



HAL
open science

Spécificité de la physiopathologie cardiaque selon le genre femme/homme

Renée Ventura-Clapier, Jane-Lise Samuel, Bertrand Crozatier

► **To cite this version:**

Renée Ventura-Clapier, Jane-Lise Samuel, Bertrand Crozatier. Spécificité de la physiopathologie cardiaque selon le genre femme/homme. *Traité de Cardiologie. Cardiologie et maladies vasculaires Bases de la cardiologie moléculaire Partie 1 : Biologie et physiopathologie cardiovasculaire et de l'hémostase*, Elsevier Masson, 2019. inserm-04418040

HAL Id: inserm-04418040

<https://inserm.hal.science/inserm-04418040>

Submitted on 25 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cardiologie et maladies vasculaires

Bases de la cardiologie moléculaire

Partie 1 : Biologie et physiopathologie cardiovasculaire et de l'hémostase

Spécificité de la physiopathologie cardiaque selon le genre femme/homme

R. Ventura-Clapier¹, J-L Samuel², B. Crozatier¹

¹Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire UMR-S 1180, Université Paris-Sud, INSERM, Châtenay-Malabry, France

²Biomarqueurs cardiovasculaires UMR-S 942 Université Paris Diderot INSERM, Paris, France.

Adresse de correspondance: Dr Renée Ventura-Clapier
UMR-S -1180
Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud
5 rue J-B Clément tour D4, 92296 Châtenay-Malabry
France
Tel.: (33-1) 46.83.57.62
Fax: (33-1) 46.83.54.75
E-mail: renee.ventura@u-psud.fr

Introduction

Le taux de maladies cardiovasculaires (CV) est plus faible chez les femmes non-ménopausées que chez les hommes de même âge, mais ce taux augmente avec l'âge et devient la cause majeure de mortalité féminine. Paradoxalement, la représentation H/F dans les études cliniques et expérimentales montre une très nette disproportion en défaveur des femmes, une méconnaissance qui nuit à la bonne prise en charge des patients. Mieux comprendre les différences intrinsèques du fonctionnement et des dysfonctionnements du système cardiovasculaire entre les hommes et les femmes (H/F) et entre mâles et femelles M/F devient un enjeu de santé publique. Ces différences incluent, en particulier dans l'espèce humaine, des phénomènes biologiques mais aussi socioculturels trop souvent ignorés. Elles peuvent affecter la symptomatologie, l'épidémiologie, la physiopathologie, l'approche médicale, l'efficacité des traitements, les effets secondaires, le pronostic et bien sûr la prévention des maladies cardiovasculaires. L'ignorance ou la non prise en compte de ces différences dans les études cliniques ou expérimentales introduit un biais dans la recherche translationnelle, et dans les concepts cliniques et le développement de thérapies CV qui s'avèrent moins efficaces et présentent plus d'effets secondaires chez les F (1).

I. Définitions

Il est important tout d'abord de définir ce que l'on entend par sexe et genre. Le sexe se définit par l'ensemble des phénomènes biologiques qui différencient les mâles des femelles. Le genre se définit comme l'ensemble des phénomènes socio-culturels qui interviennent.

Sexe: ensemble des phénomènes biologiques qui différencient les mâles des femelles:

La première différence M/F se situe bien évidemment au niveau des chromosomes sexuels, XX chez la femelle et XY chez le mâle. Le chromosome X porte environ 1500 gènes dont certains codent pour des protéines du cœur, du cerveau et du système immunitaire alors que le chromosome Y code pour 78 gènes impliqués dans la fonction et la différenciation sexuelles. Soulignons que le chromosome X chez la femelle étant présent en double copie, il existe un phénomène d'inactivation d'un des X qui est incomplet ($\approx 20\%$ des gènes échappent à l'inactivation), qui peut différer d'un tissu à l'autre et d'un gène à l'autre, ce qui induit des différences notables entre M/F. Malgré cela les études d'association pangénomiques omettent très souvent les chromosomes sexuels gommant ainsi tout un pan de connaissance. Ainsi 70% des gènes hépatiques et 25% cardiaques ont une expression spécifique selon le sexe. Par exemple, les gènes de la réponse inflammatoire diffèrent entre M/F dans le cœur.

La deuxième concerne les différences épigénétiques qui marquent l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes et incluent les modifications de l'ADN et des histones, les ARNs non codants, et la machinerie de transcription. Les marques épigénétiques déterminent en grande partie les modulations sexe/genre liées à l'impact du style de vie, de la nutrition, du stress par exemple mais aussi des hormones sur l'expression des gènes. Les marques épigénétiques peuvent présenter une spécificité sexuelle.

La troisième différence porte sur les hormones sexuelles: estrogènes, progestérone, testostérone et leurs récepteurs. Les récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β sont présents dans le noyau et les mitochondries, le récepteur GPR30 est membranaire. La progestérone a

un récepteur nucléaire PR. Le récepteur aux androgènes, AR est aussi nucléaire. Ces récepteurs sont présents dans toutes les cellules des mâles et des femelles, les rendant ainsi sensibles aux hormones circulantes, les taux hormonaux variant fortement au cours de la vie et bien sûr selon le sexe. Il existe aussi une transformation de la testostérone en œstrogènes par l'aromatase. Les androgènes et les œstrogènes ont des effets vasculaires et métaboliques spécifiques selon le sexe, d'où la sensibilité différente aux facteurs de risque. Par exemple, les différences M/F sur le tonus vasculaire dépendent principalement des œstrogènes, qui favorisent la vasodilatation et protègent contre l'athérosclérose et les dommages vasculaires (2). La pression artérielle, plus basse chez les femmes avant la ménopause que chez les hommes, augmente après, pouvant devenir plus élevée que chez les hommes. Les taux d'hormones sexuelles, sexe-spécifiques et fluctuants au cours de la vie, vont donc influencer toutes les fonctions de l'organisme.

La quatrième différence concerne bien évidemment les organes sexuels et reproducteurs.

Genre: ensemble des phénomènes socio-culturels

Les aspects de genre concernent essentiellement les humains. Le genre regroupe l'ensemble des phénomènes socio-culturels qui différencient les hommes et les femmes. Ils incluent les représentations, l'influence des conditions de vie, l'expérience et les comportements définis socialement. Des différences de genre existent aussi chez les patient.e.s dans leur attitude vis-à-vis de la santé et chez les praticien.ne.s dans la prise en charge des patient.e.s.

En médecine il est ardu de séparer les effets sexe/genre; leurs interactions étant difficiles à élucider. Par exemple, les hommes et les femmes ressentent différemment la douleur de l'infarctus du myocarde. Jusqu'à quel point ce dimorphisme sexuel est dû à des processus biologiques ou à des perceptions différentes de la douleur est difficile à établir, mais il va influencer la prise en charge, le traitement et le pronostic.

Le dimorphisme H/F de l'hypertension artérielle par exemple est lié à des facteurs d'une part genrés (statut socioéconomique, tabagisme, nutrition, usage d'alcool) et d'autre part à des facteurs sexués (génétiques, taux d'hormones sexuelles...).

Chez les humains il existe une interdépendance complexe entre sexe et genre (Figure 1).

II. Biologie/physiologie/physiopathologie des différences M/F

Les différences chromosomiques, hormonales et d'expression des récepteurs influencent la biologie et la physiologie des cellules du système cardiovasculaire (3).

Au niveau anatomique, les artères coronaires des femmes sont généralement plus petites, tortueuses, plus calcifiées et sujettes à la dissection. L'athérosclérose est plus diffuse. Les femmes souffrent plus fréquemment d'un syndrome appelé « maladie non-obstructive des artères coronaires ».

En moyenne les femmes ont une fréquence cardiaque légèrement plus élevée que les hommes. A la puberté, l'intervalle QT s'allonge chez les femmes, d'où un risque deux fois plus

élevé de torsades de pointe en réponse à certains médicaments et un syndrome du QT long plus fréquent. A l'inverse les F sont moins sujettes que les H à la fibrillation auriculaire et à la mort subite par arythmie lors d'ischémie cardiaque (4). Ces différences seraient essentiellement liées à des modifications des courants transmembranaires induites par les hormones stéroïdes incluant des effets génomiques et non-génomiques.

La fraction d'éjection du ventricule gauche est supérieure chez la femme. De même la contraction et la relaxation cardiaques diffèrent entre M/F, avec une contraction plus forte et une relaxation plus lente chez la F (5). Des différences importantes ont été rapportées dans le couplage excitation-contraction, les transitoires calciques et l'expression des protéines impliquées dans le couplage excitation-contraction, avec des variations selon les conditions expérimentales et les espèces.

Le métabolisme cardiaque présente aussi un dimorphisme sexuel. Le cœur des F utilise plus d'acides gras. Les mitochondries F ont une capacité oxydative plus élevée et une production d'espèces radicalaires plus faible et supportent mieux la surcharge calcique, rendant les cellules cardiaques F plus résistantes à l'apoptose (6).

Parmi les voies de signalisation, le système adrénergique et la voie des NO synthétases présentent un dimorphisme sexuel. Par exemple, l'expression de la NOS endothéliale, sensible aux estrogènes, est plus élevée chez les F.

III. Différences H/F en cardiologie

Les études cliniques révèlent des différences importantes dans l'incidence, les manifestations cliniques, la physiopathologie, l'effet des thérapies, leurs effets secondaires, et le pronostic de nombreuses maladies CV (7). Alors que leur fréquence est moindre chez les femmes non-ménopausées, elle devient similaire à celle des hommes après la ménopause, suggérant un rôle protecteur des hormones féminines. Cet effet protecteur est marqué dans l'ischémie/reperfusion.

Autre exemple, chez la femme, la fibrillation auriculaire est associée à un risque supérieur d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque et de mortalité CV (8).

Les différences H/F dans les maladies cardiovasculaires (7, 9) sont résumés dans la Figure 2. Une prise en compte systématique et précise de ces différences devient indispensable tant pour le traitement des patients que pour le développement de nouveaux médicaments. C'est un élément majeur de la médecine de précision et des décisions thérapeutiques du futur (1, 10).

IV. Conclusions et recommandations pour la recherche en physiopathologie cardiaque

Malgré la connaissance d'un dimorphisme sexuel en pathologie en particulier cardiovasculaire, les études cliniques souffrent toujours d'une sous-représentation des femmes, les recherches sur les bases biologiques de ces différences restent largement négligées. Il est urgent de dédier des programmes de recherches fondamentale et clinique

afin d'améliorer la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les femmes et les hommes. A l'ère de la médecine de précision, l'urgence est donc de prendre en compte la moitié de l'humanité jusqu'alors négligée.

Références

1. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(5):425-38.
2. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2010;24(6):675-85.
3. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(1):1-37.
4. Jonsson MK, Vos MA, Duker G, Demolombe S, van Veen TA. Gender disparity in cardiac electrophysiology: implications for cardiac safety pharmacology. *Pharmacology & therapeutics.* 2010;127(1):9-18.
5. Blenck CL, Harvey PA, Reckelhoff JF, Leinwand LA. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2016;118(8):1294-312.
6. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(9):803-22.
7. EugenMed, Cardiovascular Clinical Study G, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European heart journal.* 2015.
8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj.* 2016;532:h7013.
9. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular disease. In *Sex and Gender aspects in clinical medicine* S Oertelt-Prigione and V Regitz-Zagrosek editors Springer-Verlag London. 2012:17-44.
10. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *European heart journal.* 2011;32(11):1362-8.

Légendes des figures

Figure 1. Interdépendance entre facteurs biologiques liés au sexe et facteurs psychosociaux liés au genre.

Figure 2. Dimorphisme sexuel des maladies cardiovasculaires.

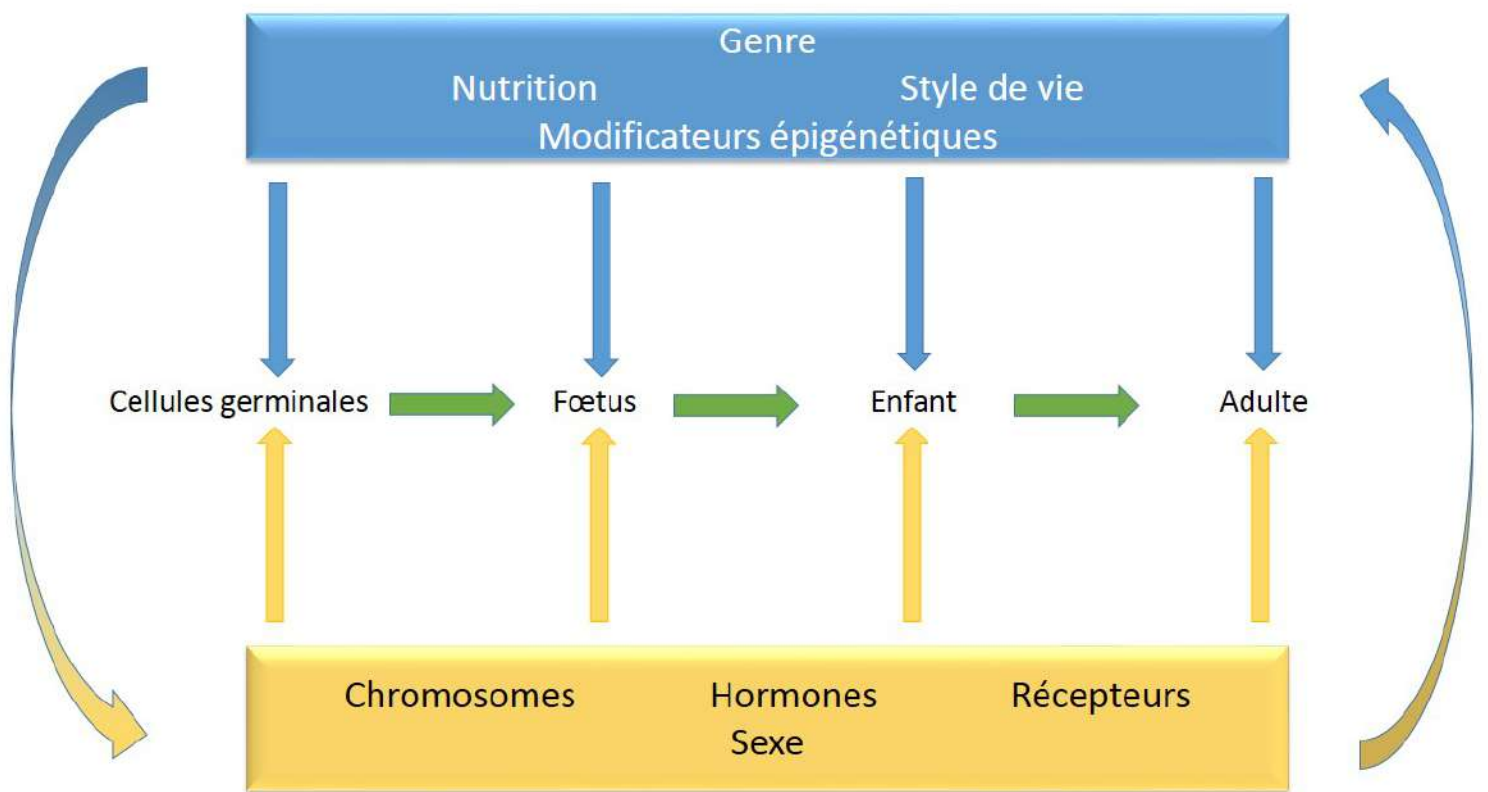


Figure 2. Dimorphisme sexuel des maladies cardiovasculaires

Pathologie	Prévalence	Facteurs de risque	Présentation clinique	Traitement	Mortalité
Cardiopathie ischémique	F plus âgées, moins de maladie à 3 vaisseaux, augmente chez les F jeunes	H : tabac, F : diabète, stress	H : plus d'athérome F : douleurs atypiques, maladie non-obstructive des coronaires, plus de rupture de plaque	F : , moins de tests d'effort et de traitement invasifs, plus de saignements après stents sous antiGpIIb/3a	F : plus de mortalité chez les f j par rapport h de même âge Mortalité par mort subite ischémique : H >F:
Infarctus du myocarde	La survenue d'IM diminue dans le monde sauf chez les F. F 10 ans plus âgées Même fréquence totale	F : Stress émotionnel et diabète H : activité physique intense	F : symptomatologie atypique. Plus d'infarctus à coronaires saines chez les F que chez les H.	F : Prise en charge plus tardive. Moins de traitements invasifs. Plus de complications. Moins de prescription. Plus d'effets secondaires.	Chez les jeunes F>H Mort subite F<H.
HTA	F : prévalence plus faible chez les F jeunes mais augmente très vite avec l'âge.	F : plus souvent HTA systolique isolée. H : alcool, tabac, stress.	F : hypertension systolique, « effet blouse blanche », hypertrophie VG concentrique, plus d'infarctus et d'IC. H : plus de dilatation ventriculaire, Efficacité IEC H>F.	F : plus de diurétiques, moins de réhabilitation, plus d'effets secondaires des IEC H : moindre acceptation du contrôle de la PA	F : après 70 ans H : après 80 ans
Insuffisance cardiaque	F : incidence augmente beaucoup après 55 ans, meilleur pronostic, sous-diagnostiquées	F : obésité, diabète, intolérance au glucose, H : maladie coronaire, cardiomyopathie dilatée	H : IC systolique F : IC plutôt non-ischémique, diastolique, moindre tolérance à l'exercice, moins de fibrillation auriculaire	F : moins bonne prise en charge, moins de prescription, moins de défibrillateurs et de resynchronisation alors qu'elles en bénéficieraient plus, moins de transplantation	F : plus élevée sous digitaliques H : mortalité plus élevée mais les F meurent plus car vivent plus vieilles
Fibrillation auriculaire	H : prévalence plus élevée mais devient égal avec l'age		F : plus de symptômes, plus de risque d'accident vasculaire cérébral, Facteur de risque spécifique chez f dans score CHA2DS2vasc	F : plus d'effets secondaires, (toutes drogues allongeant le QT, sotalol) moins de soins invasifs, moins d'anticoagulants avec antivitamine K et risque hémorragique plus grand	F : Plus de comorbidités Moins bien tolérée avec plus d'insuffisance cardiaque à FE préservée mortalité plus élevée
Tako Tsubo	F: 90%	F : plus d'infarctus aigu, stress émotionnel, dysfonction du VG			
Cardiomyopathies primitives	F : symptômes plus tardifs H : plus fréquent, plus sévère	F : moins de fibrillation auriculaire	Identique à IC	Identique à l'IC. F : reçoivent moins de thérapie de resynchronisation mais en bénéficieraient plus, moins de transplantation	F : moindre mortalité

Références : 1. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular disease. In Sex and Gender aspects in clinical medicine S Oertelt-Prigione and V Regitz-Zagrosek editors Springer-Verlag London. 2012:17-44.

2. EugenMed, Cardiovascular Clinical Study G, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. European heart journal. 2015.