

LES BIAIS SEXISTES EN SANTÉ

D'égale à égal

Derrière l'évolution de la médecine se cache une injustice. Bon nombre de soins et de traitements ont été conçus avec les hommes en tête. Comment mettre fin à la médecine *one-size-fits-men* ?

UN DOSSIER DE JUSTINE MONTMINY ET MATHIEU STE-MARIE

Au fil des siècles, l'homme a généralement servi de modèle dans les innovations et les progrès qui ont changé le monde. À titre d'exemple, le magazine *The Economist* rapportait en décembre 2019 que les casques de réalité virtuelle sont conçus en fonction de la tête de l'homme. Conséquemment, les femmes ont la nausée plus facilement en les utilisant puisque la distance entre leurs yeux est plus courte que celle des hommes.

Et la médecine n'a pas échappé non plus aux biais sexistes dans son histoire. « Dès l'arrivée de la médecine moderne, les femmes ont été exclues des écoles de médecine, souligne Isabelle Mimeault, responsable de recherche du Réseau québécois d'action pour la santé des femmes. Les scientifiques étaient des hommes avec une vision mécanique de la science. Cela a fait en sorte que l'on a considéré le corps de l'homme comme le point de référence. Lorsque l'on a réalisé que le corps des femmes était différent, on a préféré mettre cette considération de côté, car il était trop compliqué d'adapter les soins en conséquence. Les recherches et la compréhension en lien avec la santé des femmes ont donc pris du retard. »



Mais une grande correction est en marche, notamment grâce à des travaux comme ceux de la Dre Cara Tannenbaum, directrice scientifique de l'Institut de la santé des femmes et des hommes, rattaché aux Instituts de recherche en santé du Canada, ou de Céline Fiset, pharmacologue et chercheuse au Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal. « Personne ne parlait de ce sujet il y a 20 ans. C'est réjouissant de voir l'intérêt actuel », s'enthousiasme Céline Fiset, qui étudie la différence entre les sexes dans les maladies cardiaques et la réponse au traitement depuis plus de deux décennies.

Toutefois, il reste fort à faire. « Les médecins reconnaissent de plus en plus les biais sexistes, mais c'est un changement de culture qui prend du temps », prévient le Dr Mathieu Lebœuf, obstétricien-gynécologue au Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval. Voici quatre chantiers à prioriser afin de mettre un terme aux biais sexistes du monde médical et pharmaceutique. >

CHANTIER 1

Une recherche plus inclusive

En 2013, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a émis une communication étonnante : une mise à jour sur la posologie du zolpidem, un hypnotique de la classe des imidazopyridines. Le problème : la dose recommandée était deux fois trop puissante pour la moitié de la population, soit les femmes ! Des données cliniques montraient alors que le métabolisme des femmes éliminait moins rapidement le médicament que celui des hommes. Ainsi, pendant presque 20 ans, les femmes étaient mises inutilement à risque, comme celui de

gastro-intestinal cisapride (Prepulsid^{MD}) déclenchaient une arythmie cardiaque potentiellement mortelle plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

Pour la Dre Cara Tannenbaum, directrice scientifique de l'Institut de la santé des femmes et des hommes (ISFH) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), ces exemples montrent les lacunes dans les lignes directrices en santé. Notamment le fait qu'elles assurement que les résultats de recherches ou d'études cliniques menées auprès des hommes sont automatiquement appli-

cées de consulter environ 1200 lignes directrices cliniques canadiennes. Non seulement ces lignes directrices présentaient rarement des recommandations par sexe, mais les études sur lesquelles elles étaient basées ne présentaient pas non plus les résultats par sexe. « Si les études cliniques randomisées n'ont pas séparé les résultats par sexe, il est impossible d'obtenir les données probantes chez les femmes. On se retrouve sans réponse. »

Mais la racine du problème est bien plus profonde : plusieurs lignes directrices importantes sont basées sur des re-

de maladie coronarienne aux États-Unis sont des femmes, mais les essais cliniques menés sur cette maladie ne comptent que 27,4 % de femmes. « Comme cliniciens, on doit se poser la question : est-ce que les patients dans les études ressemblent aux patients que nous voyons ? »

Pourtant, davantage de femmes que d'hommes décèdent de maladies cardiaques. « Les femmes ont plus de risques de mourir de maladie cardiovasculaire que de cancer. On pourrait prévenir cela », ajoute le Dr Noiseux.

Vers la fin des exclusions ?

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le manque de femmes dans les études cliniques, dont l'existence de plusieurs critères d'exclusion tels que la prise de l'hormonothérapie, la grossesse, mais aussi l'âge.

Par ailleurs, en 1977, la FDA avait exclu toutes les femmes en âge de procréer des études cliniques par peur de créer des malformations congénitales, comme on l'avait vu, entre autres, avec le thalidomide. La décision de la FDA a été annulée au début des années 1990.

D'un autre côté, les patients plus âgés sont également souvent exclus des études cliniques. « En mettant un critère d'âge, on en vient à recruter plus d'hommes que de femmes, car les femmes présentent les maladies généralement 5 à 10 ans plus tard que les hommes, puisqu'elles vivent plus longtemps et que leur biologie est différente », indique le Dr Nguyen.

Changement progressif

La Dre Tannenbaum juge irréaliste de refaire les lignes directrices, notamment en raison du manque de données probantes tenant compte du sexe et du genre dans les études passées. Il faut plutôt s'assurer que les recherches d'aujourd'hui et de demain seront plus inclusives.

Des efforts sont déjà mis en place. On mise en effet sur de nouvelles stratégies, de plus en plus présentes, qui permettent d'inclure davantage les femmes dans les

études cliniques et de modifier la présentation des résultats.

Depuis 2018, l'Institut de la santé des femmes et des hommes met en œuvre un nouveau plan stratégique quinquennal intitulé « Intégrer le sexe et le genre pour améliorer la recherche ». Parmi les objectifs de ce plan, on retrouve entre autres la transformation de l'environnement de la recherche en santé pour faciliter l'intégration de considérations liées au sexe et au genre dans la science.



« Si les études cliniques randomisées n'ont pas séparé les résultats par sexe, il est impossible d'obtenir les données probantes chez les femmes. »

Dre Cara Tannenbaum, directrice scientifique de l'Institut de la santé des femmes et des hommes (ISFH) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

conduire avec des facultés affaiblies, avait prévenu Santé Canada. Fait rare, la FDA a donc recommandé une posologie différenciée selon le sexe.

Il y a longtemps que les indices de problèmes liés à la sécurité des médicaments et à leur prise par les femmes traînent dans le paysage médical. Huit médicaments sur dix retirés du marché entre 1997 et 2000 seulement l'avaient été parce qu'ils présentaient des risques sérieux pour les femmes, selon une étude de 2001 du Government Accountability Office, l'organisme d'audit, d'évaluation et d'investigation du Congrès des États-Unis chargé du contrôle des comptes publics du budget fédéral.

Par exemple, les antihistaminiques terféndine (Seldane^{MD}) et astémizole (Hismanal^{MD}), ainsi que le médicament

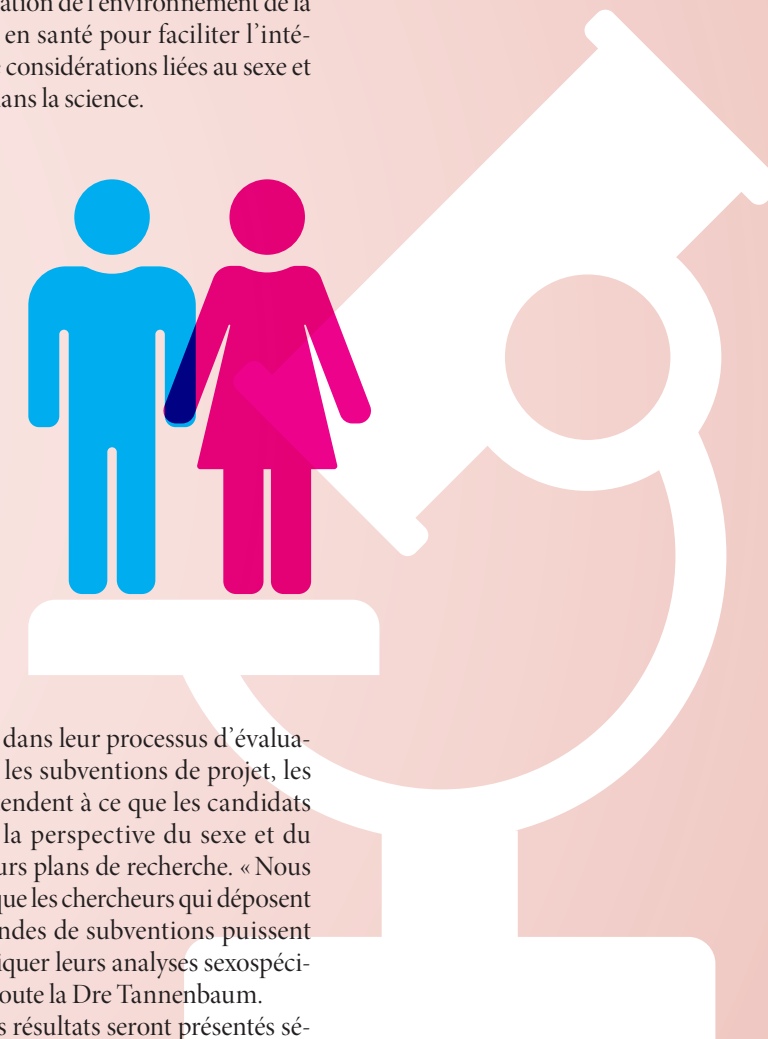
cables aux femmes. Il s'agit de l'un des principaux biais sexistes en médecine. L'importance du sexe et du genre dans le diagnostic et la gestion des problèmes de santé est bien établie, mais elle ne se reflète pas nécessairement dans les lignes directrices cliniques.

« Dans la pratique, on ne doit pas considérer les femmes simplement comme des "petits hommes". Nous matière grasse est répartie différemment, nos reins sont plus petits, certains médicaments que nous prenons pour la contraception peuvent interférer avec le métabolisme du foie. Ce sont des éléments importants à prendre en considération au moment de décider d'un traitement ou de prendre un médicament », affirme la gériatre.

Dans une étude publiée dans le *CMAJ* en 2017, la Dre Tannenbaum a fait l'exer-

cherches principalement faites sur des hommes. « Certaines études réalisées dans les années 1970 à 1990 n'avaient peut-être même pas 10 % de femmes dans leur échantillon », dit le Dr Nicolas Noiseux, chirurgien cardiaque au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et chercheur au Centre de recherche du CHUM (CRCHUM).

Le Dr Quoc Dinh Nguyen, gériatre et chercheur au CRCHUM, se désolé également du manque de représentation des femmes dans les essais cliniques, notamment en cardiologie. Le médecin a étudié quelque 500 essais cliniques de cardiologie parus dans divers journaux médicaux du monde entier de 1996 à 2015. Il ressort de ses travaux que les femmes ne sont représentées qu'à 29 %, en médiane. Selon le chercheur, 54,6 % des personnes atteintes



De plus, dans leur processus d'évaluation pour les subventions de projet, les IRSC s'attendent à ce que les candidats intègrent la perspective du sexe et du genre à leurs plans de recherche. « Nous exigeons que les chercheurs qui déposent des demandes de subventions puissent nous expliquer leurs analyses sexospécifiques », ajoute la Dre Tannenbaum.

Ainsi, les résultats seront présentés séparément pour les deux sexes. Il sera plus facile alors de voir l'effet des médicaments selon le sexe, par exemple.

« Évidemment, ce ne sont pas tous les diagnostics ou tous les cas qui nécessiteront une approche différente selon le sexe, mais si c'est une approche sur cinq qui doit être changée, c'est quand même beaucoup. »

Une pratique adaptée au genre

« Les cliniciens devraient envisager d'intégrer le sexe et le genre dans leur prise de décision pour pratiquer la médecine de précision, qui intègre les éléments fondamentaux de l'individualité du patient. La reconnaissance des facteurs biologiques et environnementaux qui affectent l'évolution de la maladie est impérative pour optimiser les soins pour chaque patient », a publié le *JAMA of internal Medicine* en février dernier.

En effet, les résultats de nombreuses études démontrent qu'une médecine qui tient en considération le sexe ou le genre du patient entraîne des résultats positifs tant pour le diagnostic que pour le traitement médical.

Pionnière dans cette approche, la Dre Alyson J. McGregor a cofondé en 2010 le département de la Women's health in emergency care de l'Université Brown (aujourd'hui appelé « département du Sex and Gender in Emergency Medicine »).

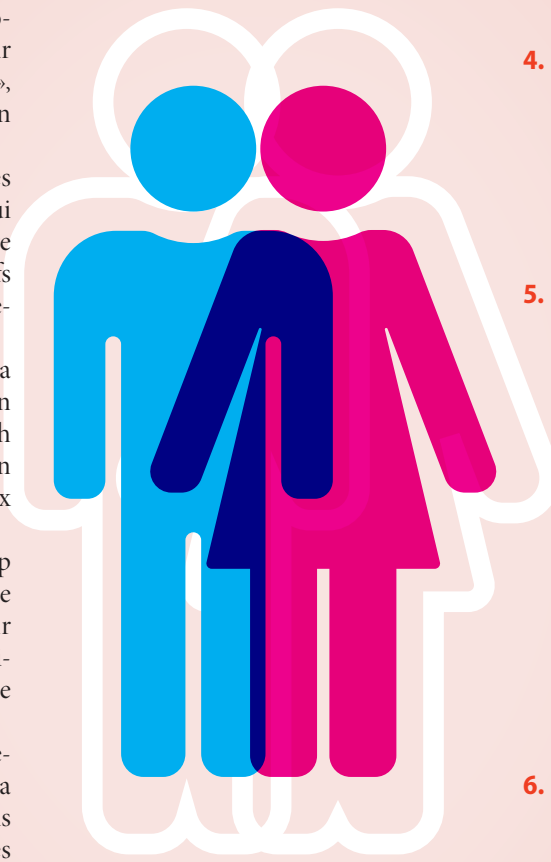
De ce département est né un fellowship de deux ans en médecine de sexe et de genre. Le but du programme : acquérir les compétences nécessaires pour pratiquer une médecine d'urgence complète et spécifique au sexe et au genre.

Inspirée par les travaux de cette médecin américaine, la Québécoise Cara Tannenbaum est d'avis que les médecins peuvent dès aujourd'hui apporter des changements à leur approche cognitive avec les patients afin d'éviter le plus possible les biais sexistes.

Elle propose de se fixer systématiquement six objectifs lorsque l'on rencontre un nouveau patient :

1. Déterminer le sexe et le genre du patient. Même si cette étape peut sembler anodine, il faut différencier les deux lors d'une consultation, en se basant sur le fait que le sexe est assigné à la naissance par les chromosomes. La suite est moins programmée. Par exemple, si un homme se présente à l'urgence avec des douleurs au ventre mais que le personnel soignant ignore qu'il s'agit d'un

homme trans, on pourrait passer à côté du diagnostic de kyste à l'ovaire. « On peut simplement demander le sexe inscrit sur le certificat de naissance et à quel genre il ou elle s'identifie », affirme la médecin.



2. Se poser la question : est-ce que la présentation des symptômes peut être différente selon le sexe ou le genre ? En prenant l'exemple des maladies cardiaques, il est documenté que les symptômes se présentent de manière différente selon le sexe du patient. L'exercice devrait toutefois être fait naturellement pour d'autres pathologies. « Il faut réfléchir à la pathophysiologie sous-jacente, donc à la différence pathophysiologique des mécanismes qui causent les symptômes. Ces derniers peuvent se manifester différemment chez les hommes et les femmes », indique la Dre Tannenbaum.

3. Penser aux limitations des tests diagnostiques. Certains tests diagnostiques, comme les critères des électrocardiogrammes, peuvent varier selon le sexe. En ayant en tête qu'il peut y avoir des différences, on peut éviter des sous-diagnostic.
4. Se demander s'il devrait y avoir des seuils diagnostiques chez les hommes et chez les femmes. Il faudrait toujours garder en tête que certains taux jugés normaux peuvent différer en fonction du sexe (p. ex., créatinine, hémoglobine, troponine, calcium, etc.)
5. Se demander si les médicaments devraient être les mêmes pour les deux sexes. Bien qu'officiellement la posologie ne diffère pas nécessairement selon le sexe du patient, la Dre Tannenbaum croit qu'il est important de garder à l'esprit certains éléments qui pourraient avoir une influence sur la cible thérapeutique. « Par exemple, on pourrait se demander si les femmes plus âgées ont une fonction rénale moindre à cause de leur taille. Peut-être que certaines situations nécessiteraient une dose de médicament plus petite. »
6. Réfléchir à toute possibilité de biais. En réfléchissant à tout élément qui pourrait être teinté de biais dans sa pratique, il est plus facile de créer des protocoles pour les éviter par la suite. Des études ont montré que lors de leur arrivée à l'hôpital pour un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), les temps d'attente pour une intervention clinique et de traitement pour les femmes étaient généralement plus longs que pour les hommes. Des chercheurs de la Cleveland Clinic ont mis sur pied un protocole en quatre étapes pour réduire les biais dans le traitement, et les résultats publiés en 2018 parlent d'eux-mêmes : les décès, à l'hôpital, de femmes atteintes de STEMI ont été réduits d'environ 50 %.

Accorder plus de place à « Norma »

Connaissez-vous Norm ? Cet homme blanc, hétérosexuel, américain, pesant 155 livres, en bonne santé, ni trop jeune, ni trop vieux.

Au Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), le Dr Quoc Dinh Nguyen le connaît très bien, puisqu'il l'a étudié souvent durant sa formation en médecine, qui s'est conclue en 2011, et celle de spécialiste en gériatrie, qu'il a terminée en 2017.

« Dans notre formation de base, c'est toujours Norm qui est donné en exemple. C'est l'archétype du patient. Or, lorsqu'on traite des patients, on se rend compte que la réalité est beaucoup plus complexe. Les femmes, les personnes âgées et les enfants ne sont pas pareils », dit le médecin

Transforming Medicine, Reimagining Life. Son constat est sévère : on parle peu de Norma et lorsqu'on la mentionne, c'est généralement pour ses organes sexuels, ses hormones et ses capacités reproductrices.

Pour faire de la place à Norma dans le cursus, il faudrait du temps, ce qui manque souvent dans les programmes de formation des professionnels de la santé. « Le cursus est tellement chargé et les étudiants ont beaucoup de matériel à voir, fait remarquer Céline Fiset, pharmacologue et professeure à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Malgré tout, il faut davantage parler de la différence des sexes. C'est notre rôle d'aborder le sujet pour sensibiliser les étudiants. »



« Il faut davantage parler de la différence des sexes. C'est notre rôle d'aborder le sujet pour sensibiliser les étudiants. »

Céline Fiset, pharmacologue et professeure à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal

de 32 ans qui complète son doctorat en épidémiologie sur la fragilité des personnes âgées.

La chirurgienne cardiaque du CHUM, la Dre Jessica Forcillo, 36 ans, est d'accord : « L'influence des sexes est de plus en plus à la mode, mais on n'en parle pas dans nos cours. À l'ère de la médecine individualisée, le sexe, le genre, le contexte social, l'environnement doivent être abordés. »

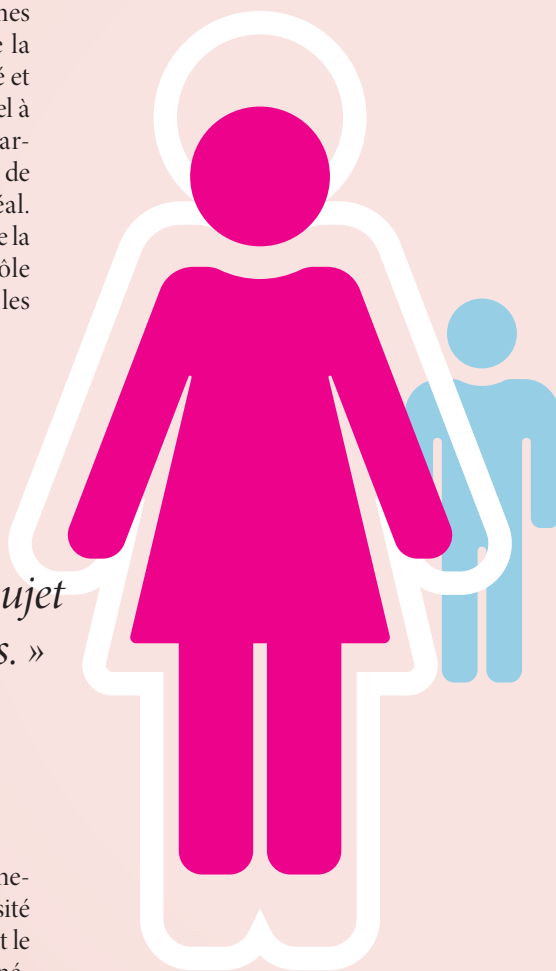
Alors, qu'en est-il de l'équivalent féminin de Norm, qu'on pourrait appeler Norma ? Une gériatre américaine, la Dre Louise Aronson, a abordé le sujet dans son livre *Elderhood: redefining Aging*,

La Chaire de leadership en enseignement en santé des femmes – Université Laval et Université Côte d'Azur –, dont le Dr Mathieu Leboeuf, obstétricien-gynécologue au CHUQ – Université Laval, est le cotitulaire, vise justement à conscientiser les professionnels de la santé à propos des biais sexistes. Sa chaire met au point un cours en ligne dans lequel les participants vont suivre une femme durant toutes les étapes biologiques de sa vie.

Pour la Dre Forcillo, il faut faire de la recherche, promouvoir la santé des femmes et éduquer les professionnels de la santé sur les biais sexistes potentiels. « En ayant plus de connaissances, la

santé des femmes pourra ensuite être davantage incluse dans le cursus universitaire. »

Toutefois, le Dr Mathieu Leboeuf ne se berce pas d'illusions. « C'est un changement de culture qui va être long. Il n'y a pas de formule miracle. »



Même le fait que les femmes sont désormais plus nombreuses dans les formations en médecine n'est pas un gage qu'il y aura moins de biais sexistes dans les prochaines années. « Nous sommes formés d'une certaine façon. Les femmes médecins peuvent ainsi perpétuer sans le savoir des biais, même s'ils les désavantagent. »

Deux sexes, un même médicament

Métabolisme, physiologie, hormones : plusieurs spécificités biologiques différencient les hommes et les femmes. Pourtant, les mêmes médicaments sont souvent prescrits aux deux, sans égard à ces spécificités. Des considérations qui devraient nécessiter une vigilance constante de la part des cliniciens.

« Les deux sexes ne répondent pas de la même façon au même médicament, notamment à cause du poids corporel, généralement inférieur, des femmes », affirme la pharmacologue Céline Fiset.

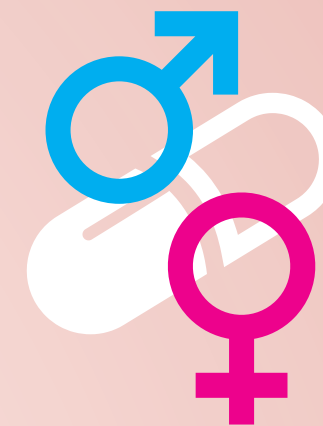
À titre d'exemple, elle souligne qu'un médicament liposoluble restera plus longtemps dans le corps de la femme, car son pourcentage de tissus adipeux est plus élevé que chez l'homme. De son côté, le médicament hydrosoluble aura cette même caractéristique, puisque la fonction rénale est plus petite chez la femme, ce qui se traduit par une élimination plus lente du médicament.

Les différences ne sont pas seulement dues au métabolisme, mais à l'ensemble de la physiologie. Par exemple, une femme qui reçoit un médicament anti-rythmique qui bloque les canaux potassiques risque davantage de faire des torsades de pointe pouvant être mortelles.

« Les deux tiers des personnes qui font des torsades de pointe après la prise de ces médicaments sont des femmes, explique la pharmacologue. C'est une question de différence dans les canaux ioniques. Le cœur des femmes est plus sensible à ces médicaments. » Toutefois, il est difficile de dire pourquoi leur cœur est plus sensible à ces traitements. La raison est simple : peu de recherches sont effectuées chez les femmes.

Le pharmacologue et biologiste moléculaire à l'Institut et hôpital neurologiques de Montréal, Aurèle Besse-Patin, veut mieux connaître les réponses des deux sexes aux médicaments, que ce soit chez les rongeurs ou chez les humains. En 2014, il s'est intéressé à ce sujet dans le cadre de son doctorat. Ses travaux visaient à déterminer si le médicament FGF21 pour le traitement du diabète a un effet différent chez les souris mâles et les souris femelles. « Nous ne savions pas si, en injectant cette molécule, la réponse des mâles et des femelles était différente, puisqu'il n'y avait aucun article sur le sujet. »

Finalement, Aurèle Besse-Patin a constaté que, chez les mâles, l'administration de l'hormone FGF21 améliore le



métabolisme et l'efficacité de l'insuline, réduit les triglycérides dans le sang et accroît la quantité de ce qu'on appelle le « bon » gras. Or, ce n'était pas le cas chez les femelles. « D'un point de vue métabolique, les femelles n'ont pas du tout la réponse des mâles. L'amélioration de la glycémie en réponse à cette médication est inexistante chez les femelles. »

S'il estime important de comparer les femelles et les mâles, le pharmacologue croit tout autant pertinent de comparer les résultats des femmes à ceux des hommes. « Il y a beaucoup de différences sur la façon dont les hommes et les femmes métabolisent un médicament. Par exemple, le foie est peut-être l'organe où les différences entre les sexes sont les plus nombreuses pour ce qui est de l'expression des protéines. »

Selon lui, il y aura un jour des médicaments différents chez les hommes et les femmes pour une même maladie. ■