différences entre les deux sexes et leur réponse aux traitements. Le Zolpidem utilisé comme somnifères a revu sa dose recommandée pour les femmes, modifiée du fait de nouvelles données cliniques, vingt ans après sa mise sur le marché. En effet, la dose a été diminuée pour les femmes du fait que leur organisme élimine plus lentement les psychotropes. Il est discuté que « huit heures après une prise ; les femmes sont en moyenne plus nombreuses à présenter une concentration significative de la substance dans leur corps ». [41] Ainsi, en 2014, après avoir alerté sur les risques dits prolongés du médicament chez les femmes, la FDA a instauré des doses différentes chez ces dernières et chez les hommes. Ce fut la première molécule à avoir une prescription différente selon le sexe. [42]

Ces justifications sont décrites du fait que de nombreux résultats d'études cliniques menées principalement chez des hommes, soient extrapolés aux femmes. En effet, les procédures de diagnostic, les mises en place de mesures préventives et les posologies des traitements sont le plus souvent des données obtenues du sexe masculin appliquées au sexe féminin. Seulement, certaines prescriptions et administrations de traitements peuvent provoquer chez les femmes des risques de surdosage, d'effets secondaires méconnus des données analysées chez les hommes.

Il a été prouvé que lorsque l'élimination du Paracétamol – principale substance de nombreux analgésiques – est totale chez les hommes, ce taux d'élimination n'est que de 60 % chez les femmes. [43] Dans le même esprit, une étude a mis en évidence que différentes substances dont un anxiolytique - le Valium - n'avait pour la mise sur le marché de la molécule, pas analysé de données sur les femmes alors qu'elles représentent plus de deux millions de consommatrices de ce médicament, chaque année. [13]

Ces exemples prouvent que le faible taux de participation des femmes dans les protocoles de recherche clinique engendre un manque d'informations aussi bien sur l'efficacité des traitements que sur leurs effets indésirables. En conséquence, le sexe féminin serait sujet à plus d'effets indésirables liés aux médicaments que les hommes. [44]

ii. Des effets indésirables liés aux médicaments différents entre les deux sexes

Il y a peu d'études qui analysent les réactions indésirables liées aux médicaments et leurs différences entre les sexes. Du fait des disparités dans la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les habitudes de consommation de substances médicamenteuses, l'hypothèse est émise que les femmes souffraient plus de ces événements secondaires que les hommes.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), un effet indésirable est défini comme une « réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit médicamenteux ou à une activité de soin (mentionnés aux articles R.1211-29 et R.1211-30) ». De plus, un effet indésirable est qualifié de grave lorsqu'il correspond à un « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». [45]

Pour comprendre les différences entre les sexes concernant les médicaments et leurs risques de réactions secondaires ainsi que leur impact sur la santé, trois études vont être détaillées.

En premier lieu, une étude [46] publiée en 2009, menée en Allemagne et en Israël pendant deux ans, a sélectionné 2 371 patients hospitalisés dans divers services d'établissements de santé, dans les deux pays. L'objectif était de déterminer une relation entre les prescriptions faites aux patients, leur sexe, leur âge, le nombre total d'ordonnances et la classe des médicaments prescrits.

Le taux de femmes participantes était de 42,7% soit 1 012 patients. La moyenne d'âge – femmes et hommes confondus – était de 55,8 ans. Les hommes étaient en moyenne plus jeunes que les femmes (52,8 ans avec un écart-type de 39 - 71 contre 58,6 ans (44 - 80) pour le sexe féminin).

Le nombre moyen de prescriptions a été établi par patient. Ainsi, les femmes se voient prescrire en moyenne 11 médicaments contre 9 substances pour les hommes. Les réactions indésirables ont été analysées par médicaments, classés avec le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [47]

Les résultats montrent que 774 patients ont eu au moins un effet secondaire à la suite de l'administration d'un traitement dont 413 femmes (40,8%) et 361 hommes (26,6%).

Au total, ce sont 1 773 effets indésirables qui ont été observés avec 986 réactions indésirables médicaments reportées chez les femmes et 787 réactions reportées chez les hommes.

Les chercheurs révèlent que le risque d'évènements indésirables est plus élevé chez le sexe féminin, pour les substances médicamenteuses classées dans les thèmes : appareil digestif et métabolisme, système cardiovasculaire, système musculo-squelettique et système nerveux. La conclusion apportée détermine que les antibactériens et les anti-inflammatoires causent plus de réactions chez les femmes que chez les hommes. [46]

Cette observation avait été également décrite par une étude plus ancienne, dans laquelle des données d'un établissement de santé du Canada, de Avril 1986 à Mai 1996 ont été analysées. Les 2 367 participants étaient en moyenne âgés de 43 ans et le taux de participation du sexe féminin était de 74,1%. Les résultats montraient que les médicaments les plus fréquemment signalés comme provoquant des effets indésirables, appartenaient aux anti-infectieux (dont les antibactériens) (60,4% de tous les médicaments), aux substances agissant sur le système nerveux (à 21,5%) et les agents musculo-squelettiques (3,7%). Les différences entre les sexes peuvent expliquer que les médicaments soient responsables de plus d'effets indésirables chez les femmes. Les résultats relèvent un taux d'effets indésirables chez 50% des participantes contre 33,1% chez les patients masculins. [48]

Dans un second temps, une étude hollandaise, menée dans un établissement de santé hollandais et publiée en 2012, a examiné 843 dossiers médicaux de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et traités par différentes thérapies immunosuppressives. [49]

Parmi les 843 patients, la proportion de femmes était de 54%. La moyenne d'âge est de 42 ans (avec un écart type de 16-87 ans). Parmi tous les patients, 578 présentent une maladie de Crohn, 244 sont atteints d'une colite ulcéreuse et 21 ont une colite non classifiée.

Le but ici est d'analyser les différences entre les sexes concernant les effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs, pris par des patients atteints de MICI.

Différents traitements étaient consommés par les patients :

- des thiopurines,
- du méthotrexate,
- des cyclosporines,
- du tacrolimus,
- des anti-Tumeur Necrosis Factor (anti-TNF) : l'infliximab (REMICADE), l'adalimumab (HUMIRA), le certolizumab (CIMZIA).

A noter qu'il n'y avait pas de différence dans les prescriptions entre les patients féminins et masculins.

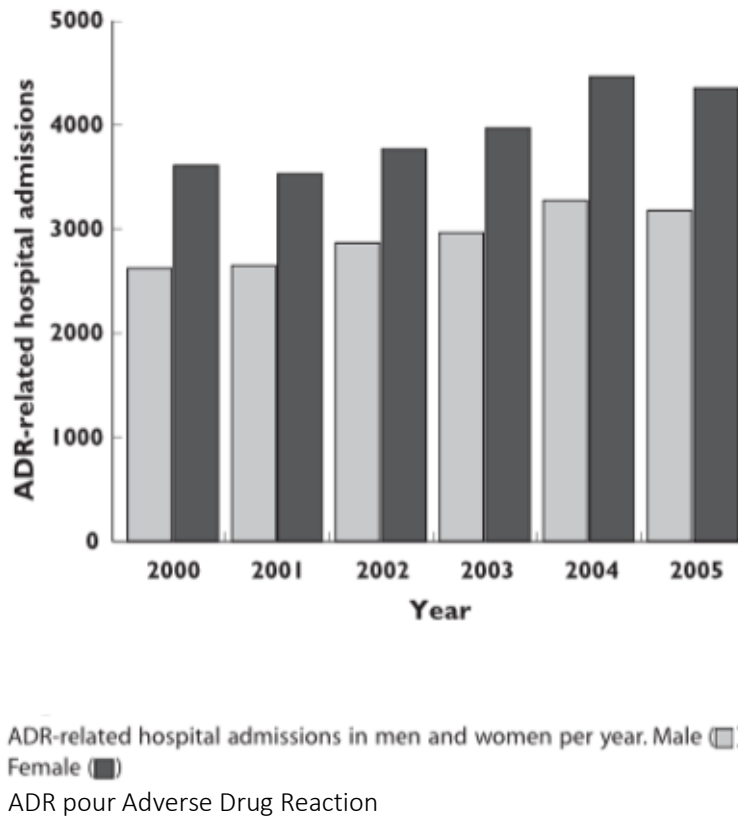
Les réactions indésirables aux médicaments n'ont montré aucune différence entre les sexes féminin et masculin, pour les molécules suivantes : les thiopurines, le méthotrexate et la cyclosporine.

Toutefois, il est rapporté que 77 patients ont développé une réaction indésirable à un ou plusieurs anti-TNF. Parmi eux, il est démontré significativement que plus de femmes sont atteintes : 54 patients soit 39% de toutes les femmes traitées par anti-TNF. Comparativement aux 23 hommes qui ont eu des effets à la suite de la prise d'un anti-TNF. En conséquence, le traitement a été arrêté chez 36 de ces patients dont 19% de patientes (versus 9% d'hommes).

Cette étude prouve que le traitement des MICI par des anticorps anti-TNF peut réellement provoquer un effet sur la santé des femmes qui apparaissent plus à risque de développer une réaction secondaire à la suite de la prise de ces substances et pour conséquence de devoir l'arrêter. [49]

Une étude également réalisée aux Pays-Bas sur les admissions hospitalières liées aux effets indésirables des médicaments, a été publiée en 2010. [50] L'analyse porte sur 9,2 millions de données recueillies à la suite d'admissions dans un établissement hospitalier entre 2000 et 2005. Au total, ce sont 9 287 162 entrées qui ont été enregistrées avec une répartition de 54% chez les femmes et 46% chez les hommes.

Parmi toutes ces enregistrements, 41 260 entrées ont été attribuées à un effet indésirable conduisant à une hospitalisation. Concernant les femmes, il y a eu 23 699 administrations, ce qui représente 57% de toutes les hospitalisations dues à une réaction indésirable médicamenteuse. Pour les hommes, ce sont 17 561 hospitalisations reportées soit 43% de toutes les entrées liées à un événement indésirable. Le tableau ci-dessous représente sur les 5 années, les admissions enregistrées chez les femmes et chez les hommes. [Figure 10]



[Figure 10](#) : Admissions des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux, chez les hommes et les femmes, par années.

(Source : [50])

L'analyse relève également que le nombre d'ordonnances était deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes et ce chiffre ne cesse d'augmenter au fil des années pour les deux sexes. Ainsi, entre 2000 et 2005, dans cet établissement de santé hollandais, il y a eu plus de 455 millions de prescriptions enregistrées pour les femmes, contre près de 286 millions d'ordonnances chez les hommes.

Les causes d'hospitalisations ont été recherchées afin de déterminer les classes de médicaments responsables. Les résultats ont été détaillés pour chaque classe de médicaments.

Tout d'abord, concernant les médicaments antinéoplasiques et les traitements immunosuppresseurs, il est retrouvé que les causes d'effets indésirables ne sont pas similaires. Les femmes sont hospitalisées à la suite d'agranulocytose, de fièvre et d'autres symptômes tels que des nausées et des vomissements ; tandis que les hommes étaient plus fréquemment admis en raison d'une pneumonie. Le risque relatif d'être hospitalisé pour des symptômes de nausées et de vomissements est significativement plus élevé chez les femmes.

Au sujet des substances agissant sur le système nerveux, il est également mentionné que les admissions sont en général plus élevées chez les femmes. Les causes qui ressortent sont l'empoisonnement et la constipation.

De même avec les médicaments ayant une action sur le système cardio-vasculaire, les hospitalisations sont plus importantes chez le sexe féminin. Dans cette catégorie de médicaments, apparaissent des risques relatifs les plus élevés pour les femmes, concernant les admissions liées aux effets indésirables.

Le tableau ci-dessous rapporte que les agents diurétiques et salidiurétique semblent être les principaux médicaments à l'origine des hospitalisations. A noter que les différences entre les deux sexes sont remarquables. [Figure 11]

Adverse reaction per drug type	Women (n)*	Men (n)*	RR (95% CI)†
Cardiac rhythm regulator (C01B)			
Heart dysrhythmia	49	52	0.79 (0.54, 1.17)
Cardiotonic glycosides (C01A)			
Unwanted drug effect	190	77	2.07 (1.59, 2.70)
Poisoning	291	101	2.42 (1.93, 3.03)
Coronary vasodilators (C01D)			
Syncope/collapse	128	170	0.63 (0.50, 0.79)
Saluretics and diuretics (C03A + C)			
Disorder kidney/ureter	57	48	1.00 (0.68, 1.47)
Hypo-osmolarity/hyponatraemia	642	101	5.33 (4.32, 6.58)
Hypokalaemia	163	40	3.42 (2.41, 4.83)
Hypovolaemia	348	231	1.26 (1.07, 1.49)
Renal failure	57	34	1.41 (0.92, 2.15)
Sympatholytics (C04A)			
Heart dysrhythmia	118	82	1.21 (0.91, 1.61)
Other antihypertensive agents (C02A + C)			
Angioneurotic oedema	83	66	1.05 (0.76, 1.45)

*Number of admissions in the period 2000–2005; †Relative risk of ADR hospitalizations with respect to total hospital admissions;

Figure 11 : Liste de médicaments agissant sur le système cardiovasculaire et leur relation aux réactions indésirables médicamenteuses

(Source : [50])

Pour les autres classes de médicaments, les différences entre les deux sexes sont moins significatives. D'abord pour les stéroïdes tels que les hormones antéhypophysaires, ovariennes), dont leur utilisation est principalement sexe dépendante, il n'y a eu que peu ou pas d'admissions à l'hôpital chez les hommes. De plus, concernant les stéroïdes corticosurrénaux, les insulines et les antidiabétiques, il n'apparaît pas de disparités : les molécules sont aussi fréquemment associées aux réactions indésirables chez les femmes que chez les hommes.

Cet article montre que les antirhumatismaux, les anticoagulants et les salicylés relèvent un nombre plus élevé de risques d'hospitalisations chez les femmes que chez les patients de sexe masculin. A noter que les doses ingérées pour chaque patient ne sont pas données dans la publication. Les saignements gastro-intestinaux, l'hématurie et l'hémoptysie étaient respectivement les causes principales des réactions médicamenteuses à la suite des traitements anti-rhumatismes et les anticoagulants. [50]

Ainsi, le sexe féminin peut être considéré comme étant un facteur de risque dans la survenue d'un effet indésirable à la suite de la prise d'un médicament. Le nombre d'hospitalisations et d'évènements indésirables reste élevé chez les femmes, comparé à celui chez les hommes.

Les professionnels de santé doivent être conscients de ces différences de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de consommation lors de leurs prescriptions. Toutefois, il est indispensable de garder en tête que les hommes aussi sont exposés à ces réactions médicamenteuses. Il apparaît ainsi primordial que les différences de risques entre les femmes et les hommes soient davantage étudiées mais qu'il ne faut négliger aucune population afin de comprendre la physiologie de chacun et son effet sur les réponses aux traitements.

II.B Des différences dans le diagnostic et la prise en charge

Des différences, mêmes parfois minimes, sont observées dans l'efficacité et la sécurité des molécules entre les sexes féminin et masculin. La physiologie est propre à chacun, d'abord par la fonction reproductrice mais également par des différences au niveau des grands systèmes physiologiques : cardiovasculaire, gastro-intestinale, neurologique, respiratoire, musculo-squelettique, immunologique et rénale. [51]

Ces inégalités pouvant exister entre les femmes et les hommes, il est intéressant de comprendre si celles-ci ont un impact sur le diagnostic des maladies et leur prise en charge.

i. Les maladies cardiovasculaires chez les femmes

Les MCV sont, dans le monde, la première cause de mortalité. En France, elles représentent la première cause de mortalité chez les femmes et la deuxième cause chez les hommes, après les cancers. [52] Ces maladies sont à l'origine d'environ 150 000 morts par an en France, soit 28% de toutes les causes de décès. [53]

Ces pathologies restent l'une des principales causes de morbidité avec 3,5 millions de patients traités en 2012. [52] Il est recensé, en France, environ 120 000 infarctus du myocarde chaque année. Des disparités existent là encore, un tiers des décès chez les femmes et plus du quart des décès des hommes sont dus à une MCV. [53] Sur les 150 000 patients décédés de MCV en France, chaque année, 54% sont des femmes. [54]

Pour comparaison, chez les femmes, les MCV sont responsables de huit fois plus de décès que le cancer du sein. Une femme sur 24 décèdera d'un cancer du sein, contre une femme sur trois pour une MCV. [55]

Il apparait que ces maladies touchent de plus en plus de femmes, alors que le grand public et les professionnels gardent en tête que les hommes sont majoritairement touchés. Du fait des habitudes de vie qui ont évolué, de nouveaux facteurs de risques se sont développés chez les femmes : tabac, alcool, stress, manque d'activité physique, mauvaise alimentation. En effet, 80% de ces maladies sont causées par le tabagisme, une consommation nocive de l'alcool, un manque d'exercice, au stress... [56] De plus, il faut garder à l'esprit que la physiologie et les réactions aux maladies diffèrent entre les femmes et les hommes.

Tout d'abord, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) explique qu'il n'existe pas de facteurs de protection. En effet, les facteurs concernant les risques hormonaux ne sont pas encore assez pris en compte. Les femmes se sentent protégées jusqu'à la ménopause, et de ce fait, se pensent moins concernées par ces pathologies, cependant il n'en est rien. [55]

Ensuite, cet enjeu de santé publique relatif aux MCV et plus spécifiquement aux infarctus, est lié aux symptômes atypiques que l'on retrouve chez les femmes. Pour cause, les manifestations cliniques diffèrent des classiques douleurs thoraciques en étau irradiant du bras gauche jusqu'à la mâchoire, bien connus et bien diagnostiqués pour les hommes. Chez les femmes, dans près d'un cas sur deux ; en plus des douleurs dans la poitrine ou l'épaule ; des symptômes tels que des difficultés à respirer, des palpitations, un essoufflement à l'effort ou au repos ; une fatigue persistante ; des troubles digestifs associés à des nausées, des douleurs dans l'estomac des sueurs vont être ressentis. [1]

De surcroit, de nombreuses femmes et quelques fois certains professionnels de santé ont tendance à attribuer ces manifestations à d'autres pathologies et à minimiser les risques. Claire MOUNIER-VEHIER – également présidente de la Fédération Française de Cardiologie – explique par exemple que les problèmes respiratoires vont être assimilés à une atteinte des poumons surtout chez les fumeuses, les maux d'estomac à un ulcère...

En conséquence, les femmes et médecins ne s'alarment pas par méconnaissance de ces symptômes très peu connus, les patientes se retrouvent moins bien dépistées et avec une prise en charge plus tardive. [1]

Une étude britannique, menée sur des données de 1998 à 2005 dans le centre médical Hull Royal Infirmary, a montré que 34% des femmes qui avaient fait un infarctus n'avaient pas été diagnostiquées contre 27% chez les hommes. [57]

De plus, les scientifiques savent que quand un infarctus est diagnostiqué chez une femme, celle-ci est aussi bien prise en charge lors de la phase aiguë⁴ qu'un homme, mais sa survie à 30 jours reste moins bonne. La survie estimée à 30 jours n'était que de 78,4% chez les femmes contre 88,0% chez les hommes. [58] L'explication vient du fait d'une part de la différence de physiologie. Le réseau coronarien chez les femmes est caractérisé comme plus fin que celui des hommes et avec le délai de diagnostic celui-ci se retrouve plus détérioré. D'autre part, le délai de prise en charge reste plus élevé chez les femmes. Comme vu précédemment, les manifestations préalables ne sont pas toujours bien repérées. Par conséquent, les patientes appellent les urgences moins vite et les professionnels de santé ne pensent pas toujours, tout de suite, à un infarctus du myocarde. [1]

Les nombreux progrès techniques ont fait diminuer les complications rencontrées dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Pourtant, il apparaît toujours une différence dans le traitement entre les femmes et les hommes.

Des travaux ont prouvé que les femmes souffrant de MCV reçoivent moins de traitements curatifs tels que les traitements de types bêtabloquants (réduisant la fréquence cardiaque et la pression artérielle) ou encore les traitements par une statine (permettant de réduire le taux de cholestérol). De plus, ces patientes ne bénéficient pas toujours autant des techniques de revascularisation du cœur comme les pontages coronariens et les angioplasties avec la pose de stents. Les femmes ayant une coronaropathie stable ont moins accès aux techniques invasives et non invasives et par ailleurs le traitement par revascularisation est moins fréquent chez ces dernières (2,6% chez les femmes versus 2,2% chez les hommes). [59]

Une autre étude – dont les données sont issues du registre CLARIFY (pour « prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary disease ») – mentionne le fait que les femmes reçoivent un traitement moins optimal que les hommes dans le traitement des coronaropathies stables. [60] La coronaropathie également nommée insuffisance coronarienne est caractérisée par le rétrécissement des vaisseaux sanguins qui irriguent le cœur. Dans certains cas, cette pathologie conduit à l'infarctus du myocarde.

Le registre CLARIFY, traduit en français par « Registre prospectif d'observation longitudinale de patients souffrant de maladie coronaire stable », a inclus plus de 33 000 patients, de 45 pays du monde entier, ayant une maladie coronaire stable. Cette base de données a été conçue pour améliorer les connaissances des maladies coronariennes. [61]

⁴ Phase aiguë : le patient arrive à l'hôpital avant la douzième heure du début de la douleur. Un infarctus subaigu ou « semi-récent » est définie lorsque le patient arrive au-delà de la douzième heure.

L'étude a également analysé les données sur un an chez 30 977 patients présentant une coronaropathie stable, dont 7002 (soit 22,6%) femmes et 23 975 (soit 77,4%) hommes. A noter que les patientes étaient plus âgées que les hommes, par conséquent plus susceptibles de souffrir d'hypertension et de diabète et moins susceptibles de pratiquer une activité physique. Cependant, les résultats à un an étaient similaires entre les deux sexes concernant les risques de décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'accident vasculaire cérébral. [60]

Une publication anglaise de 2000, a montré que les femmes prises en charge pour un infarctus du myocarde mettaient en moyennes 12,5 min de plus que les hommes avant d'arriver dans un établissement de santé : 132,5 minutes (76 à 291 minutes) pour les femmes contre 120 minutes (60 à 240 minutes) pour les hommes. Les auteurs avaient également déjà observé que les femmes atteintes étaient moins susceptibles que les hommes, de recevoir de l'aspirine immédiatement lors du diagnostic (87,8% contre 91,3% respectivement), de même pour l'administration de bêtabloquants à la sortie de l'hôpital (31,6% contre 44,9%). [58]

A la suite d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde, le patient peut suivre une réadaptation cardiovasculaire. Cette procédure permet – en France – de diminuer le risque de décès d'environ 25 % et une baisse des ré-hospitalisations de 20 %.

La cardiologue Natalia Kpogbemabou – de l'hôpital de Wattrelos (Hauts-de-France), spécialiste dans la réadaptation cardiaque – explique que des inégalités sont observées entre les femmes et les hommes en termes d'accès à cette réadaptation. Le médecin mentionne que seulement une femme sur cinq victimes d'un infarctus accepte d'y participer, contre un homme sur trois.

Une première explication apportée est celle que les femmes se renferment vers leurs responsabilités domestiques ou par un manque de temps ou d'énergie. De plus, les hommes étant les plus nombreux inscrits à ces programmes, les femmes peuvent être découragées à y participer elles aussi. [55]

Comparativement aux 120 000 infarctus du myocarde recensés chaque année, l'accident vasculaire cérébral touche lui 130 000 personnes chaque année, en France. L'AVC est l'équivalent pour le cerveau des maladies coronariennes. Cet accident survient lorsque le flux sanguin rencontre un obstacle, que ce soit un caillot sanguin ou bien un vaisseau sanguin rompu, qui va alors bloquer son passage pour irriguer les différentes parties du cerveau. L'AVC est la première cause de handicap physique de l'adulte français. [62]

Là aussi, les facteurs de risques vasculaires diffèrent entre les femmes et les hommes. Par exemple, les femmes sont plus âgées que les hommes au moment de leur accident. [63]

Une étude a montré que chez les femmes, la présence d'une fibrillation auriculaire contribue à une mortalité plus élevée après un AVC que chez les hommes. [63]

Les scientifiques mentionnent que les taux d'hypertension et de fibrillation auriculaire sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes avec 60% chez les femmes contre 56% chez les hommes et 24% contre 22% respectivement. A noter qu'à l'inverse, les taux de diabète sucré (16% contre 20%) et de tabagisme (15% à 16%) sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes. [64]

Une autre étude a observé que certaines caractéristiques spécifiques aux femmes sont de véritables facteurs de risque. Ainsi, le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté avec l'hypertension gestationnelle (avec un risque relatif (RR) de 1,51), l'ovariectomie (avec un RR de 1,42, l'accouchement prématuré (avec un RR de 1,62) et à la naissance (avec un RR de 1,86). Le risque relatif mesure le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre. Cette étude montre également que l'hystérectomie (acte chirurgical consistant à supprimer tout ou partie de l'utérus) serait un facteur protecteur contre l'AVC (RR de 0,88). [65]

A travers ces exemples des maladies vasculaires, une réelle inégalité face au diagnostic et à la prise en charge apparaît entre les femmes et les hommes. De plus, les différences physiologiques, hormonales rendent les femmes plus sensibles. Les facteurs de risques peuvent être différents pour chacun des patients. Ainsi, les femmes sont plus sujettes à des facteurs de risques tels que la fibrillation auriculaire ou l'hypertension. Cette problématique est devenue un enjeu pour évoluer vers un changement des croyances et mentalités aussi bien au niveau de la culture médicale que chez le grand public.

ii. Les cancers du poumon

Chez les femmes, le cancer du poumon occupe la troisième place des cancers les plus fréquents, derrière les cancers du sein et du côlon rectum. Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, ensuite du poumon et enfin du côlon-rectum. Le cancer du poumon est en France, à l'origine de plus de 30 000 décès par an, dont 67% chez les hommes. [66] Ce type de cancer est qualifié comme cancer évitable, du fait que la première cause responsable soit la consommation de tabac. Huit cancers sur dix seraient liés au tabagisme.

De plus, en Europe, entre la fin des années 1980 et le début des années 2000, une tendance s'est inversée : il y a une augmentation de 27% dans le taux de cancer du poumon chez les femmes (augmentation de 9,0 à 11,4 cas pour 100 000 femmes).

Une publication de 2006 a indiqué que le cancer du poumon restait un véritable problème de santé mondial avec une estimation de 965 446 nouveaux cas par an chez l'homme et de 386 875 chez la femme. [67] Une seconde publication met en lumière que plus de 1 million de personnes dans le monde mourraient de cette pathologie. [68]

De même que pour les MCV, il est essentiel de faire le constat des différences entre les femmes et les hommes développant un cancer du poumon et de comprendre si ces inégalités ont un impact sur le traitement et le pronostic de la maladie.

Premièrement, les taux d'incidence peuvent être analysés en fonction des deux sexes. Le cancer du poumon à petites cellules – qui est un cancer très malin avec une localisation plutôt centrale dans le poumon – représente 17% à 34% des cancers du poumon chez la femme, contre 15% à 20% chez l'homme. [69]

Concernant des patients non-fumeurs, il a été révélé que le carcinome broncho-alvéolaire (adénocarcinome pulmonaire primitif) est deux à quatre fois plus fréquent chez le sexe féminin comparé au sexe masculin. Toutefois, le taux d'incidence des carcinomes épidermoïdes (cancer du poumon non à petites cellules) est plus faible chez les femmes que chez les hommes, avec 10% à 30% des cas chez celles-ci et de 30% à 55% chez ces derniers. [69]

Le tabagisme est défini comme le facteur de risque le plus important de développement du cancer du poumon. Il a été prouvé que plus de 85% des patients atteints d'un cancer du poumon ont des antécédents de tabagisme, tandis que 20% des fumeurs développent un cancer du poumon. Parmi les non-fumeurs, il a été observé que 20% des femmes et 10% des hommes développent un cancer du poumon – principalement un adénocarcinome. [70]

Dans un second temps, des études montrent que les femmes ont généralement un meilleur pronostic que les hommes dans la réponse aux traitements et dans le taux de survie. Une première analyse a observé des différences des réponses aux chimiothérapies entre les femmes et les hommes. Selon cette publication de 2007, les survies médianes à un et deux ans ont été calculées. Les résultats évaluent un taux de survie plus élevé chez les femmes avec 11 mois de survie contre 8 mois de survie chez les hommes. Le taux de survie à un an était de 46% des cas tandis que celui à deux ans était de 19% chez les femmes. Pour les hommes le taux était de 35% à un an et 13% à deux ans de survie. De plus, le risque de décès était retrouvé inférieur de 14% chez les femmes que chez les hommes. [71]

Toutefois, des analyses suggèrent que les femmes peuvent être plus sensibles que les hommes aux effets néfastes des agents cancérigènes du tabac. [72] Des études ont mentionné que les femmes atteintes d'un cancer du poumon ont tendance à être plus jeunes, avec une moyenne de 31 ans d'antécédents de tabagisme contre 52 ans chez les hommes. [73]

Néanmoins, même si des différences entre les deux sexes sont notables concernant les cancers du poumon, il faut bien garder en tête qu'il existe de nombreux autres acteurs comme les prédispositions génétiques et physiques, la pollution environnementale, l'exposition professionnelle à l'amiante et au radon... [74]

iii. Les pathologies digestives

Un troisième type de pathologie peut illustrer les différences de santé entre les femmes et les hommes : les maladies digestives.

D'abord, l'ulcère gastroduodéal pour lequel chaque année, en France, on recense 90 000 nouveaux cas d'ulcères diagnostiqués. Ce chiffre correspond à 0,2 % de la population adulte touchée. Il existe une vraie différence de prévalence, selon laquelle une femme sur cinq est touchée contre un homme sur trois. Les scientifiques savent que les femmes sont plus touchées par des ulcères d'estomac avec un pic de prévalence entre 55 et 65 ans. Tandis que les ulcères duodénaux surviennent majoritairement chez les hommes, avec un pic de prévalence de 40 à 50 ans. [75]

Au contraire, pour le syndrome de l'intestin ou côlon irritable, les MICI, les prévalences montrent tout de même, des différences entre les deux sexes. En France, les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes par le syndrome de l'intestin irritable. [75] Les MICI touchent environ 56 % de femmes contre 44 % d'hommes. [76]

Pourtant, une fois que les femmes sont touchées par l'une de ces maladies, les symptômes sont plus importants et des inégalités apparaissent. Les patientes vont alors ressentir plus de désagréments que les hommes, comme des douleurs, des ballonnements, des épisodes de constipation...

Comme dans l'ulcère gastroduodéal, les hormones sont en jeu. En effet, les maladies digestives sont étroitement liées aux cycles hormonaux et donc une attention doit être renforcée lors des phases clés de la vie hormonale (première contraception, grossesse, ménopause). Ainsi, le diagnostic de ces maladies se voit plus complexe du fait qu'au cours de leur vie, les femmes – en fonction de leur âge, de leur cycle hormonal – vont exprimer les symptômes chacune à leur manière. Néanmoins, le diagnostic posé, les traitements attribués que ce soit aux plus jeunes femmes, aux plus âgées ou aux hommes seront identiques. Les prescriptions ne prennent pas en compte ces différents statuts ; explique Eric HOUDEAU, Directeur de recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de Toulouse [1]

Un autre cancer des plus fréquents est le cancer colorectal. En 2012, ce cancer est à l'origine d'environ 694 000 décès, ce qui représente 8,5 % de l'ensemble des décès par cancer dans le monde. Pour ce type de pathologie, de nombreuses études ont montré que le cancer ne se localisait pas aux mêmes endroits, que l'on soit une femme ou un homme. Ainsi,

chez les femmes, les tumeurs sont retrouvées dans le colon alors que chez les hommes (54%) elles sont localisées plus près du rectum. [77]

A cet élément, il est indispensable d'ajouter qu'il a été démontré que les sondes de coloscopie, utilisées pour le dépistage du cancer colorectal, atteignent moins efficacement la zone proximale où se développent les tumeurs chez les femmes. [10] [77]

Ces trois grands types de pathologies sont à l'origine de nombreux décès en France et dans le monde. De plus, ces domaines montrent qu'il existe bien des inégalités dans leur diagnostic mais également dans leur prise en charge, entre les femmes et les hommes. L'enjeu crucial est que tous les acteurs de la santé soient préoccupés par ces inégalités même également de systématiser les études des différences sexuelles dès les premiers essais cliniques. Même si, par la suite, les différences entre les sexes féminin et masculin ne se révéleront pas toutes significatives, elles auront été étudiées. [78] Les normes physiologiques et pathologiques ne devraient plus être seulement définies par rapport aux patients de sexe masculin.

II.C Les motifs de cette sous-représentation

Les inclusions des femmes dans toutes les phases des essais cliniques ne doivent pas être négligées. D'une part, en raison des différences existantes entre les deux sexes d'un point de vue physiologique et pathologique ; d'autre part, du fait des différences face à la sécurité et l'efficacité des médicaments liées aux sexes. Comment expliquer cette sous-représentation des femmes dans les études cliniques ?

i. Les hommes plus accessibles/abordables à sélectionner

Une des raisons des plus simples avancées est celle des différences hormonales chez les femmes sont plus complexes à étudier et peuvent influencer les effets des médicaments, par rapport aux hommes. En effet, les variations du cycle menstruel, les traitements hormonaux ou encore la ménopause peuvent modifier l'absorption, le métabolisme, l'élimination et même les interactions des médicaments. [79] Ainsi, les hommes apparaissent plus faciles d'accès à étudier, tandis que les femmes sont qualifiées comme groupe inhomogène et plus fastidieux à analyser.

Ensuite, une préoccupation non négligeable est celle concernant les effets indésirables potentiels sur la reproduction conduisant à définir les femmes enceintes comme une « population vulnérable ». Pendant des années, les femmes en âge de procréer ont totalement été écartées des essais cliniques. [12] Le risque de grossesse et la prise de contraceptifs

hormonaux sont donc les deux principaux motifs avancés par les acteurs de la recherche et de la santé.

Toutefois, il peut être envisagé d'ajouter que les responsabilités familiales, les obstacles socio-économiques et culturels peuvent dissuader les femmes de participer aux essais cliniques. [80]

ii. Le désir de procréation, les femmes enceintes et les études cliniques

Évidemment, les femmes peuvent participer aux études cliniques. Leur participation est indispensable pour comprendre et améliorer les connaissances médicales. Néanmoins, les professionnels doivent avoir des considérations lors de la sélection de femmes en âge de procréer. La réglementation impose que ces femmes participantes prennent les précautions nécessaires pour se protéger de toute grossesse pendant l'exposition au traitement et pendant toute la durée de l'étude voire plus si nécessaire.

En France, dans tous les protocoles de recherche ainsi que dans les notes d'informations et consentements, il est noté : « Une femme est considérée comme en âge de procréer si elle est réglée, qu'elle n'est pas ménopausée (> 12 mois continus d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et qu'elle n'a pas fait l'objet d'une stérilisation chirurgicale (ablation des ovaires et/ou de l'utérus) ». Les exemples de méthodes contraceptives non hormonales associées à un taux d'échec < 1 % par an sont donnés en exemple : « ligature bilatérale des trompes, stérilisation masculine, contraceptifs hormonaux qui inhibent l'ovulation, dispositifs intra-utérins libérant une hormone et dispositifs intra-utérins au cuivre ». Il est ajouté que « la fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'étude clinique ainsi que du mode de vie habituel choisi de la patiente et que l'abstinence périodique (par exemple, les méthodes du calendrier, de l'ovulation ou post-ovulation, la symptothermie) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.

Les notes d'information ont pour but d'informer les patients se prêtant à une recherche. Le consentement est le document attestant que le patient a bien compris la recherche, qu'il en a été clairement informé et qu'il accepte de participer à celle-ci.

Concernant les hommes, il est spécifié que les participants acceptent « de rester abstinent (ne pas avoir de rapports hétérosexuels) ou d'utiliser des méthodes contraceptives (par exemple, préservatifs) au cours de la période de traitement et pour certains essais, les hommes doivent accepter de ne pas faire de dons de spermatozoïdes pendant la durée de l'étude ainsi qu'après une durée définie à la suite de l'administration de la dernière dose des molécules à l'étude ».

Ces documents doivent ainsi, détailler autant d'éléments que possible ; pour protéger les participants, pour éclaircir les risques potentiels pour le fœtus liés au médicament expérimental. Si aucune donnée pertinente n'est disponible, cela doit également être spécifié. [81] De plus, les investigateurs, avant toute inclusion, doivent vérifier que les femmes participant à un essai ne soit pas enceinte et tout au long de l'étude qu'elles ne le deviennent pas.

Le principal obstacle à inclure les femmes enceintes réside dans le fait que les connaissances sur les molécules ne permettent pas toujours de prédire si elles peuvent ou non causer des malformations congénitales. Les scientifiques expliquent qu'il est essentiel de développer des modèles scientifiques spéciaux afin de comprendre s'il est légitime ou non d'attribuer un lien de causalité entre la recherche clinique interventionnelle suivie pendant la grossesse et les malformations congénitales qui peuvent survenir. [82]

Les femmes enceintes sont donc un sous-ensemble représentatif du sexe féminin. L'état dit de grossesse est physiologiquement différent de l'état de non-grossesse. Ces changements peuvent modifier la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité des substances médicamenteuses. [82] Des auteurs qualifient les femmes enceintes comme un groupe « orphelin », dans les sous-populations. [83]

Le manque de connaissances amène au fait que les recommandations sur les dosages – établis à l'origine chez les hommes ou chez les femmes – sont automatiquement extrapolées aux femmes enceintes. [82] Une problématique de santé publique est la nécessité d'évaluer également l'efficacité et la sécurité des traitements pendant la grossesse chez les femmes. [84]

Une étude a montré que les deux tiers des femmes enceintes se voyaient prescrire un médicament « autre qu'un supplément vitaminique ou minéral » pendant leur grossesse. Parmi ces prescriptions, près de la moitié concernaient un médicament dont la tératogénicité était inconnue ou qui présentaient des effets tératogènes. [85]

De telle sorte qu'avec la prise de médicaments prescrits hors-AMM – c'est-à-dire sans directives spécifiques du fabricant pour cette population – les femmes enceintes se retrouvent médicalement vulnérables. [86] [87]

Une étude publiée en 2002, a analysé les nouveaux traitements approuvés par la FDA et commercialisés entre 1988 et 2000. Pour ces 468 médicaments, les risques ont été classés selon la classification TERIS (Teratogen Information System) en trois catégories :

- aucun risque, risque minimal ou risque faible,
- associé à un risque faible, modéré ou élevé,
- risque indéterminé.

Il a été retrouvé que dans 91,2% des cas, le risque tératogène était indéterminé.

Cette étude met aussi en évidence qu'il existe des données insuffisantes sur l'innocuité chez des femmes enceintes pour plus de 80% des 468 médicaments au cours des dernières années aux États-Unis. [88]

Une seconde étude, qui a examiné 172 traitements thérapeutiques, approuvés par la FDA entre 2000 et 2010, a relevé que le risque tératogène chez la femme enceinte était indéterminé pour 168 (soit 97,7%) des médicaments. En outre, la quantité de données disponibles concernant l'innocuité de la grossesse était inconnue pour 126 (soit 73,3%) de ces traitements.

Les données de la précédente étude de 2002 ont été revues dans cette même publication, afin de déterminer si des révisions dans les catégories de risque avaient été effectuées au cours des dernières années. Ainsi, pour les médicaments approuvés entre 1980 et 2000, seuls 23 (soit 5%) ont changé de catégorie de risque : de risque indéterminé vers risque faible ou modéré. Ces évolutions dans les données sont validées grâce aux services d'information sur les tératogènes, aux études de cas-témoins à grande échelle et à l'aide des registres de grossesse.[84]

Ces données prouvent que les fabricants de médicaments ne sont pas tenus de recueillir ou d'étudier les réponses aux traitements lors de la grossesse. [83] Toutefois, dans de nombreux pays, des procédures sont mises en place pour pallier ce manque d'informations sur l'innocuité des médicaments pendant la grossesse.

En France, l'ANSM indique d'une part que « de manière générale, l'utilisation de médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, doit être évitée au cours de la grossesse. En cas d'affection aiguë ou chronique, le professionnel de santé peut envisager la nécessité d'un traitement médicamenteux chez une femme au cours de sa grossesse. Si un traitement s'avère nécessaire, il revient au prescripteur d'en évaluer le bénéfice risque pour la patiente et son enfant à naître ». D'autre part, il est ajouté que dans les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » donne des informations sur les « données de sécurité disponibles (animales et/ou cliniques) ainsi que sur la conduite à tenir au cours de la grossesse ».

En plus de l'évaluation du risque au cours de la grossesse conduite dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), une surveillance post-AMM est mise en place à travers la pharmacovigilance. En effet, tous les professionnels de santé se doivent de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance. Il en est de même pour les patients ou les associations de patients qui peuvent également signaler tout effet indésirable. [45] A noter que la tératovigilance fait partie intégrante de la pharmacovigilance, elle en est même à l'origine depuis le drame de la thalidomide.

La tératovigilance est ainsi définie comme une partie de la toxicologie clinique qui s'intéresse à l'étude des malformations morphologiques, physiologiques, aux troubles du comportement coïncidant avec la prise d'un médicament durant la grossesse. [89]

Aux États-Unis, il existe des registres de grossesses. Ce sont des méthodes de collecte d'informations sur les médicaments nouvellement commercialisés qui permettent d'obtenir des éléments, sur les médicaments pris pendant la grossesse et de connaître leurs effets le plus rapidement possible après leur commercialisation et leur consommation dans la « population réelle ». Ces registres sont de plus en plus nombreux et des normes plus rigoureuses sont utilisées pour leur conception. [90]

Un système de surveillance post-commercialisation est également mis en place, comme en France. Il est basé sur des déclarations volontaires d'effets indésirables suspectés, faites aux fabricants de produits pharmaceutiques ou à la FDA. Ce système n'est, de ce fait, pas optimisé et ne garantit pas que les traitements approuvés ne produisent pas d'effet tératogène pendant les grossesses. [91] Les informations sont souvent de qualité insuffisante pour permettre une analyse rigoureuse. [92]

Des scientifiques expliquent que cette surveillance post-marketing devrait être capable de détecter des augmentations telles que deux fois ou plus la fréquence des anomalies congénitales majeures, des augmentations de cinq fois ou plus de la fréquence des incapacités intellectuelles, une fréquence d'au moins 10% d'anomalies chez les enfants de femmes traitées avec tel médicament pendant la grossesse. Ils ajoutent que le système doit évoluer et donnent par exemple le fait que des procédures nouvelles et complémentaires devraient être mises en place, comme par exemple des registres ou des cohortes d'exposition à la grossesse ainsi que des examens directs des sous-ensemble de nourrissons dont les mères ont reçu un traitement pendant diverses périodes de grossesse. [91]

Les femmes doivent être de plus en plus impliquées dans les projets de recherche et principalement dans les premières phases de développement des médicaments. D'ordinaire, les femmes enceintes ne participent pas aux études cliniques portant sur des substances pouvant être contre-indiquées pendant leur grossesse. De plus, si une patiente sélectionnée pour une recherche, tombe enceinte durant l'étude, elle doit normalement en sortir. Toutefois, pour des substances dont il n'y a pas de contre-indication pendant une grossesse, les femmes en âge de procréer, celles enceintes et les patientes ménopausées peuvent participer. Quelques mesures sont, cependant, à bien prendre en compte.

Dans un premier temps, avant que toutes femmes en âge de procréer ne soient incluses dans un essai clinique, des études de toxicité sur la reproduction doivent être menées chez au moins deux espèces animales. Ces données permettent de donner un premier aperçu sur le profil de risque du médicament expérimental. [93]

Deuxièmement, afin de limiter le risque de débiter une grossesse, des méthodes doivent être appliquées. Elles sont spécifiquement bien détaillées dans les protocoles de recherche. Les participantes doivent, tout d'abord, réaliser un test de grossesse adéquat : le plus souvent un dosage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG). Si celui-ci apparaît négatif pendant le reste de la durée de l'étude, des tests de grossesse urinaires seront réalisés ou si besoin et selon l'étude, des tests sériques. Ensuite, des méthodes de contraception efficaces, pour lesquelles sont précisées que leur taux d'échec est inférieur à 1%, sont à utiliser. [93]

Ensuite, si une femme enceinte participe à une recherche, sa prise en charge pour le suivi de sa grossesse et de son fœtus, puis plus tard de son enfant est extrêmement encadrée et indispensable.

Pour certains médicaments développés tels que ceux issus des biotechnologies, il peut être complexe de mener des études de toxicité de développement embryo-fœtal. Les médicaments biotechnologiques utilisent comme principe actif une source biologique. De cette façon, les substances deviennent de plus en plus ciblées et spécifiques pour les patients humains. Dans ce cas, pour éviter le risque tératogène chez des patientes susceptibles de tomber enceintes pendant l'étude, des mesures sont mises en place. Comme toujours, la note d'informations et le consentement sont très détaillés et des tests de grossesse, tout au long de l'étude, sont réalisés. Également, une grande communication est menée dans laquelle les risques potentiels pour l'embryon et le fœtus sont clairement expliqués. [93] La connaissance du mode d'action du produit expérimental ainsi que son degré d'exposition pendant la période de grossesse peuvent parfois être connues. C'est le cas, par exemple pour certains anticorps monoclonaux, dont les scientifiques savent que l'exposition embryo-fœtale pendant le développement des organes est faible chez l'être humain. Ainsi, des études de toxicité de développement peuvent être menées, sans crainte. [94] [95] [96]

Fin 2010, le Bureau de la recherche sur la santé des femmes des NIH, a redéfini le statut des femmes enceintes en tant que population « vulnérable » comme une population scientifiquement plus « complexe » à étudier. [82] Une compréhension plus efficiente de la surveillance post-AMM des effets tératogènes est nécessaire, ainsi que l'évolution des techniques et connaissances scientifiques pour ces femmes.

Les patientes enceintes ne doivent pas non plus être exclues des études cliniques. Toutes personnes, de tous âges ont le droit à des données fiables sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments commercialisés. Les femmes en âge de procréer et les enfants n'en font pas exception. [83]

III. ACTIONS ET RECOMMANDATIONS POUR UNE MEILLEURE PRISE EN COMPTE DES FEMMES DANS LA RECHERCHE MEDICALE

Les États-Unis ont été visionnaires, de par les premières mesures mises en place dès les années 1980, pour permettre aux femmes d'être impliquées autant que les hommes dans les recherches biomédicales. Par la suite, des pays d'Europe ont pris conscience que la recherche et la médecine devaient tenir compte des différences entre les sujets féminins et masculins.

De nos jours, de nouvelles recommandations sont mises en place, d'un point de vue réglementaires, mais pas seulement. Des actions sont également entreprises par des professionnels de santé, avec pour but de retentir sur tous les chercheurs, cliniciens, industriels et même pour impacter sur le grand public...

III.A Actions réglementaires/gouvernementales mises en place

Tout d'abord, revenons sur la situation aux États-Unis. En 2015, a été adoptée une nouvelle réglementation. Le groupe NIH impose désormais que le sexe soit analysé comme une variable au même titre par exemple que l'âge, le poids des sujets. Cette mesure ne concerne pas seulement les essais cliniques mais est également applicable aux recherches *in vitro* et *in vivo*. [97] Les promoteurs d'études cliniques devront désormais ne pas négliger cette dimension sous peine de ne plus recevoir de financements des instituts américains de la santé. La prise en compte de cette variable biologique est désormais détaillée dans la section « Stratégie de recherche » des protocoles américains. [98]

La FDA ne cesse d'établir des collaborations avec les industriels. Ainsi, la FDA explique bien que les industriels sont dans l'obligation légale d'évaluer les différences de sureté, d'efficacité entre les sexes et de les analyser en tant que résultat. [10] En effet, depuis la loi de 2015 des NIH, la FDA – très regardante sur les résultats des essais cliniques – a la possibilité, si les données semblent incomplètes et ne renseignent pas sur les différences entre sujets féminins et masculins, de demander aux promoteurs de développer et de soumettre des données supplémentaires, présentant les différences de sécurité et d'efficacité. [33]

L'échantillon des participants aux essais cliniques doit être le plus représentatif de la population réelle, qui sera la plus susceptible d'utiliser le produit développé. Ainsi, le second objectif qui en découle, est de fournir des données qui soient représentatives de cette utilisation dans la vie réelle.

Ensuite, différentes structures ont été créées pour travailler sur la problématique des femmes et de leur santé. En 1995, au sein de l'OMS se développe le département « Genre, Femmes et Santé ». Il est maintenant renommé « Gender, equity, human rights ». Ce département mentionne qu'il travaille « en faveur de l'égalité des sexes, pour les

hommes et les femmes du monde entier ». Chaque année des rapports et lettres d'informations sont publiés relatant l'état de santé, les besoins spécifiques des femmes, les inégalités basées sur le genre, dans chaque partie du monde.

Enfin, en Europe, des structures sont également instaurées. Néanmoins, contrairement aux États-Unis, celles-ci n'ont pas d'obligations réglementaires.

A la suite du département de l'OMS, dès les années 2000, des structures œuvrant pour une médecine du genre se mettent en place, comme en France, en Allemagne [99], en Irlande [100].

En France, c'est en 2001 que le CNRS crée la Mission pour la place des femmes, dans le but d'un plan d'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes. A noter qu'il est également important de promouvoir les femmes aux métiers scientifiques. [101]

En 2006, la European Medicines Agency a annoncé dans une publication des recommandations afin d'inclure plus de femmes dans les essais cliniques et ainsi de recueillir des données dites sexuées pour évaluer l'efficacité des traitements chez les femmes et les hommes. [102]

Pour continuer, sur les groupes de travail, en 2013, le Comité d'Éthique de l'INSERM instaure le département « Genre et Recherche en Santé ». L'impact recherché est de sensibiliser les scientifiques à la notion de genre, aux inégalités de santé liées au sexe et ainsi prendre en compte ces spécificités dans la recherche d'abord, puis dans la clinique.

Au niveau gouvernemental, l'Union Européenne a lancé en 2014 le programme Horizon 2020. Ce programme de financement de la recherche et de l'innovation, se développe autour de trois axes qui sont : l'excellence scientifique, la réponse aux défis sociétaux et la primauté industrielle. Le texte définit des politiques de recherche qui s'articulent autour des égalités entre les femmes et les hommes et la notion de genre dans la recherche en Europe ; autant sur le plan des égalités professionnelles que sur le plan clinique avec le développement des recherches sur le genre. [103]

Ensuite, des mesures politiques ont été émises dès 2015, avec les députées Catherine COUTELLE et Catherine QUERE. Un premier rapport parlementaire issu de l'Assemblée Nationale est rédigé dans le but de réduire les inégalités en santé et d'améliorer la prévention ; l'accès aux soins et la prise en charge médicale des femmes. Ce texte propose des mesures du projet de loi telles qu'une « rénovation profonde du cadre de la politique de santé », « un renforcement de la prévention » ... C'est un des premiers textes français qui montre que les politiques portent et voient un intérêt dans l'analyse des différences entre les femmes et les hommes liées à la santé. [104]

En parallèle de ces actions, des recommandations sont faites par les scientifiques eux-mêmes pour sensibiliser les chercheurs et les médecins ; toujours dans le but d'améliorer la santé des femmes et des hommes.

III.B Actions du monde scientifique mises en place

A la suite de la promulgation du « NIH Revitalisation Act » pour l'inclusion des femmes et des minorités, de 1993, le *Journal of the National Cancer Institute* est devenu le premier journal à instaurer des règles de publication. Ainsi, depuis 2000, il est imposé aux auteurs de réaliser des analyses de sous-groupes selon le sexe et l'origine ethnique... Le journal indique que « les études cliniques et épidémiologiques doivent être analysées pour voir s'il y a un effet du sexe ou de l'un des principaux groupes ethniques ». Il est ajouté que s'il n'y a pas de différence démontrée, il faut tout de même l'indiquer dans la section « Résultats ». [105]

D'autres journaux ont suivi cet exemple. En effet, *The British Medical Journal (BMJ)* et *The NEJM* demandent aux auteurs de rendre compte de la répartition par sexe des participants mais ne demandent pas obligatoirement des analyses et résultats par sexe.

The JAMA se base sur les mêmes demandes : les scientifiques doivent déclarer la répartition des sujets par sexe dans la section « Méthodes ». Si une population est négligée, les chercheurs doivent expliquer ce fait, sauf pour les études spécifiques à un sous-groupe de la population.

Plus légèrement, *The Lancet* encourage mais n'oblige pas les auteurs à inscrire des sujets féminins et des groupes ethniques dans les études cliniques de toutes les phases ou même d'analyser les données par sexe et par race. [22]

Ces journaux avec de nombreux autres sont intégrés à l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (traduit par Comité international des rédacteurs de revues médicales). L'ICMJE – également nommé Vancouver Group – est un comité de relecture. Ce comité a émis depuis 1978 des politiques éditoriales destinées aux auteurs. D'abord qualifiées d'exigences uniformes pour les manuscrits soumis aux revues biomédicales, ces directives ont été publiées dans le but de normaliser le format et la préparation des articles en vue de publications. Désormais, renommées « recommandations pour la conduite, le compte rendu, l'édition et la publication de travaux savants dans des revues médicales », ces préconisations mentionnent que « des résultats distincts de données par variables démographiques telles que le sexe, l'âge... doivent être systématiques, à moins qu'il n'y ait des raisons impérieuses de ne pas stratifier les rapports, ce qui devrait être expliqué ». [106]

Sur le même exemple, l'European Association of Science Editors (EASE) (traduit par Association européenne des éditeurs scientifiques), fondée en 1982 en France, travaille depuis des années sur des recommandations pour la prise en compte du sexe et du genre dans la conception des projets de recherche, les analyses de données par sexe, leurs résultats

et interprétations. [107] En Irlande également des recommandations sont publiées par l'Irish Research Council. Cette stratégie du conseil irlandais pour la recherche mentionne que les recherches doivent d'abord inclure des sujets des deux sexes dans les essais cliniques pour une représentation pertinente de la population réelle, afin de fournir des résultats égaux aux femmes et aux hommes. Il est ajouté que les financements ne seront accessibles que pour des recherches qui impliquent une approche par sexe et qui intègrent l'analyse par sexe, garantissant ainsi un impact maximal des recherches, un avantage sociétal et une innovation optimisée pour le pays. [100]

Toutes ces recommandations sont élaborées dans le but de fournir des directives standardisées. Il est indispensable que soit déclaré les nombres de participants en termes de sexes féminin et masculin et que des analyses par sexe soient fournies dans les études précliniques et cliniques. Ces actions sont également soutenues par des initiatives telles que Women in Global Health, the Lancet Commission on Women and Health, Harvard Women and Health Initiative... qui encouragent les revues médicales et les bailleurs de fonds à ce que les projets de recherche soutiennent la participation des femmes et publient des résultats analysés par sexes féminin et masculin. [108]

III.C Analyser le sexe comme variable biologique

Les revues demandent que les résultats publiés soient sexospécifiques. Par conséquent, les scientifiques doivent étudier le sexe comme une variable au même titre que les tranches d'âge.

Fin 2016, deux chercheuses ont écrit une lettre ouverte à la communauté scientifique qui a été publiée dans *The JAMA*. Elles souhaitent que le monde scientifique soit sensibilisé à la nécessité de prendre en compte le sexe comme une variable expérimentable et ainsi des différences entre les sexes, liées à la recherche et la santé. [39]

Cette publication vient renforcer la politique des NIH de 2015. Celle-ci mentionne également que le sexe est une composante essentielle d'un modèle expérimental rigoureux qu'il est indispensable de considérer, aussi bien que la randomisation, l'aveugle/masquage, le calcul de la taille de l'échantillon et les autres éléments de conception de base d'un protocole. [109]

En 2017, deux scientifiques ont publié dans *Gender and the Genome* un article avec des directives sur comment analyser le sexe comme une variable et le reporter dans les publications. Ils mentionnent que de nombreuses données soutiennent le concept de sexe comme variable biologique qualifiée de base. Ainsi, il est conseillé aux scientifiques de considérer l'influence du sexe, dès la conception de l'étude et l'élaboration des questions de recherche. [110] Il semble désormais indispensable d'analyser l'influence ou l'association de

sexe sur les résultats des études. Si ces analyses ne peuvent être réalisées, les auteurs doivent l'indiquer dans leur publication. Ainsi, les lecteurs savent si l'analyse a été faite, s'il existe des différences entre les sujets féminins et masculins ou non et si les résultats peuvent être généralisés à ces deux sous-groupes. Le fait de rédiger et publier des résultats qui montrent des différences ainsi que des résultats négatifs est indispensable [51] et peut être utile pour les recherches et les méta-analyses futures. [98]

Les deux chercheurs énoncent qu'il faut évidemment inclure dès les phases pré-cliniques des femelles et des mâles, dans les expérimentations. Si des études sont menées uniquement avec des mâles, les auteurs devront justifier cette méthode avec de solides et de recevables éléments argumentant l'absence de femelles. Toutes ces directives sont préconisées afin de publier un article dans le journal *Gender and the Genome* et devraient être généralisées aux autres journaux. [110]

Les questions qui subsistent pour analyser le sexe comme une variable sont d'ordre statistique. Comment analyser statistiquement les différences entre les sexes ? Des scientifiques ont donné des éléments de réponse.

Tout d'abord, des méthodes sont déjà utilisées comme par exemple, l'analyse en sous-groupes et les tests d'interaction.

L'analyse en sous-groupes vient en complément de l'analyse principale, lors d'une recherche clinique. Cette méthodologie consiste à rechercher l'effet – par exemple – d'un traitement sur un sous-groupe de patients. Pour illustrer, une analyse en sous-groupes suivant le sexe revient à mesurer séparément l'effet d'un traitement chez les femmes et chez les hommes. [111]

Lorsque l'effet d'un traitement varie entre les sous-populations il y a interaction, qui doit être validée par le test d'interaction.

Le test d'interaction permet, par exemple de tester l'hypothèse d'égalité des effets du traitement dans les deux sous-groupes et de l'effet du traitement dans la population globale. En effet, tester une hypothèse d'absence d'effet du traitement chez les femmes, puis la tester chez les hommes, ne répond pas à la problématique. [112] De cette manière, on qualifie le résultat d'interaction lorsqu'une variable influence la taille de l'effet.

Il existe des tests statistiques d'interactions qualitatives et quantitatives. Une interaction dite qualitative correspond à une interaction dans laquelle, par exemple, le traitement est bénéfique chez les sujets féminins et délétère chez les sujets masculins (en augmentant de deux mois la survie chez les femmes et en réduisant de quatre mois la survie chez les hommes). [111]

Une interaction quantitative recherche si les différences observées entre les tailles des effets dans les différentes sous-populations peuvent être expliquées par le hasard ou non. Un test significatif permet de déterminer que les différences observées ne sont plus dues au seul hasard et de conclure que l'effet du traitement varie véritablement entre les différents

groupes. Une interaction quantitative entre le sexe et l'effet, est démontrée dans cet exemple : le traitement B entraîne une réduction d'effets secondaires de 10 % chez les sujets féminins et de 20% chez les participants masculins. [111]

Toutefois, une publication explique que l'utilisation de nouvelles méthodologies entraînerait la nécessité pour les professionnels d'être éduqués sur les méthodes statistiques pour comprendre les résultats. [113]

Par conséquent, des recommandations doivent être proposées au monde scientifique pour être validées, afin que les pratiques soient homogénéisées, dans le but de déclarer les sujets participants par sexe et d'envisager des analyses de données par sous-populations, statistiquement pertinentes.

III.D Sensibiliser médecins, chercheurs et le grand public

Des actions sont mises en place par les professionnels pour leurs pairs mais également pour le grand public.

Depuis 2014, des propositions et des pistes d'actions sont données pour améliorer la santé des femmes, par le groupe de réflexion « Genre et Recherche en santé » de l'INSERM. Il est défini que leur but est de « mettre en œuvre les conditions intellectuelles et méthodologiques pour intégrer le genre » dans les pratiques de recherche à l'INSERM. [19]

Publiés chaque année, les rapports du groupe sont nommés « Notes du Comité d'Éthique ». Ces textes ont pour objectif, d'une part de sensibiliser les chercheurs et les médecins à la prise en compte de l'articulation entre sexe et genre en santé ; d'autre part, de développer des outils et de nouvelles approches méthodologiques dans la recherche, pour la compréhension du normal et du pathologique. Ces notes émettent aussi des recommandations vers les CPP et les Espaces Régionaux de Réflexion Éthique (ERRE), afin d'introduire les problématiques liées au sexe, dans la revue des protocoles de recherche clinique, en accord avec les régulations européennes en vigueur. [114]

Le texte explique que le département est en collaboration avec le Comité de l'Organisation des Nations Unies (ONU) Femmes France, pour un futur projet de campagne nationale sur le thème « La santé des femmes et des hommes : une affaire de sexe et de genre ». Le comité ONU Femmes France, fondé en Juillet 2010, est défini comme l'entité des Nations Unies, pour l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes. Cette structure apporte un appui aux organes intergouvernementaux dans l'élaboration de politiques, de règles et de normes mondiales. [115]

L'INSERM est également à l'origine des « Journées Inserm Recherche et Santé » (JRS). Ces JRS sont destinées aux chercheurs, mais pas seulement. L'objectif est, pour les professionnels, d'acquérir de nouvelles connaissances scientifiques : des pathologies au

contexte clinique dans lequel se situent leurs recherches. Ces interventions ont lieux trois à quatre fois par an.

Ainsi, la JRS du 23 novembre 2017 était consacrée au thème : « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante ». Le grand public peut également retrouver sur le site internet de nombreux documents relatifs aux activités menées. De plus, les retransmissions des intervenants à ces journées, sont disponibles sous format vidéo sur le site de l'INSERM et ainsi accessibles à tous. [19]

Dans le même esprit, l'Académie des Sciences et l'Académie nationale de Médecine ont célébré en Décembre 2015 un colloque sur le dimorphisme sexuel. Lors de cette journée, diverses questions étaient abordées telles que : « Y a-t-il de troubles psychiatriques liées au sexe ? » « Quelles recherches fondamentales et cliniques, et quel enseignement mener, sur les différences hommes femmes : le cas de la cardiologie ? ». [116] A la suite de ce colloque, en Juin 2016, l'Académie Nationale de Médecine a publié une lettre d'information : « Parité en santé : la recherche scientifique et la médecine ne peuvent ignorer les différences biologiques entre les sexes ». Ce texte en accès libre fait état que « la recherche biomédicale et la médecine doivent être sexuellement personnalisées » et donne des recommandations, comme par exemple celle de « concevoir et/ou interpréter les études sur l'Homme ou l'animal en tenant compte du sexe », d'« intégrer dans la formation des médecins et des professionnels de santé les différences liées au sexe autre que celles liées à la reproduction », ou encore de « passer enfin d'une médecine indifférenciée à une médecine sexuée ». [117]

La Fondation Recherche Cardio-Vasculaire-Institut de France, consciente de l'importance du facteur sexe dans les recherches sur les MCV, a lancé en Septembre 2014, la campagne des programmes de recherche « Cœur des femmes » dans le but de mieux répondre aux besoins en appréhendant les facteurs de risques spécifiques aux femmes, en facilitant l'établissement du diagnostic et en identifiant les conditions d'une prise en charge thérapeutique plus satisfaisante ». [118]

De nombreuses actions sont développées par les organismes concernant les MCV. Tout d'abord, depuis 2005, la European Society of Cardiology a lancé l'initiative « Women at Heart » qui a pour objectif d'améliorer la prise de conscience et la compréhension des MCV chez les femmes, aussi bien auprès des médecins, chercheurs que du grand public. [119]

En France, la FFC a également pour mission de sensibiliser les professionnels et le grand public aux inégalités entre les femmes et les hommes face aux MCV, en proposant de l'information sous différents formats. Les initiatives mises en place, passent entres autres par des publications telles que les brochures d'une part destinées aux patients et d'autre part celles distribuées auprès de tous les professionnels de santé. La brochure « Cœur, artères et femmes » est distribuée à plus d'un million d'exemplaires. Le grand public peut la retrouver dans des cabinets médicaux de tout le territoire français ainsi que sur le site internet de la

FFC. Une version complémentaire nommée « Professionnels de santé » qui contient des données, des analyses et des conseils pratiques, est diffusée depuis Mars 2018 aux médecins.

La FFC met également en place des actions médiatiques. En 2015, une première campagne a été diffusée sur les télévisions, au cinéma et sur internet. « Préjugés⁵ » est un film court d'une minute qui a été vu par plus d'un français sur trois et a eu plus de 120 retombées dans les médias, à la radio et dans la presse écrite. Un an plus tard, sort un second film court intitulé « Casting⁶ ». Cette vidéo est diffusée sur internet ainsi qu'au cinéma et est toujours d'actualité. Ces deux initiatives ont pour but d'informer le public, sur le fait que les MCV ne touchent pas seulement les hommes et que certains signes peuvent passer inaperçus car différents chez les femmes dans près d'un cas sur deux.

La fédération souhaite développer « la mise en place d'une consultation organisée de dépistage des MCV, pour les femmes à partir de 50 ans ». Elle émet également le souhait de sensibiliser les populations en mettant en place une Journée nationale qui serait nommée « Cœur de femmes ».

Basé sur cet espoir, à Lille, depuis 2013, un parcours de soins « Cœur, artères, femmes » est organisé. Il rassemble autour des patientes, des médecins hospitaliers, des généralistes, des gynécologues, des pharmaciens pour d'abord systématiser la prise en charge entre les filières et identifier les femmes à risque de développer des MCV et ainsi leur proposer précocement une prise en charge adaptée.

Ces différents éléments montrent que la prise en compte du sexe comme une variable biologique est indispensable. Des directives doivent être discutées et standardisées afin de permettre un consensus dans les travaux de recherche en santé. Un travail de collaboration est nécessaire entre les scientifiques, les promoteurs, les financeurs de la recherche, les politiques, les auteurs et les revues scientifiques.

Les gouvernements – conscients des problématiques de santé publique liées à la santé des femmes et des hommes – doivent continuer de développer des mesures politiques.

Ensuite, les recommandations sont à homogénéiser, pour l'élaboration des protocoles en phases préclinique puis clinique. Des lignes directives doivent être définies afin d'aboutir à de bonnes conceptions des projets de recherche, pour retrouver une cohérence à la fois entre tous les pays et entre toutes les publications. Les taux de participation des sexes féminin et masculin doivent se rapprocher de l'égalité ; que ce soit dans la sélection des cellules, des animaux ou des patients. Il faut exiger la déclaration du sexe dès la conception de l'étude, puis dans les analyses de données, les résultats et l'interprétation des conclusions.

⁵ Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=8gZt0qRurXU>

⁶ Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=A-oQ3_MwC1g

Le monde scientifique doit continuer à se mettre d'accord, en définissant des directives de publications pour normaliser le format et le contenu des articles publiés. Par conséquent, il est primordial de définir des lignes directrices pour la méthodologie, les analyses statistiques, la publication des résultats, des études pré-cliniques et cliniques.

De plus, la santé des femmes ne peut se baser que sur les données scientifiques issus de publications. Tous les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux différences entre les femmes et les hommes et ne pas les négliger.

Des actions de vulgarisation, des communications d'informations sur la santé publique doivent également continuer, pour avertir le grand public. En effet, le patient reste le premier acteur de sa santé.

CONCLUSION

L'historique de la santé des femmes montre que leur représentation dans les essais cliniques n'est pas égale à celle des hommes. Il existe des différences entre les femmes et les hommes dans leur physiologie ; dans l'absorption des médicaments, leur élimination, leur sécurité et efficacité ; les effets indésirables liés aux traitements... Et surtout un manque de connaissances et d'informations se fait ressentir quand il s'agit de diagnostiquer certaines pathologies chez le sexe féminin. Ainsi, des inégalités persistent et la représentation de certaines sous-populations comme celle des femmes est toujours à améliorer.

Pour pallier au manque de participation des patientes dans la recherche biomédicale, le continent américain a été le premier à entreprendre des actions pour l'inclusion des femmes dans les essais cliniques. D'abord aux États-Unis puis en Europe, il y a eu des tournants politiques puis scientifiques pour inclure les femmes de tous âges dans les recherches, sans leur faire courir de risques. Il est désormais reconnu que les risques peuvent être atténués par des pratiques de recherche responsables.

Les différences en matière de santé entre les femmes et les hommes sont concrètes. De nombreuses études ont prouvé que le faible taux de participation des femmes dans les protocoles de recherche clinique engendre un manque d'informations sur les différences de pharmacocinétique, de pharmacodynamique, sur l'efficacité des traitements, leurs effets indésirables, sur le diagnostic des pathologies... L'exemple des maladies cardio-vasculaires réfère à une réelle inégalité face aux spécificités, au diagnostic et la prise en charge entre les femmes et les hommes.

Il apparaît primordial que les différences de risques entre les deux sexes soient davantage étudiées, en ne négligeant aucune des populations. Les normes pathologiques ne doivent plus être seulement définies par rapport au sexe masculin.

Les acteurs de la recherche et de la santé doivent se préoccuper de ces inégalités. Des lignes directrices, ont été émises par les politiques et différentes structures pour encourager les chercheurs à améliorer la qualité de la recherche sur la santé des femmes. En premier lieu, tous les projets de recherche doivent tenir compte des différences entre les deux sexes. Toutefois, il est primordial que le spectre complet des sous-populations soit représenté. Ensuite, les analyses de données par sous-populations doivent être systématiquement publiées. L'objectif, la méthodologie, l'analyse de résultats de chaque essai clinique doivent être pensés pour fournir les meilleures informations possibles sur l'utilisation des thérapeutiques développées, pour chaque patient. La prise en compte des sexes dès la

conception de la recherche jusqu'aux analyses de données et la publication des résultats. Ces mesures permettront d'atteindre de meilleurs taux de participation des femmes dans les études cliniques et une représentation optimale du sexe féminin dans la santé. L'évolution actuelle de la conception des études cliniques doit mettre en compte ces différents éléments. Les études cliniques sont réalisées sur des populations de patients spécifiques, soigneusement sélectionnés à l'aide des critères de sélection. Seulement, cette population sélectionnée doit prendre en compte aussi bien les femmes que les hommes.

De plus, il est essentiel de faire évoluer les formations destinées aux médecins et aux scientifiques, afin de faire changer les mentalités aux sujets des différences entre les femmes et les hommes, existantes dans la santé.

Le grand public doit également être concerné par des actions de vulgarisation, des sources d'informations sur ces enjeux de santé publique afin d'être averti de ces problématiques.

Toutes les initiatives prises jusqu'à maintenant sont encourageantes, mais il reste encore des efforts et des questions qui subsistent. La recherche sur la santé des femmes ne doit cesser d'avancer.

L'approche de la médecine sexuée constitue une innovation dans la médecine pour le plus grand bénéfice des femmes et des hommes. Cette médecine dit aussi différenciée entre les sexes, doit être « comprise comme un plus pour la santé à la fois des femmes et des hommes », afin de ne cesser d'améliorer les connaissances de la santé et des maladies chez les femmes et les hommes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dupuy Maury F. Sexe et genre - Mieux soigner les femmes et les hommes. Science & Santé - INSERM. nov 2017;(38):24-35.
2. Yoon DY, Mansukhani NA, Stubbs VC, Helenowski IB, Woodruff TK, Kibbe MR. Sex bias exists in basic science and translational surgical research. Surgery. sept 2014;156(3):508-516.
3. Ceci SJ, Williams WM. Understanding current causes of women's underrepresentation in science. Proceedings of the National Academy of Sciences. févr 2011;108(8):3157-3162.
4. No authors listed. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk Factor Changes and Mortality Results. JAMA. sept 1982;248(12):1465-1477.
5. Shock NW, Greulich RC, Costa PT, Andres R, Lakatta EG, Arenberg D, et al. Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study on Aging. nov 1984;NIH Publication no. 84-2450.
6. Rosser SV. Women's Health - Missing from U. S. Medicine. Indiana University Press. Bloomington, Indiana USA; 1994. 213 pp.
7. Löwy I. Les femmes dans l'histoire du CNRS, « Pourquoi si lentement ? Les obstacles à l'égalité des sexes dans la recherche scientifique. » - Genevieve Hatet-Najar. 2004;27-28.
8. Cymes M, Carrère d'Encausse M. Émission spéciale : La femme est-elle un patient comme les autres ? Magazine de la santé. [Internet] Diffusé le 04.06.2018. [consulté le 6 juin 2018]
9. Janicki J. Histoire des sciences. La terrible affaire de la thalidomide [Internet]. Pourlascience.fr. nov 1999. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/histoire-sciences/la-terrible-affaire-de-la-thalidomide-3343.php> [consulté le 1 juillet 2018]
10. Abdouin E, Cadu F. Médicaments - Ils soignent mieux les hommes que les femmes. Science et Vie. juill 2014; (1163):48-55.
11. Benkimoun P. Distilbène : des effets nocifs sur trois générations. Le Monde.fr [Internet]. avr 2011; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/04/06/distilbene-des-effets-nocifs-sur-trois-generations_1503775_3244.html [consulté le 1 juill 2018]
12. Liu KA, DiPietro Mager NA. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. Pharmacy Practice. mar 2016;14(1):708-708.
13. Schiebinger L. Women's health and clinical trials. Journal of Clinical Investigation. oct 2003;112(7):973-7.
14. Parekh A, Fadiran EO, Uhl K, Throckmorton DC. Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies. Expert Review of Clinical Pharmacology. juill 2011;4(4):453-466.
15. Women's health. Report of the Public Health Service Task Force on Women's Health Issues. Public Health Reports. 1985;100(1):73-106.
16. Del Carmen MG, Rice LW. Underrepresentation of Women in Clinical Trials: Why Gynecologic Oncologists Are Worried. Obstetrics & Gynecology. mar 2015;125(3):616-619.
17. Food and Drug Administration Office of Women's Health. Office of Women's Health [Internet].. Disponible sur:

<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OC/OfficeofWomensHealth/default.htm> [consulté le 4 juillet 2018]

18. Food and Drug Law Institute. About The Food and Drug Law Institute [Internet]. Food and Drug Law Institute (FDLI). Disponible sur: <https://www.fdpi.org/about/> [consulté le 4 juillet 2018]
19. Inserm [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/> [consulté le 18 août 2018].
20. Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K. Increasing Participation of Women in Early Phase Clinical Trials Approved by the FDA. *Women's Health Issues*. mar 2009;19(2):89-93.
21. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, Analysis, and Reporting of Sex and Race/Ethnicity in Clinical Trials: Have We Made Progress? *Journal of Women's Health*. mar 2011;20(3):315-320.
22. Avery E, Clark J. Sex-related reporting in randomised controlled trials in medical journals. *The Lancet*. déc 2016;388(10062):2839-2840.
23. Kong BY, Haugh IM, Schlosser BJ, Getsios S, Paller AS. Mind the Gap: Sex Bias in Basic Skin Research. *Journal of Investigative Dermatology*. janv 2016;136(1):12-14.
24. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermato Venereologica*. avr 1989;69(5):419-423.
25. Sous la supervision du Pr. Zahir AMOURA. Lupus : chiffres clés et prévalence - Carenity [Internet]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/lupus/chiffres-cles-et-prevalence-480> [consulté le 21 juillet 2018]
26. RESERVES IU--TD. Orphanet: Sclérodémie systémique [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90291 [consulté le 21 juillet 2018]
27. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Research*. janv 2013;26(1):128-135.
28. De Giorgi V, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Scarfi F, Corciova S, et al. Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Review Anticancer Therapy*. mai 2011;11(5):739-747.
29. Torre K, Shahriari M. Clinical trials in dermatology. *International Journal of Women's Dermatology*. janv 2017;3(3):180-183.
30. Tsang W, Alter DA, Wijeyesundera HC, Zhang T, Ko DT. The Impact of Cardiovascular Disease Prevalence on Women's Enrollment in Landmark Randomized Cardiovascular Trials: A Systematic Review. *Journal of General Internal Medicine*. janv 2012;27(1):93-98.
31. Haute Autorité de Santé. Prévention du risque cardiovasculaire & dyslipidémies [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2750826/fr/prevention-du-risque-cardiovasculaire-dyslipidemies [consulté le 21 juillet 2018]
32. Van Spall H, Toren A, Kiss A, Fowler R. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. *JAMA*. mar 2007;297(11):1233-1240.
33. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell T-Y, Geller RJ, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *Journal of the American*

College of Cardiology. mai 2018;71(18):1960-1969.

34. Shah K, McCormack CE, Bradbury NA. Do you know the sex of your cells? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. janv 2014;306(1):C3-C18.

35. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. janv 2011;35(3):565-572.

36. INSERM. Bilan social 2016 [Internet]. calameo.com. 2017. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0051544501bb8cca2175d> [consulté le 24 août 2018]

37. Kabla-Langlois I, Weisenburger E. La parité dans la recherche - Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. L'état de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en France n°10 - Avril 2017 [Internet]. avr 2017;(10). Disponible sur: https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/10/EESR10_R_36-la_parite_dans_la_recherche.php [consulté le 14 sept 2018]

38. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. data.DREES - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/la-drees/> [consulté le 2 août 2018]

39. Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research? *JAMA*. nov 2016;316(18):1863-1864.

40. Engler RJM, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang C-Y, Cox NJ, et al. Half- vs Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (2004-2005): Age, Dose, and Sex Effects on Immune Responses. *Archives of Internal Medicine*. déc 2008;168(22):2405-2414.

41. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Moltke LL von, Wright CE, Durol ALB, Harrel-Joseph LM, et al. Comparative Kinetics and Response to the Benzodiazepine Agonists Triazolam and Zolpidem: Evaluation of Sex-Dependent Differences. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. mai 2000;293(2):435-443.

42. 60 Minutes. CBS Interactive. Sex matters: Drugs can affect sexes differently [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.cbsnews.com/video/sex-matters-drugs-can-affect-sexes-differently/> [consulté le 13 juin 2018]

43. Merkatz RB, Temple R, Sobel S, Feiden K, Kessler DA and. Women in Clinical Trials of New Drugs – A Change in Food and Drug Administration Policy. *New England Journal of Medicine*. juill 1993;329(4):292-296.

44. Sastre P. Le sexe des maladies [Internet]. Favre. 2014. Disponible sur: <http://www.editionsfavre.com/info.php?isbn=978-2-8289-1435-6> [consulté le 2 août 2018]

45. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/> [consulté le 3 août 2018]

46. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EG, et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology*. déc 2009;84(6):333-339.

47. WHO - Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ [consulté le 3 août 2018]

48. Tran C, Knowles S, Liu B, Shear N. Gender Differences in Adverse Drug Reactions. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;(38):1003-1009.

49. Zelinkova Z, Bultman E, Vogelaar L, Bouziane C, Kuipers EJ, Woude CJ van der. Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. déc 2012;18(47):6967-6973.
50. Rodenburg EM, Stricker BHC, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *British Journal of Clinical Pharmacology*. sept 2010;71(1):95-104.
51. Schiebinger L, Leopold SS, Miller VM. Editorial policies for sex and gender analysis. *The Lancet*. déc 2016;388(10062):2841-2842.
52. Ministère des Solidarités et de la Santé. Maladies cardiovasculaires [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires> [consulté le 8 août 2018]
53. Fondation pour la recherche médicale. Maladies cardiovasculaires : 2e cause de mortalité en France [Internet]. Disponible sur: <https://www.frm.org/cardiovasculaire/cardiovasculaire.html> [consulté le 8 août 2018].
54. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. oct 2013;34(39):3028-3034.
55. Fédération Française de Cardiologie. Coeur & femmes. L'observatoire du coeur des français. mars 2018;(04). Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/FFC-Observatoire-du-coeur-04-coeur-et-femmes.pdf [consulté le 8 août 2018].
56. Fédération Française de Cardiologie. Gorre L-M. Coeur, artères et femmes. Brochure. 2016. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/sites/default/files/2018-Coeur-arteres-et-femmes.pdf> [consulté le 8 août 2018].
57. Torabi A, Cleland JGF, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *European Heart Journal*. avr 2008;29(7):859-870.
58. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis A. Acute myocardial infarction in women: Contribution of treatment variables to adverse outcome. *American Heart Journal*. déc 2000;140:740-746.
59. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. janv 2006;113(4):490-498.
60. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C, Tendera M, Ford I, Käåb S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *European Heart Journal*. nov 2012;33(22):2831-2840.
61. CLARIFY registry investigators. CLARIFY registry website - Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease [Internet]. Disponible sur: <http://www.clarify-registry.com/> [consulté le 8 août 2018].
62. France AVC. C'est quoi un AVC ? - Association d'aide aux victimes d'Accident Vasculaire Cérébraux. [Internet]. Disponible sur: <http://www.franceavc.com/page/avc-infos> [consulté le 9 août 2018].
63. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (International Stroke Outcomes Study): A Meta-Analysis

- of Individual Participant Data. *Circulation Cardiovascular Quality Outcomes*. févr 2017;10(2).
64. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. jan 2017;12(1):13-32.
65. Poorthuis MHF, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJM. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. janv 2017;74(1):75-81.
66. Santé Publique France. Institut de Veille Sanitaire. Cancer du poumon / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon> [consulté le 8 août 2018].
67. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology*. mai 2006;24(14):2137-2150.
68. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. déc 2010;127(12):2893-2917.
69. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: Have we really come a long way, baby? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. sept 2004;128(3):346-351.
70. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. août 2004;45:S3-S9.
71. Albain KS, Unger J, Gotay CC, Davies AM, Edelman M, Herbst RS, et al. Toxicity and survival by sex in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials. *Journal of Clinical Oncology*. juin 2007;25(18_suppl):7549-7549.
72. International Early Lung Cancer Action Program Investigators . Women's Susceptibility to Tobacco Carcinogens and Survival After Diagnosis of Lung Cancer. *JAMA*. juill 2006;296(2):180-184.
73. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes. Lung cancer in women. *Lung Cancer: Targets and Therapy*. déc 2012;3:79-89.
74. Wardwell NR, Massion PP. Novel Strategies for the Early Detection and Prevention of Lung Cancer. *Seminars in Oncology*. juin 2005;32(3):259-268.
75. Ameli. Définition et causes [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/definition-causes> [consulté le 8 août 2018].
76. LES MICI EN FRANCE – Observatoire National des MICI [Internet]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/> [consulté le 8 août 2018].
77. Pietge H, Rickenbacher A, Turina M, Misselwitz B. Le cancer colorectal. *Forum Medical Suisse*. oct 2017;17(44):943-952.
78. G Penalzoza C, Estevez B, M Han D, Norouzi M, Lockshin R, Zakeri Z. Sex-dependent regulation of cytochrome P450 family members Cyp1a1, Cyp2e1, and Cyp7b1 by methylation of DNA. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. oct 2013;28.

79. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences; Wizemann TM, Pardue ML, editors. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/10028.html> [consulté le 2 juin 2018]
80. Coakley M, Fadiran EO, Parrish LJ, Griffith RA, Weiss E, Carter C. Dialogues on Diversifying Clinical Trials: Successful Strategies for Engaging Women and Minorities in Clinical Trials. *Journal of Women's Health*. sept 2011;21(7):713-716.
81. National Institute on Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network. Successfully Including Women in Clinical Trials: A Guide for Researchers [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/womens-brochure_1025-004_508.pdf [consulté le 8 août 2018].
82. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling Pregnant Women: Issues in Clinical Research. *Women's Health Issues*. janv 2013;23(1):e39-e45.
83. Chambers C, Polifka J, Friedman J. Drug Safety in Pregnant Women and Their Babies: Ignorance Not Bliss. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. janv 2008;83(1):181-183.
84. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. août 2011;157C(3):175-182.
85. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. août 2004;191(2):398-407.
86. Schonfeld T. The perils of protection: vulnerability and women in clinical research. *Theoretical Medicine and Bioethics*. juin 2013;34(3):189-206.
87. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *International Journal of Feminist Approaches Bioethics*. sept 2009;1(2):5-22.
88. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. sept 2002;100(3):465-473.
89. Ettoubaji C. Tératovigilance [Internet]. Doctinews | magazine professionnel d'informations médicale. 2011. Disponible sur: <http://www.doctinews.com/index.php/archives/45-univers-pharma-1020-teratovigilance> [consulté le 9 août 2018]
90. US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries. US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, CDER and CBER Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries August 2002. 2002;27.
91. Friedman JM. ABCDXXX: The obscenity of postmarketing surveillance for teratogenic effects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. août 2012;94(8):670-676.
92. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2015. 1579 p.
93. Académie européenne des patients (EUPATI) [Internet]. EUPATI. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/> [consulté le 9 août 2018]

94. Chapman KR, Cartier A, Hébert J, McIvor RA, Schellenberg RR. Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave. *Canadian Respiratory Journal*. juil 2006;13(Suppl B):10B-20B.
95. Canada Santé. S6(R1) : Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie [Internet]. 2016 Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/innocuite/evaluation-stade-preclinique-securite-produits-pharmaceutiques-issus-biotechnologie.html> [consulté le 9 août 2018].
96. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. nov 2010;4(5):493-510.
97. NIH Policy on Sex as a Biological Variable | Office of Research on Women's Health [Internet]. Disponible sur: <https://orwh.od.nih.gov/sex-gender/nih-policy-sex-biological-variable> [consulté le 4 août 2018]
98. NIH Guide Notice. Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research. 2015. [Internet]. Disponible sur: https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/NOT-OD-15-102_Guidance.pdf [consulté le 4 août 2018].
99. Medizin I für G in der. Geschichte [Internet]. Institut für Geschlechterforschung in der Medizin. Disponible sur: https://gender.charite.de/ueber_das_institut/geschichte/ [consulté le 12 août 2018].
100. Irish Research Council. Gender strategy & action plan 2013–2020 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://research.ie/resources/publications/gender-strategy-and-action-plan-2013-2020/> [consulté le 2 juin 2018].
101. Mission pour la place des femmes au CNRS [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnrs.fr/mpdf/> [consulté le 4 août 2018].
102. Cantero MTR. European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *Journal of Epidemiology and Community Health*. nov 2006;60(11):911-913.
103. Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Accueil - Horizon 2020 [Internet]. Disponible sur: <http://www.horizon2020.gouv.fr/> [consulté le 4 août 2018].
104. Assemblée Nationale. N° 2592 - Rapport d'information de Mmes Catherine Quéré et Catherine Coutelle déposé par la délégation de l'Assemblée nationale aux droits des femmes et à l'égalité des chances entre les hommes et les femmes sur le projet de loi relatif à la santé. [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-info/i2592.asp> [consulté le 4 août 2018].
105. Arnold K. Journal to Encourage Analysis by Sex/Ethnicity. *Journal of the National Cancer Institute*. oct 2000;92(19):1561-1561.
106. ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.icmje.org/recommendations/> [consulté le 4 août 2018].
107. Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Research Integrity and Peer Review* [Internet]. déc 2016;1(1). Disponible sur: <http://researchintegrityjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41073-016-0007-6> [consulté le 2 juin 2018].

108. Langer A, Meleis A, Knaul F. Women and Health: the key for sustainable development. *The Lancet*. juin 2015; (386):1165–1210.
109. Collins FS, Tabak LA. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature News*. janv 2014;505(7485):612.
110. Cornelison TL, Clayton JA. Considering Sex as a Biological Variable in Biomedical Research. *Gender and the Genome*. juin 2017;1(2):89-93.
111. Cucherat M, Lievre M, Leizorovicz A, Boissel J-P. *Lectue critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*. Broché. Flammarion Médecine; 2004. 256 p.
112. Touzé E, Trinquart L. Essais thérapeutiques : interprétation des analyses en sous-groupes et des critères composites. *Sang Thromboses Vaisseaux*. oct 2011;23(8):416-425.
113. Wizemann T. Sex-Specific Reporting of Scientific Research: A Workshop Summary [Internet]. 2012 Washington (DC): National Academies Press (US). Disponible sur: <https://www.nap.edu/catalog/13307/sex-specific-reporting-of-scientific-research-a-workshop-> [consulté le 2 juin 2018].
114. INSERM. Genre et recherche en santé - Note du Comité d’Ethique. juin 2014. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-08/Inserm_Note_ComiteEthique_GroupeGenre_juin2014.pdf [consulté le 16 juin 2018].
115. ONU Femmes France - Comité National France [Internet]. Disponible sur: <http://www.onufemmes.fr/> [consulté le 4 août 2018].
116. Académie des Sciences.Institut de France. Dimorphisme sexuel | Colloques, conférences et débats | Encourager la vie scientifique [Internet]. Disponible sur: <http://www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/dimorphisme-sexuel.html> [consulté le 4 août 2018].
117. Académie Nationale de la Médecine. Parité en santé : la recherche scientifique et la médecine ne peuvent plus ignorer les différences biologiques entre les sexes. 2016.
118. Fondation Recherche Cardio-Vasculaire | Institut de France [Internet]. Disponible sur: <http://www.fondation-recherche-cardio-vasculaire.org/> [consulté le 4 août 2018].
119. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. avr 2006;27(8):994-1005

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. CONTEXTE	3
I.A HISTORIQUE DE LA SANTE DES FEMMES LIEE A LA RECHERCHE CLINIQUE	3
<i>i. Raisons historiques de la non-inclusion des femmes</i>	<i>3</i>
<i>ii. Actions réglementaires pour l'intégration des sujets féminins dans les essais cliniques.....</i>	<i>5</i>
I.B REPRESENTATION ACTUELLE DES FEMMES DANS LES ESSAIS CLINIQUES	8
<i>i. Chiffres récents de la participation du sexe féminin aux études cliniques.....</i>	<i>8</i>
<i>ii. Des disparités selon les phases et les pathologies étudiées</i>	<i>9</i>
I.C ANALYSE DES FEMMES PARTICIPANTES AUX ESSAIS CLINIQUES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU ROUEN ET PROPORTION DES FEMMES MEDECINS ET CHERCHEURS	17
<i>i. Proportion de participantes aux études cliniques.....</i>	<i>17</i>
<i>ii. Proportion des femmes chercheurs et médecins en France.....</i>	<i>20</i>
<i>iii. Proportion des femmes dermatologues au CHU de Rouen.....</i>	<i>22</i>
II. CONSEQUENCES ET MOTIFS DES BIAIS DE PRISE EN CHARGE RELATIFS AUX FEMMES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES.....	23
II.A HOMMES/ FEMMES : DES DIFFERENCES AU CŒUR DES TRAITEMENTS	23
<i>i. Quelques exemples : Aspirine, Somnifères, Vaccins</i>	<i>23</i>
<i>ii. Des effets indésirables liés aux médicaments différents entre les deux sexes</i>	<i>25</i>
II.B DES DIFFERENCES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE	30
<i>i. Les maladies cardiovasculaires chez les femmes.....</i>	<i>30</i>
<i>ii. Les cancers du poumon.....</i>	<i>34</i>
<i>iii. Les pathologies digestives</i>	<i>36</i>
II.C LES MOTIFS DE CETTE SOUS-REPRESENTATION	37
<i>i. Les hommes plus accessibles/abordables à sélectionner</i>	<i>37</i>
<i>ii. Le désir de procréation, les femmes enceintes et les études cliniques</i>	<i>38</i>
III. ACTIONS ET RECOMMANDATIONS POUR UNE MEILLEURE PRISE EN COMPTE DES FEMMES DANS LA RECHERCHE MEDICALE	43
III.A ACTIONS REGLEMENTAIRES/GOUVERNEMENTALES MISES EN PLACE	43
III.B ACTIONS DU MONDE SCIENTIFIQUE MISES EN PLACE	45
III.C ANALYSER LE SEXE COMME VARIABLE BIOLOGIQUE	46
III.D SENSIBILISER MEDECINS, CHERCHEURS ET LE GRAND PUBLIC	48
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54

Résumé

La participation des femmes dans les essais cliniques

De nos jours, les connaissances dans la santé ne font que s'améliorer. Toutefois, il apparaît que la recherche clinique ainsi que les phases pré-cliniques étudient surtout le sexe masculin. Nous savons tous que les femmes et les hommes ne sont pas égaux quant à leur physiologie, au développement de maladies, aux réponses aux médicaments... Il existe de réelles différences entre les deux sexes, dont tout professionnel de santé doit avoir connaissance et dont le grand public doit être conscient.

La santé des femmes – du diagnostic aux traitements des pathologies en passant par leur prise en charge – peut sembler négligée par rapport à celle des hommes. La question est de savoir si ces pratiques peuvent empêcher les femmes d'accéder aux meilleurs soins.

Des recommandations émises par les scientifiques et les politiques sont, au fil des années, mises en place pour encourager l'inclusion des femmes. La prise en compte des sexes dès la conception de la recherche jusqu'aux analyses des données et la publication des résultats semble désormais indispensable.

Mots-clés : Femmes, Hommes, Sexe, Différences, Recherche clinique, Inclusion

Abstract

Women's participation in clinical trials

Nowadays, medical knowledge is continuously improving. However, it seems that the research, including preclinical and clinical research study especially male. We all know that the women and the men are not equal as for their physiology, for the development of diseases, for the answers to medicine... There are real differences between both sexes, of which every healthcare professional and general public must be aware.

Women's health - from diagnosis to the treatment of the disease, including their aftercare - can seem to be neglected compared with men. The question is whether these practices can prevent the women from accessing to the best possible care.

Over the years, recommendations from within the political world and established scientists have tried to encourage the inclusion of women. The consideration of the sexes from the design of the research up to data analyses and publication of the results now seems essential.

Keywords : Women, Men, Sex, Clinical Trials, Enrollment, Differences