
Primum non nocere

D'abord ne pas nuire

**Sous-représentation du sexe féminin
dans les études médicales**



Dara

Tant qu'on ne se pose pas la question, tout va bien. Mais dès que l'on creuse un peu sur la façon dont sont effectuées les études médicales – et par études médicales, j'entends l'étude des maladies et les essais de nouveaux traitements –, on se rend vite compte que le sexe féminin est sous-représenté. Ce qui peut jusqu'à aller à l'encontre du dogme *Primum non nocere* (« d'abord ne pas nuire »), lié au serment d'Hippocrate, qui déclare que la médecine ne doit en aucun cas faire de mal.

Dans ce texte, je simplifie la question en prenant seulement les cas « hommes » et « femmes » (que je différencie plus bas). Je ne nie pas l'existence d'un continuum sexuel et ne souhaite pas non plus renforcer la vision dimorphe mâle versus femelle ; mais cette grille d'analyse étant encore largement employée notamment dans le domaine médical, je l'utiliserai aussi ici. Je n'évoquerai donc pas les personnes intersexuées, dont la sous-représentation est bien pire que celle des femmes, mais aussi moins bien documentée (ce qui amplifie la sous-représentation, et nous voici dans un cercle vicieux).

Par ailleurs, j'utiliserai les termes de « femelle » et « mâle » lorsque je parlerai d'entités biologiques théoriques, et « femme » et « homme » lorsque ces entités seront vues par le prisme de la société (personnes dont on n'a pas vérifié si elles ont les caractères sexuels femelles ou mâles mais que l'on considère comme femmes ou hommes). Cela permet aussi d'inclure les animaux sur qui les essais cliniques sont en grande partie effectués.

65% des études sur les hormones ne sont faites que sur des animaux mâles, 15% sur les deux sexes, 20% uniquement sur des femelles.¹

Chez les humains comme chez de nombreuses autres espèces animales, les deux sexes se distinguent par différents critères. Or, ces différences ne sont pas toujours prises en compte lors des études cliniques menées sur des traitements, ce qui peut amener à des effets inattendus.

Différences biologiques

Aussi convaincu-e de la nécessité de l'égalité sociale des sexes que l'on soit, on ne peut nier les différences biologiques entre les mâles et les femelles :

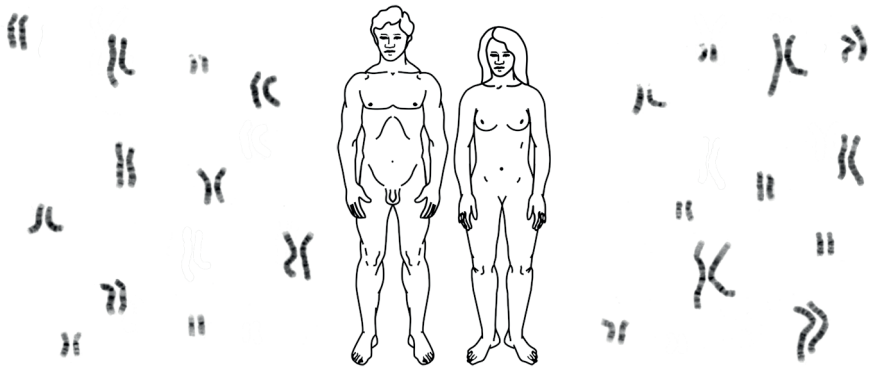
- Les femelles ont **deux chromosomes X**, et les mâles ont **un chromosome X et un chromosome Y**. On est encore loin de savoir tout ce qui peut se trouver sur ces chromosomes, mais cette différence fondamentale peut influencer sur la transmission de **maladies génétiques**. Par exemple, le daltonisme atteint majoritairement les mâles car les gènes responsables des pigments sensibles au rouge et au vert sont sur le chromosome X. Ainsi, si ces gènes sont déficients chez un mâle, cela entraînera le daltonisme ; alors que si cette erreur se trouve sur seulement un des chromosomes X d'une femelle, son autre chromosome X peut compenser².
- Les deux **systèmes reproducteurs** différents comportent des cellules reproductrices ou *gamètes* (ovules / spermatozoïdes), des organes reproducteurs ou *gonades* (ovaires / testicules) et un appareil génital (vulve-vagin-utérus / pénis-testicules). Chacun de ces éléments du sys-

1 Voir le graphe page 6, dans la colonne « endocrinologie ».

2 En savoir plus sur les causes du daltonisme [consulté le 19/01/2017]
http://daltonien.free.fr/daltonien/article.php3?id_article=3

tème reproducteur est soumis à des **pathologies propres** (cancer de l'utérus / cancer de la prostate), auxquelles on peut ajouter les pathologies et complications liées à la **grossesse** et l'**accouchement** pour les femmes (cancer du sein, hypertension, hémorragie)³.

- Bien que nous ayons la plupart de nos **hormones** en commun, une femelle produira plus d'**œstrogènes** que de testostérone, et un mâle produira plus de **testostérone** que d'œstrogènes. C'est une différence de taille étant donné qu'une hormone peut potentiellement agir sur tous les organes du corps ayant les récepteurs propres à cette hormone, et cela ne concerne pas que les organes sexuels.



Représentation d'un homme et d'une femme envoyée sur la sonde Pioneer, entourés de 22 paires de chromosomes.

Toutes les autres tendances (« la plupart des filles aiment telle chose », « la plupart des garçons sont comme ça ») que l'on pourrait observer⁴ sont soit des conséquences de ces trois paramètres (timbre de voix, taille), soit liées à l'éducation sociale (professions, centres d'intérêt).

À cela, on peut ajouter des **facteurs sociaux** peuvent expliquer des différences dans les maladies dont souffrent les hommes et les femmes, ce que je détaille dans la deuxième partie.

³ En savoir plus sur les pathologies de la grossesse [consulté le 19/01/2017]

<http://maternite-gynecologie.robertdebre.aphp.fr/pathologies-grossesse/>

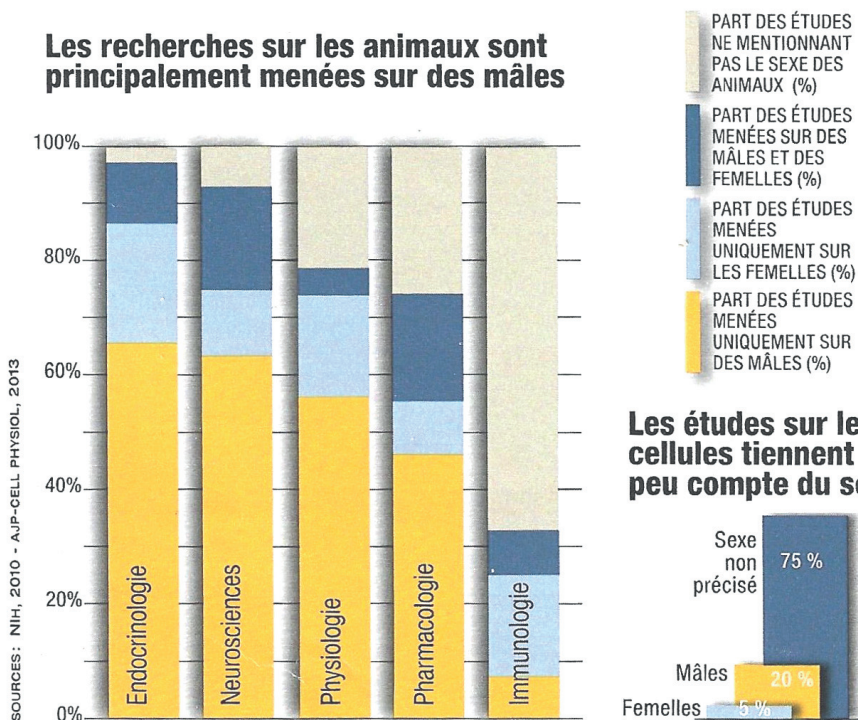
⁴ Janet Schibley Hyde, 2005. *The Gender Similarities Hypothesis*. [consulté le 26/07/2017] <http://www.apa.org/pubs/journals/releases/amp-606581.pdf>

Indifférence dans les études

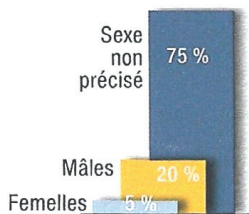
Les médicaments sont des **cocktails de molécules** composés d'un ou plusieurs principes actifs (qui vont vraiment agir) et d'excipients (qui permettent la bonne intégration dans l'organisme). Lors des études cliniques, on regarde l'**efficacité** du traitement mais aussi la potentielle apparition d'**effets secondaires** ou des interactions avec d'autres traitements (contre-indications par exemple). Les molécules des principes actifs et des excipients peuvent agir à de nombreux niveaux⁵ et il est difficile de prévoir leurs effets. En particulier, il est possible qu'elles interagissent avec un élément propre à un sexe, d'où la nécessité d'effectuer

Le sexe féminin est sous-représenté à tous les stades de la recherche médicale

Les recherches sur les animaux sont principalement menées sur des mâles



Les études sur les cellules tiennent peu compte du sexe



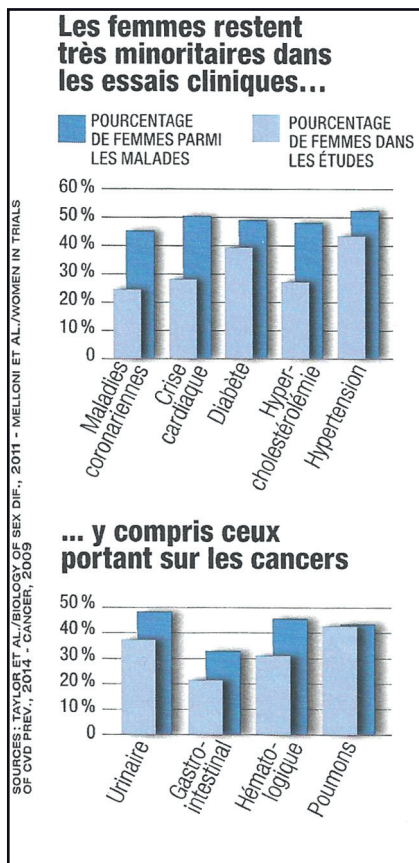
5 En savoir plus sur les modes d'action des médicaments [consulté le 19/01/2017]
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/mecanismes.html>

les essais cliniques sur les deux sexes (à l'exception des médicaments destinés à un seul sexe).

Or on remarque que ce n'est pas toujours le cas. Dans la figure « Le sexe féminin est sous-représenté... »⁶, on peut voir que, selon les domaines, la majorité des études sont faites uniquement sur des mâles ou bien sur les deux sexes sans prendre ce paramètre en compte dans leurs conclusions, ce qui peut mener à des résultats erronés. On voit que si les chiffres donnés en titre, qui correspondent à la colonne « endocrinologie », sont un extrême, la tendance générale est à des études préférant les mâles ou bien ne prenant pas en compte le sexe.

Un exemple marquant est le vaccin contre l'herpès développé dans les années 2000 (note 6), qui n'avait aucun effet chez les hommes (0% de réussite) mais était efficace chez les femmes (73% de réussite). En moyennant les résultats sans prendre en compte le sexe du sujet, ils trouvaient une efficacité peu convaincante qui aurait pu faire rejeter le vaccin. Il n'est d'ailleurs pas impossible que des médicaments soient abandonnés parce qu'ils ne montrent pas d'effet sur les hommes, alors qu'ils pourraient être efficaces sur les femmes.

Dans la figure ci-contre, on voit que **cette sous-représentation ne peut pas être justifiée par le fait qu'il y a moins de femmes touchées par ces maladies** : même pour les maladies où elles représentent 50% des malades, les femmes ne représentent que 30 à 40% des personnes étudiées.



6 Dans l'article « Médicaments : ils soignent mieux les hommes que les femmes » d'Elsa Abdoun et Florian Cadu, publié dans *Science & Vie* n°1163 d'août 2014.

Différences biologiques + indifférence dans les études = différence dans les effets

Certes rare et souvent détectée avant la mise en circulation d'un produit, cette négligence pourrait entraîner les résultats suivants :

- Des médicaments efficaces pour les mâles mais inefficaces pour les femelles.
- Des médicaments efficaces pour les mâles mais nocifs pour les femelles.
- Des médicaments sans effet secondaire pour les mâles mais avec pour les femelles.

C'est ainsi que les femmes souffrent plus souvent d'effets secondaires que les hommes. Une étude citée par Science & Vie (note 6) montre que le **risque d'effets secondaires est en moyenne 50% plus élevé chez les femmes** que chez les hommes.

Profits et préjugés

Quel intérêt à négliger ainsi la moitié de la population ?

Quel intérêt à négliger la moitié des potentiels usagers des médicaments lors de leurs essais cliniques ? Historiquement, une société centrée sur l'homme ; aujourd'hui, **un gain de temps et d'argent**. Les laboratoires pharmaceutiques, étant des entreprises privées, font la course à l'innovation ; dans leur cas, à qui sortira le remède contre tel ou tel mal en premier. Or, ajouter le paramètre « sexe » dans une étude fait doubler le nombre de sujets si l'on veut garder la même fiabilité dans les résultats. Des expériences de plus grande ampleur, donc aussi plus longues. Dans ces conditions, elles se permettent l'approximation



que si cela marche chez les mâles, cela marchera chez les femelles – qui peut être juste dans certains cas, mais pas dans tous.



En particulier, les cycles ovariens des femelles sont assez mal connus. On ne sait pas quelle influence ils peuvent avoir et il est souvent difficile de déterminer dans quelle phase du cycle se situe un individu. Dans un souci d'élimination des facteurs confondants, certaines études écartent donc les sujets femelles pour cette raison.

Une autre raison, spécifique aux essais sur les humains, est que les laboratoires veulent éviter d'éventuelles malformations sur les futurs enfants, qui pourraient être provoquées par un médicament dont on ne connaît pas encore les effets sur les femmes. Les **scandales sanitaires** de la Dépakine®, de la Thalidomide® ou encore du Distilbène®⁷ sont des exemples de médicaments qui ont des effets nocifs sur la progéniture de la femme enceinte traitée. Pour éviter cela, les critères d'inclusion peuvent imposer la prise d'une contraception non-hormonale⁸.

7 Articles sur respectivement la Dépakine®, la Thalidomide® et le Distilbène® [consultés le 05/02/2017] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/09/23820-depakine-scandale-retardement>
<http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/thalidomide-une-australienne-obtient-des-millions-de-dedommagement-18-07-2012-2094224.php>
http://www.lesechos.fr/12/01/2015/LesEchos/21853-047-ECH_distilbene---l-interminable-scandale.htm

8 Listes de critères pour participer à différentes études [consulté le 05/02/2017]
<http://www.optimed-recrutement.com/Etudes-disponibles>

Les stéréotypes ont la peau dure

Les différences de diagnostic et de traitement entre hommes et femmes peuvent aussi venir de facteurs sociaux. Le **niveau d'information** face à la médecine peut varier, les **problèmes financiers** peuvent faire renoncer à un traitement, mais surtout les **préjugés** peuvent amener à des diagnostics tardifs voire erronés. Par exemple, l'anorexie et la boulimie sont souvent considérées comme des maladies « de fille » ; les hommes en souffrant sont souvent moins bien pris en charge. À l'inverse, les douleurs rapportées par des femmes à leurs praticien-nés sont parfois minimisées, peut-être sous l'influence des préjugés que « les femmes se plaignent beaucoup » et que « les femmes sont plus fragiles »⁹. Et ce même dans la discipline dédiée aux femmes qu'est la gynécologie, comme l'expliquent très bien les brochures « Si l'on ne naît pas femme » et « S'armer jusqu'aux lèvres »¹⁰.

On sait déjà que les préjugés sont néfastes dans la société car ils mènent à toutes sortes de **discriminations**. Ici, ces discriminations peuvent mettre en danger la santé d'un individu : il est donc urgent que l'on prenne connaissance des **biais de jugement** que l'on peut avoir afin de mieux les combattre. Le personnel médical est soumis à des formations régulières où ils étudient des cas très particuliers, afin de ne pas oublier qu'aussi rare que soit un cas, il peut se produire ; que même si les résultats des examens semblent aberrants, il ne faut pas éliminer une hypothèse juste parce qu'elle est « peu probable » ou que « la plupart du temps, c'est simplement autre chose ». Là encore, vous trouverez sûrement dans votre entourage ou sur internet des personnes diagnostiquées tardivement parce qu'elles n'avaient pas le « profil-type » pour cette pathologie (sexe, âge, tabagisme ou non, consommation d'alcool ou non...).

9 White et Stubblefield-Tave, 2016. *Some advice for physicians and other clinicians treating minorities, women, and other patients at risk of receiving health care disparities.*

On peut trouver des témoignages sur internet, et peut-être en trouverez-vous dans votre entourage... <http://medicactu.com/3851-torsion-ovarienne-douleur-femme>
<http://www.voixdespatients.fr/mucoviscidose-diagnostiquee-tardivement-temoignage-samantha.html> [consultés le 19/01/2017]

10 Disponibles sur infokiosques.net

Tout n'est pas si noir

À ce moment de la brochure, j'avais prévu de montrer quelques conséquences de la non-prise en compte des différences sexuelles via des études de cas. En approfondissant mes recherches, je me suis rendue compte que certaines conclusions qui me paraissaient scandaleuses ne le sont pas tant que ça. Je les consigne donc ici, en essayant d'expliquer en quoi il est discutable d'utiliser ces exemples pour prouver la nécessité de la prise en compte des différences médicales femme-homme.

Je voulais parler du cancer colorectal, dont l'examen de diagnostic détecterait mieux les cancers dits « distaux » que les cancers dits « proximaux ». J'avais lu que les cancers proximaux seraient plus fréquents chez les femmes et plus dangereux¹¹. Or, cette dangerosité est remise en cause par des études plus récentes¹² ; et la répartition de ces types de cancers entre les deux sexes est proche de 40%-60%, soit une faible différence¹³. Les femmes ne seraient donc pas tant défavorisées.

J'avais prévu de parler d'accident vasculaire cérébral (AVC), qui aurait des conséquences plus graves chez les femmes. Sauf que dans les statistiques utilisées pour appuyer cette affirmation, des paramètres autres que le sexe biologique pourraient expliquer ces plus lourdes conséquences (âge, délai de prise en charge)¹⁴.

Si je vous demande quels sont les symptômes de l'infarctus du myocarde (ou crise cardiaque), vous me parlerez sûrement de douleur thoracique et dans le bras gauche. C'est vrai, mais surtout pour les hommes : les femmes sont beaucoup plus sujettes à d'autres symptômes comme

11 Sung-Eun Kim et al., 2015. Sex- and gender- specific disparities in colorectal cancer risk. [consulté le 20/01/2017] <http://europepmc.org/articles/PMC4419057>

12 Rene Warschkow et al., 2016. Better survival in right-sided versus left-sided stage I – III colon cancer patients. [consulté le 20/01/2017] <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2412-0>

13 Iben Onsberg Hansen & Per Jess, 2012. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer – a systematic review. [consulté le 20/01/2017] <http://www.docin.com/p-1492116623.html>

14 Mathew J. Reeves et al., 2008. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care and outcomes. [consulté le 20/01/2017] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665267/>

un embarras gastrique et des nausées. Or, ces symptômes-là sont bien moins connus, y compris par le corps médical¹⁵. Ce manque d'information peut donc amener à un retard de prise en charge de la patiente (une étude¹⁶ rapporte qu'aux États-Unis, les femmes ont plus de chances d'être mises en attente que les hommes), et par conséquent aggraver sa condition.

Enfin, pour nuancer mon propos, je voulais parler de l'ostéoporose, maladie souvent due à l'âge qui se caractérise par une fragilité excessive du squelette. Sa méthode de diagnostic, en prenant une femme comme valeur de référence, favorise la détection de leur forme la plus commune de la maladie (fractures fréquentes mais avec des conséquences minimales). Cela ne permet par contre pas toujours de détecter la forme que les hommes ont plus souvent : des fractures moins fréquentes mais plus graves¹⁷.

Ces études de cas ne vont pas du tout à l'encontre de mon propos. Elles viennent simplement calmer la tendance que l'on pourrait avoir à se dire « ils le font exprès, c'est un complot des hommes qui veulent être

favorisés » : non. Si différence de prise en charge il y a, elle n'est pas forcément volontaire, et les études le pointant sont justement faites pour que l'on s'en rende compte et qu'on puisse s'améliorer. Toutefois, le chemin est encore long et l'égalité des sexes dans la prise en charge médicale est loin d'être atteinte¹⁸.



15 Témoignage [consulté le 21/04/2017] https://www.youtube.com/watch?v=IA8Fsozbl_w

16 Concannon et al., 2009. Elapsed time in emergency medical services for patients with cardiac complaints. [consulté le 21/04/2017] <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/2/1/9>

17 Pawel Szulc et al., 2012. Osteoporosis in men. [consulté le 20/01/2017] <https://www.hindawi.com/journals/jos/2012/675984/>

18 *Women Are Dying Because Doctors Treat Us Like Men* de Kayla Webley Adler [consulté le 12/05/2017] <http://www.marieclaire.com/health-fitness/a26741/doctors-treat-women-like-men/>

Venez mettre votre grain de sel !

Vous voulez agir ? Si, comme moi, vous ne travaillez pas dans la recherche médicale, les leviers ne sont pas évidents. En France, des **comités de protection des personnes (CPP)** à l'échelle régionale évaluent les propositions de recherche biomédicale. Ils s'assurent que les décisions prises respectent l'éthique et les besoins des patients. Ce comité est composé à moitié d'experts (médecins), et à moitié de membres de la société civile¹⁹. Il existe aussi des associations de patients et d'utilisateurs, qui apportent du soutien aux personnes malades et à leur entourage et peuvent aussi participer aux instances, un peu à l'image d'un syndicat²⁰.

Plus généralement, je vous encourage à être curieux-ses lorsque vous avez une consultation médicale et à la pharmacie. N'hésitez pas à poser des questions, déjà pour mieux comprendre ce dont vous souffrez, la portée de l'examen que vous passez ou ce qu'on vous a prescrit. Peut-être aussi que cela rappellera à votre interlocutrice de vieux souvenirs effacés par la routine.

Du côté des institutions, les grandes **organisations internationales de santé** encouragent de plus en plus la prise en compte du sexe dans les études médicales. On peut donc imaginer que, pour les études à venir, le sexe féminin sera de mieux en mieux représenté et que les **nouvelles générations** de chercheuses et chercheurs auront intégré le sexe comme un paramètre nécessaire à toute étude médicale.

Certains groupes²¹ vont plus loin et promeuvent la prise en compte du sexe non seulement en médecine, mais aussi dans les mesures environnementales, d'urbanisme et dans la technologie.

19 Exemple : le CPP de la région Auvergne-Rhône-Alpes [consulté le 22/01/2017]
<http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Comites-de-protection-des-pers.136422.0.html>

20 Participation aux instances en Auvergne-Rhône-Alpes [consulté le 22/01/2017]
<http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Participation-aux-instances.152775.0.html>

21 Le site web de Gendered Innovations [consulté le 20/01/2017]
<https://genderedinnovations.stanford.edu/>

Les autres oubliés des essais cliniques.

Je me suis concentrée ici sur la sous-représentation des femmes, mais ce n'est pas la seule catégorie de personnes oubliées dans les essais cliniques.

Il y a aussi d'importantes variabilités biologiques entre les différents **phénotypes**, c'est-à-dire l'ensemble des caractères observables dus à l'hérédité. Cela comprend par exemple la couleur des cheveux, la forme des orteils, ou en particulier la **couleur de la peau**. Des phénotypes très différents peuvent réagir différemment à certaines substances ; or, ces paramètres ne sont pas toujours pris en compte.

Pour des raisons éthiques et légales, les **enfants** ne sont que rarement inclus dans les essais cliniques. Pourtant, leur croissance et leur développement n'étant pas terminés, de grandes différences biologiques et hormonales les séparent des adultes. La puberté, période assez différente d'un individu à un autre, marque la limite des médicaments « pour enfants » et ceux « pour adultes »²² or il est très délicat de définir dans quelle phase de la puberté se trouve un individu afin de lui faire la prescription adaptée. De plus, la période enfance/adolescence étant limitée dans le temps, il est encore plus difficile d'effectuer des études sur ces sujets.

On peut aussi mentionner les animaux, qui subissent la recherche sans jamais en profiter.

Enfin, comme précisé au début de cette brochure, la santé des personnes transsexuelles et plus globalement intersexuées est peu étudiée, donc les soins qui leur sont proposés ne sont pas forcément adaptés.

22 C. Loichot & M. Grima, Module de Pharmacologie Générale « Médicaments chez l'enfant », Faculté de Médecine de Strasbourg, 2005/2006. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_12_Medicaments_chez_1_enfant_septembre_2005.pdf

Pourquoi (et comment) cette brochure ?

Motivation J'ai découvert le problème de la sous-représentation des femmes dans les études médicales par l'article de Science & Vie que j'ai cité (note 6). Derrière leurs airs de presse à scandale (« Les biologistes révèlent l'injustice ! »), j'ai été touchée par cette inégalité flagrante et qui me paraît extrêmement grave. En en discutant autour de moi, je me suis rendue compte que peu de gens étaient au courant, c'est pourquoi j'ai voulu écrire ce texte.

Méthode Science & Vie ne citant pas bien leurs sources (de vagues « une étude américaine montre » par-ci par-là), j'ai fait un gros travail de bibliographie. J'ai cherché « *sex differences* », « *gender differences* », « *men women differences* » et autres combinaisons dans plusieurs moteurs de recherche pour trouver des articles scientifiques traitant du sujet. Au final, j'ai retenu une quarantaine d'articles, que j'ai essayé d'analyser au mieux avec mon point de vue de française.

Merci ! Merci à celles et ceux qui ont relu mon texte et permis de le clarifier et/ou corriger des contresens : Noé, Thomas, Élise, Jérôme, Benoît, MGBV, Jeanne, Margot, Anaïs, Laëtitia, Aurore, Steph, Le Symbiote et Zanzara athée.

Contact J'espère que cette brochure vous aura intéressé-e. Dans tous les cas, je vous invite à me faire part de vos commentaires et remarques à daralinh@hotmail.com

Lyon, 2017

La connaissance de nos corps et le soin n'ont pas à être réservés aux médecins.

Ce texte est une porte d'entrée vers la recherche médicale et un de ses biais – la sous-représentation des femmes – ses causes sociales et ses conséquences sanitaires.

