

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Hélène COLINEAUX

Le 21 avril 2023

Expliquer les différences biologiques entre les hommes et les femmes par des mécanismes de genre

Ecole doctorale : **EDMITT - Ecole Doctorale Mathématiques, Informatique et Télécommunications de Toulouse**

Spécialité : **Epidémiologie**

Unité de recherche :
CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations de Toulouse

Thèse dirigée par
Benoit LEPAGE et Michelle KELLY-IRVING

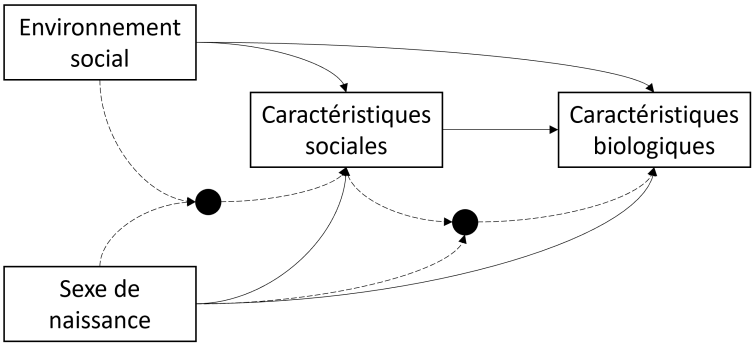
Jury

M. Pierre-Yves GEOFFARD, Rapporteur
Mme Gwenn MENVIELLE, Rapporteure
M. Cristian CARMELI, Examinateur
Mme Catherine VIDAL, Examinatrice
Mme Anne BOULOUMIÉ, Examinatrice
M. Benoit LEPAGE, Directeur de thèse
Mme Michelle KELLY-IRVING, Co-directrice de thèse

EXPLIQUER LES DIFFÉRENCES BIOLOGIQUES ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES PAR DES MÉCANISMES DE GENRE

Thèse d'Epidémiologie

HÉLÈNE COLINEAUX



Université Toulouse III

Direction
Dr. Michelle Kelly-Irving & Dr. Benoit Lepage

Mai 2023 – Version Finale

Hélène Colineaux, Co-direction Dr. Benoit Lepage & Dr. Michelle Kelly-Irving : *Expliquer les différences biologiques entre les hommes et les femmes par des mécanismes de genre*. Thèse d'Epidémiologie, Université Toulouse III, Ecole doctorale EDMITT, Unité de recherche CERPOP. Toulouse, Mai 2023

"Counterfactual learners can imagine worlds that do not exist and infer reasons for observed phenomena."

— The Book of Why (Pearl et Mackenzie, 2018)

REMERCIEMENTS

Au cours de ces 4 années de doctorat, j'ai reçu un financement de l'université Toulouse III, du CHU de Toulouse puis de l'INSERM, via le projet GINCO ANR-19-CE41-0014. Ce travail a aussi été associé au projet GENDHI Gendhi-Synergy SGY2019-856478.

* * *

Je remercie sincèrement Gwenn Menvielle, Pierre-Yves Geoffard, Catherine Vidal, Anne Bouloumié et Cristian Carmeli pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury et d'avoir pris de leur temps pour évaluer mon travail.

* * *

Je ne remercierai jamais assez mes directeur·rice·s de thèse, Benoit Lepage et Michelle Kelly-Irving pour tout ce qu'il et elle m'ont transmis, sur le plan scientifique et humain, au cours de cette thèse.

Benoit, en 2013 je suis venue te demander un sujet d'épidémiologie *très* sociale pour mon mémoire de master 1 et je me suis retrouvée embarquée dans un travail sur les données manquantes dans la cohorte NCDS-58. L'histoire s'est répétée et me voilà, 10 ans plus tard, passionnée de méthodologie ! Merci pour ta patience et ta générosité pédagogique, tu m'as quasiment tout appris et ça a toujours été un vrai plaisir de travailler à tes côtés.

Michelle, c'est un vrai privilège pour moi d'avoir pu bénéficier de ton regard et de ton soutien, pour mon travail et pour tout le reste, au cours de ces dernières années. Merci pour ta disponibilité bienveillante malgré les agendas contraints et pour ton enthousiasme pragmatique ! Ton approche de la science, mais aussi des relations humaines est une vraie inspiration.

Je voulais aussi remercier Cyrille Delpierre qui, même s'il n'a pas été officiellement impliqué dans ce travail, a joué un rôle considérable dans son développement. Cyrille, merci pour ton soutien au cours de ces années, notamment celles qui ont été plus difficiles. J'admire vraiment ton leadership, passionné et passionnant, et qui met toujours les personnes en premier.

Merci enfin à Camille, Sèb, Alex, Lola, Charlie, Laurence, Ainhoa, Jasmine, Saha, Léna, Amalia, Raph et toutes les personnes installées

ou de passage, aujourd'hui ou hier, au 1er étage du batiment E du 37 allées Jules Guesde. Ce couloir a vraiment le don d'attirer des personnes passionnantes ! Et, malgré le COVID qui a éteint certaines traditions, c'est toujours un plaisir de débattre de tout et et de rien le midi dans la salle de réunion avec vous tou·te·s. Camille, en particulier, merci pour cette année à tes cotés dans le bureau près de la boite à clés. C'était super de pouvoir débrieffer ensemble thèse, causalité, interaction et parentalité !

* * *

Je remercie bien sur ma famille qui, même si elle ne comprend pas toujours où je veux en venir ni pourquoi, a toujours été un soutien stable et inconditionnel. Papa, merci de m'avoir transmis ta passion des chiffres, mais surtout ta rigueur consciencieuse, ton sens de l'intégrité et ton ambition confiante. Sur ces trois points, tu restes un maître indépassable, mais je ne désespère pas ! Maman, tu nous a toujours poussés pour aller vers *plus* de savoir, de compréhension et de compétences, et je pense que je ne pourrais jamais sortir de ce chemin de croissance. Spécial dédicace à Marie-Thé, Yvanne et Christophe, mes compagnon·ne·s de toujours, et aux tatas, tontons, cousin·e·s, qui sont tou·te·s formidables !

Merci à Anne, Thomas, Pierre, Tessa, Antho, Cécile, Rémi, Annie, Véro, Emilie, Loïc, Bazin, les copain·e·s du lycée, de la fac de médecine de Rennes et de Toulouse, des beaux-arts, d'IPN, du Tarn et les autres. Pas toujours évident de vous raconter ce que je fais de mes journées, ni pourquoi j'ai tant de mal à quitter mes programmes le soir... mais pour tout le reste, merci !

Enfin, merci à Ben, qui m'a soutenue ces 18 dernières années, pour le concours de médecine, les examens interminables, les premiers stages à l'hôpital, l'examen national, l'internat et les terribles gardes aux urgences, les masters, la thèse de médecine, les grossesses, les accouchements, les allaitements, la thèse d'épidémio, les doutes et les fatigues, les changements de plans, les rêves démesurés... et non ça ne s'arrêtera probablement pas avec cette thèse ! Ben, même si tu te demandes où est-ce que je vais encore pouvoir t'embarquer, tu es toujours là à mes cotés... je mesure ma chance ! On est incroyables tous les deux, moi la scientifique et toi l'artiste-poète, moi la geek et toi l'hypersocial, moi la contemplative et toi l'agité, on trouve toujours le moyen de manger la vie et d'aller où on veut (ou de se débrouiller là où on est allé sans vraiment y réfléchir !). En tout cas, je n'aurais pas pu aller au bout de ce travail sans toi à mes côtés.

Mes loulous, Esmé et Saule, vous êtes des lumières. Vous me brûlez parfois, mais sans vous rien n'aurait de couleur ni de sens. Si un jour vous me lisez, je vous envoie milles mercis pour vos câlins et votre joie.

AVERTISSEMENT

Cette thèse porte sur le genre *en tant que système structurel normatif qui va influencer, en moyenne, la vie sociale et donc la santé des individus en fonction du sexe qui leur a été attribué à la naissance. Nous n'avons pas abordé ici le genre en tant qu'expérience de soi (identité de genre), ni la question de la cis/transidentité.*

Par commodité, dans ce document, nous avons désigné par "sexe de naissance" et "sexe", le sexe attribué à la naissance, en général sur des critères anatomiques. Le sexe étant attribué de façon binaire dans les deux populations étudiées, même en cas d'intersexuation, c'est cette catégorisation binaire que nous avons utilisée.

En français, les catégories de sexe et de genre peuvent être désignées par les mêmes termes, par exemple : `Sexe [femme; homme; intersexe]` *et* `Identité de genre [femme; homme; non binaire]` *respectivement. Dans cette thèse, les terme de "femme" et "homme" désigneront, la plupart du temps, les catégories de sexe attribuées à la naissance, au sens de né·e-femme ou né·e-homme, indépendamment de l'identité ou performance de genre des personnes.*

RÉSUMÉ

Introduction. La charge allostatique est utilisée en épidémiologie pour explorer la façon dont l'environnement social des individus construit leur biologie et leur santé. Cette mesure est calculée à partir de biomarqueurs dont on observe que les distributions sont différentes en fonction du sexe. Ces différences sont-elles physiologiques, liées au dimorphisme sexuel, ou s'expliquent-elles, au moins en partie, par des mécanismes sociaux, liés au genre ? Pour répondre à cette question, il était nécessaire au préalable de clarifier certains points, notamment : qu'est-ce que le genre et comment le penser, le mesurer, le capturer en épidémiologie ? A partir de différentes conceptualisations du genre, nous avons élaboré des stratégies méthodologiques. Nous avons ensuite confronté les différentes stratégies aux données, pour répondre à 4 objectifs : *(1) Y a-t-il des différences biologiques entre les hommes et les femmes ? (2) Ces différences varient-elle lorsque l'environnement précoce varie ? (3) Ces différences s'expliquent-elles, au moins en partie, par des mécanismes de genre ? (4) Ces différences varient-elles lorsque les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie varient ?*

Méthodes. Pour répondre aux objectifs, nous avons utilisé deux bases de données : la cohorte britannique de naissance NCDS-58 (population de 44-45 ans) et l'enquête française CONSTANCES (population de 40-50 ans). Nous avons exploré des mesures anthropométriques, des biomarqueurs cardiovasculaires, métaboliques, inflammatoires, neuroendocriniens et autres, et un score allostatique, calculé de plusieurs façons. Trois conceptualisations du genre ont été utilisées : (a) le genre comme caractéristique individuelle, mesuré par un score de genre défini à partir de caractéristiques socio-comportementales ; (b) le genre comme effet du sexe sur les caractéristiques socio-comportementales ; (c) le genre comme interaction entre le sexe et l'environnement social. Pour les analyses, nous nous sommes appuyés sur la méthodologie des analyses causales, de médiation et d'interaction, basée sur le raisonnement contrefactuel. Nous avons estimé les différents effets en utilisant la méthode de g-computation sur données bootstrappées et imputées.

Résultats. Nous avons observé que les taux de tous les biomarqueurs, sauf le cortisol, étaient significativement différents entre les femmes et les hommes. La taille des effets était plus importante que celle de la défavorisation sociale précoce, sauf pour deux biomarqueurs inflammatoires. Les mesures biologiques étaient plus défavorables chez les hommes, sauf pour la fonction respiratoire et la plupart des biomarqueurs inflammatoires. La défavorisation sociale précoce avait un effet plus fort chez les femmes sur le taux de lipides, l'IMC, certains

marqueurs inflammatoires et les scores allostatiques. Nous avons identifié trois types de mécanismes de genre pour expliquer ces différences Hommes-Femmes : (1) Médiation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre (si les individus avait été genré·e·s de la même façon ou avait eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales, l'écart entre les femmes et les hommes aurait été moins élevé) ; (2) Atténuation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre (l'écart entre les hommes et les femmes aurait été plus élevé) ; (3) Différence d'effet selon l'environnement social (l'effet du sexe peut être réduit ou augmenté selon l'exposition sociale précoce ou d'autres caractéristiques sociales comme le niveau d'éducation).

Discussion. Les différences biologiques Hommes-Femmes concernent de nombreux biomarqueurs et sont plus larges que celles observées entre d'autres groupes sociaux. Elles ne sont cependant pas purement expliquées par des mécanismes biologiques et varient en fonction de l'environnement social. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives, tant en termes d'applications potentielles que de méthodologie et de compréhension de l'incorporation biologique genrée.

ABSTRACT

Introduction. Allostatic load is used in epidemiology to explore how the social environment of individuals constructs their biology and health. This measure is calculated from biomarkers whose distributions differ according to sex. Are these differences physiological, linked to sexual dimorphism, or can they be explained, at least in part, by social gendered mechanisms ? To answer this question, it was first necessary to clarify certain points, specifically : what is gender and how can it be conceptualised, measured and captured in epidemiology ? Based on different conceptualisations of gender, we developed methodological strategies. We then confronted the different strategies with the data, to answer 4 questions *(1) Are there biological differences between men and women ? (2) Do these differences vary when the early environment varies ? (3) Are these differences explained, at least in part, by gender mechanisms ? (4) Do these differences vary when socio-behavioral characteristics over the life course vary ?*

Methods. To address the objectives, we used two databases : the British birth cohort NCDS-58 (population aged 44-45 years) and the French survey CONSTANCES (population aged 40-50 years). We explored anthropometric measures ; cardiovascular, metabolic, inflammatory, neuroendocrine biomarkers and an allostatic score, computed using several methods. Three conceptualizations of gender were used : (a) gender as an individual characteristic, measured by a gender score defined using socio-behavioural characteristics ; (b) gender as the effect of sex on socio-behavioural characteristics ; and (c) gender as the interaction between sex and the social environment. For the analyses, we relied on the methodology of causal analyses, mediation analyses, and interaction analyses, based on counterfactual reasoning. We estimated the different effects using the g-computation method on bootstrapped and imputed data.

Results. We observed that the levels of all biomarkers, except cortisol, were significantly different between women and men. Effect sizes of sex were larger than effect sizes of early social disadvantage, except for two inflammatory biomarkers. Biological measures were more unfavourable in men, except for lung function and most inflammatory biomarkers. Early social deprivation had a stronger effect in women for lipid levels, BMI, some inflammatory markers, and allostatic scores. We identified three types of gender mechanism to explain these Male-Female differences : (1) Mediation of the sex effect by gender mechanisms (if individuals had been gendered the same or had had the same socio-behavioural characteristics, the difference between women and men would have been smaller) ; (2) Attenuation

of the sex effect by gender mechanisms (the difference between men and women would have been larger); and (3) Difference in sex effect according to early social environment (the sex effect may be reduced or increased according to early social exposure or other social characteristics such as education level).

Discussion. The biological differences between men and women involve many biomarkers and are wider than those observed between other social groups. However, they are not purely explained by biological mechanisms and vary according to the social environment at the beginning and during life. These results open up new perspectives, both in terms of potential applications and in terms of methodology and understanding of gendered biological incorporation.

PUBLICATIONS

Une partie de cette thèse a été publié précédemment dans :

Colineaux, Hélène, Lola Neufcourt, Cyrille Delpierre et al. (2023). « Explaining biological differences between men and women by gendered mechanisms ». In : *Emerging Themes in Epidemiology* 20.1, p. 2. doi : 10.1186/s12982-023-00121-6.

Colineaux, Hélène, Alexandra Soulier, Benoit Lepage et Michelle Kelly-Irving (mai 2022). « Considering sex and gender in Epidemiology : a challenge beyond terminology. From conceptual analysis to methodological strategies ». In : *Biology of Sex Differences* 13.1, p. 23. issn : 2042-6410. doi : 10.1186/s13293-022-00430-6.

Les autres publications et communications sont données en annexes C.2.

TABLE DES MATIÈRES

I INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

1 CHARGE ALLOSTATIQUE 3
- 1.1 Définitions . . . 3
- 1.2 Du stress à l'incorporation . . . 6
- 1.3 Mécanismes et effets sur la santé . . . 9
- 1.4 Mesurer la Charge allostatique . . . 13
- 1.5 Des différences de sexe et/ou de genre ? . . . 18
- 1.6 Une mesure sexe-spécifique ? . . . 22

2 SEXE ET GENRE 23
- 2.1 Dichotomies . . . 23
- 2.2 Qu'est-ce que le Genre ? . . . 26
- 2.3 Conceptualiser le Genre en épidémiologie . . . 28
- 2.4 Mesurer le Genre en épidémiologie . . . 33
- 2.5 Effet du sexe ou effets sexués ? . . . 36
- 2.6 Capturer le Genre en épidémiologie . . . 39

3 OBJECTIFS 43
- 3.1 Objectif général . . . 43
- 3.2 Pourquoi identifier des mécanismes de genre ? . . . 43
- 3.3 Objectifs spécifiques . . . 45

II METHODES 49

4 ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES 51
- 4.1 Besoin d'une approche spécifique . . . 51
- 4.2 Principes de l'approche causale . . . 53
- 4.3 Médiation . . . 56
- 4.4 Interaction . . . 58
- 4.5 Médiation et interaction . . . 59

5 POPULATIONS D'ÉTUDES ET MESURES 61
- 5.1 Données et populations . . . 61
- 5.2 Mesures : expositions principale et compétitives . . . 63
- 5.3 Mesures : médiateurs . . . 65
- 5.4 Mesures : critères de jugement . . . 71

6 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE 79
- 6.1 Analyses descriptives . . . 79
- 6.2 Analyses causales . . . 79

III APPLICATIONS 81

7 LES DIFFÉRENCES DE SEXE 83
- 7.1 Méthodes . . . 83
- 7.2 Caractéristiques sociales par sexe . . . 84
- 7.3 Scores de genre par sexe . . . 87

7.4 Effets totaux du sexe sur les biomarqueurs 92
7.5 Effets totaux du sexe sur les scores biologiques 96
7.6 Effets totaux de déterminants sociaux 97
7.7 Synthèse 99
8 VARIATIONS DES DIFFÉRENCES 101
8.1 Méthodes 101
8.2 Interactions, biomarqueurs 102
8.3 Interactions, scores biologiques 110
8.4 Synthèse 112
9 EXPLIQUER LES DIFFÉRENCES 113
9.1 Méthodes 113
9.2 Proportions éliminées, biomarqueurs 116
9.3 Proportions éliminées, scores biologiques 122
9.4 Synthèse 123
10 VARIATIONS DES EXPLICATIONS 125
10.1 Méthodes 125
10.2 Médiation et interaction, niveau d'éducation 129
10.3 Médiation et interaction, consommation d'alcool 132
10.4 Synthèse 135

IV DISCUSSION GÉNÉRALE 137
11 SYNTHÈSE GÉNÉRALE 139
11.1 Résultats principaux 139
11.2 Comparaison avec la littérature 140
12 FORCES ET LIMITES 147
12.1 Populations 147
12.2 Stratégies 148
12.3 Mesures 150
12.4 Analyses 154
13 CONCLUSION ET PERSPECTIVES 157
13.1 Pour la prise en compte du sexe 157
13.2 Pour la prise en compte du genre 159
13.3 Sur le plan méthodologique 160

V APPENDIX 161
A DESCRIPTIONS GRAPHIQUES 163
A.1 Descriptions graphiques des biomarqueurs 163
A.2 Descriptions graphiques des scores 177
B ANALYSES DE SENSIBILITÉ 181
B.1 Populations alternatives 181
B.2 Interactions, autre ajustement 189
C ANNEXES 191
C.1 Programmes et catégories de références 191
C.2 Listes des publications et communications 196

RÉFÉRENCES 199

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Schéma synthétique de la réponse au stress . . 9
Figure 2 Effets du sexe - Schémas conceptuels 37
Figure 3 Effets du sexe - Exemple 37
Figure 4 Schémas conceptuels de 3 conceptualisations du genre 39
Figure 5 Les 3 tâches de la science (Hernán, Hsu et Healy, 2019) 51
Figure 6 Exemple de Graphes Acycliques Dirigés (DAG) 54
Figure 7 Interactions et médiation, décomposition en 4 chemins 59
Figure 8 Diagramme de flux, National Child Development Study de 1958 (NCDS-58) 62
Figure 9 Distribution des scores de genre par sexe et défavorisation sociale précode, NCDS-58 87
Figure 10 Distribution des scores de genre par sexe et Catégorie Socio-Professionnelle (CSP) du père et de la mère, Constances 88
Figure 11 Distribution des scores de genre par sexe et origine géographique déclarée, Constances . . 89
Figure 12 DAG, Niveau d'éducation comme médiateur . 126
Figure 13 DAG, Consommation d'alcool comme médiateur 126
Figure 14 Mesures anthropométriques par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 163
Figure 15 Mesures anthropométriques par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 164
Figure 16 Biomarqueurs cardiovasculaires par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 165
Figure 17 Biomarqueurs cardiovasculaires par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 166
Figure 18 Biomarqueurs métaboliques par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 167
Figure 19 Biomarqueurs métaboliques (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 168

Figure 20 Biomarqueurs métaboliques (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 169
Figure 21 Biomarqueurs inflammatoires par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 170
Figure 22 Biomarqueurs inflammatoires (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 171
Figure 23 Biomarqueurs inflammatoires (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 172
Figure 24 Biomarqueurs endocrines par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58173
Figure 25 Autres biomarqueurs par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 174
Figure 26 Autres biomarqueurs (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances175
Figure 27 Autres biomarqueurs (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances176
Figure 28 Scores par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58 177
Figure 29 Scores (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 178
Figure 30 Scores (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances 179

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 Utilisation des biomarqueurs pour calculer la charge allostatique 15
Table 2 Synthèse des concepts de Genre 32
Table 3 Description de la population à la naissance, cohorte NCDS-58 63
Table 4 Description des expositions de la population agée de 40 à 50 ans, cohorte Constances 64
Table 5 Description des caractéristiques sociocomportementales à 23 ans et 33 ans, cohorte NCDS-58 67
Table 6 Description des caractéristiques sociocomportementales, 40 à 50 ans, Constances 68
Table 7 Description des scores de genre, cohorte NCDS-58 70
Table 8 Description des scores de genre, cohorte Constances 70
Table 9 Description des biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 73
Table 10 Description des biomarqueurs, 40 à 50 ans, Constances 76
Table 11 Description des scores biologiques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 78
Table 12 Description des scores biologiques, 40 à 50 ans, Constances 78
Table 13 Distribution des caractéristiques sociales à 23 et 33 ans, cohorte NCDS-58 (N= 17 271) 84
Table 14 Distribution des caractéristiques sociales, cohorte Constances (N= 20 384) 85
Table 15 Distribution des scores de genre, cohorte NCDS-58 90
Table 16 Distribution des scores de genre, Constances . 91
Table 17 Effets totaux d'être né homme sur les mesures anthropométriques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 92
Table 18 Effets totaux d'être né homme sur les biomarqueurs cardiométaboliques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 93
Table 19 Effets totaux d'être né homme sur les biomarqueurs inflammatoires et endocriniens à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 94

Table 20 Effets totaux d'être né homme sur les autres biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 95
Table 21 Effets totaux d'être né homme sur les scores biologiques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 96
Table 22 Effets totaux d'avoir été précocement défavorisé·e sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) 98
Table 23 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les mesures anthropometriques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384) . . 102
Table 24 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs cardio-vasculaires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) 103
Table 25 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs métaboliques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1] . . . 104
Table 26 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs métaboliques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2] . . . 105
Table 27 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs inflammatoires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1] 106
Table 28 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs inflammatoires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2] 107
Table 29 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs endocriniens, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) 108
Table 30 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les autres biomarqueurs, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) 109
Table 31 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les scores biologiques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1] 110
Table 32 Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les scores biologiques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2] 111

Table 33 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les mesures anthropométriques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) 116
Table 34 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs cardiovasculaires, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) 117
Table 35 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs métaboliques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) 118
Table 36 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs inflammatoires, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) 119
Table 37 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs neuroendocrines, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) 120
Table 38 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs neuroendocrines, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) 121
Table 39 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les scores biologiques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384) . 122
Table 40 Effets totaux selon le sexe d'avoir eu un faible niveau d'éducation à 23 ans sur les biomarqueurs à 44-45 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) 129
Table 41 Décomposition de l'effet du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans via le niveau d'éducation à 23 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) . . 130
Table 42 Effets totaux selon le sexe d'avoir une consommation quotidienne d'alcool à 33 ans sur les biomarqueurs à 44-45 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) . . . 132
Table 43 Décomposition de l'effet du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans via la consommation quotidienne d'alcool à 33 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) 133
Table 44 Comment capturer le genre : avantages et inconvénients des 3 stratégies 148
Table 45 Description des caractéristiques sociocomportementales à 23 ans et 33 ans, cohorte NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021) 181

Table 46 Effets totaux du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58, Analyse de sensibilité (N = 7 021) 182
Table 47 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021) [1] 183
Table 48 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021) [2] 184
Table 49 Distribution des caractéristiques sociales, cohorte Constances, Analyse de sensibilité (N= 49 296) 185
Table 50 Effets totaux du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296) 186
Table 51 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296) [1] 187
Table 52 Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296) [2] 188
Table 53 Effets totaux selon le sexe d'avoir eu un père CSP- (non ajusté sur la CSP maternelle) sur les biomarqueurs à 40-50 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte Constances 189
Table 54 Valeurs de références 191

ACRONYMES

BIOMARQUEURS, SCORES BIOLOGIQUES, SYSTÈMES BIOLOGIQUES

ACTH AdrenoCorticoTropic Hormone
AL Charge allostatique
ALAT Alanine-Aminotransférase
c-HDL Cholestérol High-Density Lipoprotein
c-LDL Cholestérol Low-Density Lipoprotein
CRP C-Reactive Protein
Créat Créatinine
CT Cholestérol Total
DEP Débit Expiratoire de Pointe
DHEA-S DéHydroEpiAndrostérone Sulfaté
FC Fréquence cardiaque
Fib Fibrinogène
GAJ Glycémie A Jeun
GB Leucocytes
GGT Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
Hb Hémoglobine
HbA1c Hémoglobine Glyquée
HPA Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
HPG Hypothalamo-Pituito-Gonadique
HTA HyperTension Artérielle
IgE Immunoglobuline E
IMC Indice de Masse Corporelle
Ly Lymphocytes
SAM Sympathetic-Adreno-Medullar
SNS Sympathetic Nervous System
SM Score Métabolique
PAD Pression Artérielle Diastolique
PAS Pression Artérielle Systolique
PNN PolyNucléaires Neutrophiles
Pq Plaquettes
RTH Ratio Taille/Hanche
TG Triglycérides

MÉTHODOLOGIE, STATISTIQUES

CDE Effet Direct Contrôlé
DAG Graphes Acycliques Dirigés
DM Données manquantes
EE Effet Eliminé
EI Effet d'Interaction
ET Effet Total
IC Intervalle de Confiance
m Moyenne
MIE Effet d'Interaction Médié
PE Proportion Eliminée
PME Effet Médié Principal
PNIE Effet Naturel Indirect Pur
RIE Effet d'Interaction de Référence
sd Déviation standard
SEM Structural Equation Modelling

AUTRES

BSRI Bem Sex Role Inventory
CMNI Conformity to Masculine Norms Inventory
CSP Catégorie Socio-Professionnelle
CSP+ Catégorie Socio-Professionnelle Favorisée
CSP- Catégorie Socio-Professionnelle Défavorisée
FDA Food and Drug Administration
FDEP Indice de Défavorisation Sociale
INSEE Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
NCDS-58 National Child Development Study de 1958
RLCA Rupture du Ligament Croisé Antérieur

Première partie

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La *charge allostatique* est une mesure utilisée en épidémiologie sociale pour explorer la façon dont l'environnement social des individus construit leur biologie et leur santé. Cette mesure est calculée à partir de différents biomarqueurs, dont on observe que les distributions sont en moyenne différentes en fonction du sexe. Ces différences de distribution sont-elles physiologiques, liées à une sorte de dimorphisme sexuel, ou s'expliquent-elles, au moins en partie, par des mécanismes sociaux, liés au *genre* ? C'est cette question de départ qui a guidé ce travail de thèse. Mais il était nécessaire au préalable de clarifier certains points, notamment : qu'est-ce que le genre et comment le penser, le mesurer, le *capturer* en épidémiologie ?

Dans cette introduction générale, nous commencerons par présenter la charge allostatique, ce qu'elle mesure et comment. Nous proposons ensuite une synthèse des questions liées *au sexe et au genre* en épidémiologie, pour finalement décrire les objectifs, généraux et spécifiques de cette thèse.

1

CHARGE ALLOSTATIQUE

1.1 DÉFINITIONS

Au préalable, différentes définitions semblent utiles pour comprendre ce que désigne la Charge allostatique (AL), abrégée AL pour *Allostatique Load* en anglais.

Homéostasie et allostasie

L'homéostasie ("constance du milieu intérieur") désigne la capacité du corps à maintenir de nombreuses conditions internes (température, pH, concentration de glucose, etc.) à un état d'équilibre ("set point"), malgré les variations des conditions extérieures. Ce phénomène repose sur des capteurs qui vont détecter une variation d'un paramètre et déclencher automatiquement une correction par des mécanismes de feedback locaux. Par exemple, si une augmentation de la glycémie est détectée, le pancréas va libérer de l'insuline qui va provoquer l'assimilation du glucose par les muscles et le foie et donc ramener la glycémie à son niveau *normal* (Sterling et Eyer, 1988).

L'allostasie désigne la capacité d'un organisme à faire varier l'équilibre (le « set-point ») de son milieu intérieur pour répondre de façon appropriée, voir préventive, aux contraintes du milieu extérieur. Le terme d'allostasie a été proposé pour expliquer pourquoi la pression artérielle (mais aussi d'autres paramètres) n'est pas constante mais varie au cours de la journée, notamment en fonction des besoins. Pour expliquer cela, le concept d'homéostasie n'est plus suffisant car ici l'organisme doit faire varier les paramètres de son milieu intérieur pour maintenir son équilibre. Les mécanismes d'allostasie sont capables de contrer les mécanismes locaux d'homéostasie, pour mieux s'adapter aux demandes (McEwen et al., 2012 ; Sterling et Eyer, 1988). L'homéostasie est un mécanisme réactif : une variation d'un paramètre va provoquer un signal qui va enclencher, après un délai plus ou moins long, une réaction de l'organisme, a posteriori du besoin, pour corriger cette variation. L'allostasie, au contraire, est un mécanisme capable d'anticiper des besoins et de s'adapter préventivement (McEwen et al., 2012 ; Sterling et Eyer, 1988). Ces réponses allostatiques, qui forcent les systèmes physiologiques à fonctionner en dehors de leurs *normes*, sont protectives, nécessaires et même parfois vitales à court terme (McEwen et al., 2012 ; McEwen et Seeman, 1999).

Stress, stresseurs, réponse au stress

Le terme de *stress* est imprécis et ambigu car il renvoie à de nombreux phénomènes : un stimulus déclenchant une réponse homéostatique, un stimulus déclenchant une réponse allostatique ou les réponses déclenchées par ces stimulus ; une exposition à un challenge physique ou psychosocial, à une menace - réelle ou supposée -, ou les conséquences psychologiques ou biologiques de cette menace (McEwen et Seeman, 1999 ; Shields et Slavich, 2017). On désignera ici plutôt par *stresseurs* les stimulus, challenges, menaces, etc. et par *réponse au stress* les processus physiologiques déclenchés par ces stresseurs. Les recherches sur le stress se sont développées au début du XXème siècle, afin d'expliquer comment un organisme peut maintenir ses fonctions en dépit des challenges environnementaux constants et de mesurer les coûts de ces adaptations notamment sur la santé (Monroe, 2008). En effet, ce phénomène a depuis le début été considéré comme une cause de mauvais état de santé. On observait, au début du XXème siècle, une augmentation des cas de "*stress mentaux*", fatigues et traumatismes psychologiques parmi les soldats et les ouvriers de l'industrie (Jackson, 2014), et cela avait déjà été mis en lien avec les limites de l'adaptabilité humaines aux changements sociaux et technologiques de l'époque (Jackson, 2014).

"Les définitions populaires du stress ne correspondent pas aux définitions scientifiques. Pour le public, le stress est synonyme de contrainte de temps, alors que les définitions scientifiques divisent le stress entre des constructions telles que les stresseurs, les mécanismes de stress et les réponses au stress." (Juster et Lupien, 2012b)

Un stresseur est défini comme une menace - réelle ou supposée - à l'homéostasie (McEwen et Stellar, 1993). Il s'agit d'une situation, externe ou interne, qui exige d'un organisme qu'il dépense des ressources pour s'adapter ou faire face. Les situations le plus souvent considérées comme stressantes sont celles qui associent une menace du soi ou de besoins personnels, et une impossibilité ressentie d'y faire face ou de s'y adapter (Shields et Slavich, 2017). Les facteurs potentialisant le caractère stressant d'une situation sont résumés par l'acronyme NUTS pour "Novelty" (nouveauté), "Unpredictability" (Imprévisibilité), "Threat to the self" (menace du soi) et "Sense of control" (sentiment de contrôle) diminué (Juster et Lupien, 2012b).

"Il existe des facteurs de stress physiques tels que l'effort, la chaleur, le froid, les traumatismes, les infections et les inflammations ; des facteurs de stress psychologiques tels que la peur et l'anxiété, la défaite sociale et l'humiliation, la déception et parfois même une joie intense." (McEwen et Stellar, 1993)

La réponse au stress désigne toutes les réactions adaptatives non spécifiques d'un organisme face à un stimulus nocif ou potentiellement nocif, allant de l'expression génétique à l'interaction sociale (Monroe, 2008). Cette réponse peut être considérée comme un mécanisme allostatique (Juster et al., 2019). D'après de nombreux chercheurs, la définition moderne du stress, en tant que réponse au stress, est attribuée à Hans Selye. Il décrit en effet, en 1936, le *syndrome d'adaptation générale* : une réponse physiologique stéréotypée à des agents nocifs (Jackson, 2014). Ce syndrome est décrit comme un phénomène en trois phases : une phase d'alarme, une phase de résistance ou adaptation et une phase d'épuisement ou de mort si l'exposition persiste (Selye, 1936). Cette réaction est non spécifique car elle ne dépend pas de la nature de l'agent nocif : Selye observe, chez les rats qu'il étudie,

la même réponse au froid, à une blessure, à un exercice excessif ou à des doses sublétales de drogues (JACKSON, 2014).

Charge allostatique (AL)

Avant l'émergence du terme, Selye avait déjà décrit la capacité limitée d'un organisme à s'adapter devant une agression, avec la phase 3 "épuisement, décès" de la réponse au stress lorsque cette capacité est dépassée. Il faisait l'hypothèse d'une *usure* crée par la dépense énergétique nécessaire à l'adaptation et attribuait certaines maladies liées au vieillissement à cette usure (JACKSON, 2014). Le terme de *Charge allostatique (AL)*, proposé par McEwen et al. fait référence à cette usure, en tant que conséquences physiologiques, cumulatives et multi-systèmes, de l'activation intense et/ou répétée des processus d'adaptation (d'allostasie) par l'organisme face aux challenges rencontrés au cours de son existence (JUSTER, MCEWEN et LUPIEN, 2010 ; MCEWEN et al., 2012 ; MCEWEN et STELLAR, 1993 ; SEEMAN et al., 1997b ; SHIELDS et SLAVICH, 2017).

En effet, lorsque l'organisme doit s'adapter à une situation en sollicitant des mécanismes allostatiques, il modifie l'équilibre de ses paramètres et de leurs processus de régulations. Ces réponses physiologiques maintiennent les systèmes physiologiques à un niveau d'activité plus haut ou plus bas que la normale, ce qui a des conséquences sur les organes et les tissus (MCEWEN, 1997 ; MCEWEN et al., 2012). Par exemple, lorsque le corps est exposé de façon chronique à des taux élevés de messagers de l'adaptation comme le cortisol ou les cytokines, cela peut provoquer des maladies comme de l'hypertension, des états dépressifs, de l'arthrite, etc. (MCEWEN et al., 2012).

La capacité d'adaptation aux diverses situations de la vie permise par le phénomène d'allostasie est essentielle à la survie, mais elle a un coût pour l'organisme. Ce coût est d'autant plus forts que ces demandes d'adaptation et donc les réponses physiologiques sont fréquentes, longues et/ou intenses (MCEWEN et al., 2012 ; SEEMAN et MCEWEN, 1996). C'est cette *usure* ("*wear-and-tear*") à long terme que McEwen définit comme la Charge allostatique (AL) (MCEWEN et STELLAR, 1993).

1.2 DU STRESS À L'INCORPORATION

L'émergence du concept

Le terme de Charge allostatique (AL) est apparu dans le champ de la neurobiologie, et plus précisément dans le champ de l'étude de la physiologie du stress et de son impact sur la santé. Ce champ s'est beaucoup développé à partir du début du XXème siècle, dans un contexte d'augmentation de pathologies que l'on attribuait au *stress* de la vie moderne (JACKSON, 2014).

Les principaux précurseurs de ce concept sont :

- Claude Bernard (XIXème) qui décrit la capacité de l'organisme à conserver un équilibre constant de son *milieu intérieur* malgré les variations de l'extérieur, capacité qui est connue aujourd'hui sous le nom d'*homéostasie*.
- Walter Cannon (années 20s et 30s) qui décrit la physiologie des émotions dont la peur ("fight and flight response"). Il propose le terme d'*homéostasie* pour décrire la capacité de l'organisme à réagir à un stimulus extérieur pour maintenir la stabilité de son milieu intérieur. Il décrit aussi la noradrénaline (CANNON, 1929).
- Hans Selye (années 30s à 70s) qui décrit la physiologie du *stress* (à travers l'axe hypothalalmo-hypophyso-surrénalien) et défini le stress comme "*la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande d'adaptation qui lui est faite*" (SELYE, 1936). Il décrit la physiologie du stress sous le terme de *syndrome général d'adaptation*, avec 3 phases (alarme, résistance, épuisement). Il décrit aussi le rôle central des surrénales, des hormones stéroïdes et de l'hypophyse dans ce processus. Il considère certaines maladies comme des *maladies d'adaptation* (JACKSON, 2014).
- Sterling et Eyer qui proposent le terme d'*allostasie* pour décrire la capacité de l'organisme à modifier l'équilibre du milieu intérieur pour répondre aux contraintes extérieures, et même les anticiper (STERLING et EYER, 1988).

La première mention de la Charge allostatique (AL) est retrouvée dans une publication de Bruce McEwen en 1993 dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) (MCEWEN et STELLAR, 1993). Bruce McEwen est un neurobiologiste de l'institut Rockefeller (New York) qui travaille sur l'effet des hormones de stress sur le cerveau (EPSTEIN, 2020). Il a notamment publié un article en 1968 dans la revue Nature dans lequel il décrit l'impact du cortisol sur le fonctionnement de l'hippocampe (MCEWEN, WEISS et SCHWARTZ, 1968). C'est lui qui propose pour la première fois le terme pour comprendre comment les évènements de vie modifie la physiologie et donc l'état de santé (MCEWEN et STELLAR, 1993). Avant lui, l'impact du stress sur la santé avait déjà été décrit, particulièrement sur le risque d'athérosclérose,

d'asthme, de diabète, de maladie inflammatoire gastro-intestinale, de cancer, de maladie immunitaire, etc. (McEwen et Stellar, 1993). Ce qu'ajoute McEwen est un concept pour en comprendre le processus. Il publie d'autres articles dans les années suivantes, majoritairement basé sur des modèles animaux, sur la physiologie du stress, son impact sur le cerveau et sur la santé, etc. (McEwen, 1997, 2000 ; McEwen et Seeman, 1999).

Implémentation en épidémiologie sociale

Le concept semble très vite avoir été intégré dans le champ de l'épidémiologie sociale. En effet, dès 1996, Teresa Seeman, une épidémiologiste de l'université de Los Angeles, publie des travaux sur la Charge allostatique (AL) avec McEwen (Seeman et McEwen, 1996). Elle se saisit de ce concept pour comprendre le lien entre l'isolement social et l'état de santé, qui ne s'expliquerait pas par les comportements de santé, mais par un effet biologique direct. Elle continuera par la suite ses travaux sur le rôle des facteurs sociaux et psychologiques sur la santé et le vieillissement (McEwen et Seeman, 1999 ; Seeman et al., 1997a,b). C'est d'ailleurs elle qui propose la première mesure de la Charge allostatique (AL), un score composite basé sur 10 biomarqueurs (les « 10 Originaux ») dans une étude publiée en 1997 (Seeman et al., 1997b).

"Un domaine qui n'a pas fait l'objet d'une exploration complète est l'hypothèse selon laquelle il existe des effets "biologiques" plus directs des liens sociaux sur la physiologie humaine qui peuvent contribuer aux associations observées entre ces liens et les risques différentiels de morbidité et de mortalité" (Seeman et McEwen, 1996)

Entre 2000 et 2010, seulement 200 publications faisant référence à la Charge allostatique (AL) sont référencées sur PubMed. La plupart des études portant sur des populations humaines sont transversales et donc de bas niveau de preuve pour parler d'une potentielle causalité entre le stress, l'AL et la santé (Beckie, 2012). En 2012, McEwen participe à la rédaction d'un rapport sur l'état des connaissances concernant la charge allostatique pour le département australien des vétérans (McEwen et al., 2012). Mais dans ce rapport, il réalise en fait une revue de la littérature existant sur le stress et la santé, pour l'appliquer à la Charge allostatique (AL), car il constate que très peu d'études ont exploré le lien causal entre l'AL et les évènements de santé (McEwen et al., 2012).

Depuis 2010, environ 1000 articles référencés sur PubMed font référence à la Charge allostatique (AL). Ce concept semble être beaucoup utilisé dans le champ de l'épidémiologie sociale. En effet, la majorité des revues publiées entre 2010 et 2021 portant sur la charge allostatique ("("allostatic load"[Title]) AND (review[Title])") semblent s'intéresser soit au lien entre l'AL et la santé (Beckie, 2012 ; D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Goldstein et Kopin, 2018 ; Guidi et al., 2021 ; Kerr et al., 2020 ; Ribeiro et al., 2018) , soit au lien entre des facteurs sociaux et l'AL (Gomez et al., 2018 ; Johnson, Cavallaro et Leon, 2017 ; Larrabee Sonderlund, Thilsing et Sondergaard,

2019 ; Mauss et al., 2015 ; Suvarna et al., 2020 ; Wiley et al., 2017). Un consensus semble se dessiner dans la littérature autour du lien entre déterminants sociaux, AL et état de santé. La majorité des études rapportées dans les revues porte cependant sur des populations occidentales, voir surtout étatsuniennes (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Johnson, Cavallaro et Leon, 2017 ; Larrabee Sonderlund, Thilsing et Sondergaard, 2019).

Il semble que plus récemment l'épidémiologie sociale se soit un peu écartée du concept originel de la Charge allostatique (AL). En effet, des scores biologiques composites sont utilisés, sur le modèle de la charge allostatique, mais incluant des variables non impliquées dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (marqueurs rénaux, hépatiques ou respiratoires par exemple) et s'affranchissant de la nécessité d'inclure des biomarqueurs du système neuro-endocriniens, rarement accessibles (Crimmins et al., 2003 ; Karimi et al., 2019 ; Seeman et al., 2004). L'idée semble d'explorer une sorte d'usure physiologique générale, plutôt que la Charge allostatique (AL) de façon stricte.

1.3 MÉCANISMES ET EFFETS SUR LA SANTÉ

Mécanismes de la réponse au stress

La réponse au stress est un processus physiologique multi-systémique. Les systèmes physiologiques en jeu sont souvent séparés en systèmes primaires (neuroendocrinien et nerveux sympathique) et secondaires (immunitaire, cardiovasculaire et métabolique) (Gruenewald et al., 2012 ; Szanton, Gill et Allen, 2005). Mais on peut aussi décrire ces systèmes par axes dont les principaux sont l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou en anglais Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis), l'axe hypothalamo-sympathico-adrénergique (ou en anglais Sympathetic-Adreno-Medullar (SAM) axis ou Sympathetic Nervous System (SNS)), et le système immunitaire (Shields et Slavich, 2017).

"Cela facilite au maximum la fameuse réponse "combat ou fuite" décrite [...] par le Dr Walter Cannon. Le point le plus important à retenir est que, sans les réponses au stress, nos ancêtres n'auraient pas été capables de se battre, de fuir ou de se figer face aux mammouths et autres prédateurs, il y a des lustres." (Juster et Lupien, 2012b)

Schématiquement (voir figure 1), ce processus est adapté pour permettre une réaction comportementale au stress de type « combattre ou fuir ». Une première étape, immédiate (*phase d'alarme*), va activer le système nerveux sympathique pour favoriser une réaction musculaire rapide (amélioration de la vascularisation des muscles, augmentation de la fréquence cardiaque, de la ventilation, etc.) et inhiber les systèmes inutiles comme la digestion. La seconde étape est activée de façon différée afin de pouvoir tenir dans le temps (*phase de résistance*), notamment en libérant de l'énergie mobilisable par les muscles. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est alors activé et libère notamment du cortisol afin d'augmenter la glycémie.

Figure 1 – Schéma synthétique de la réponse au stress

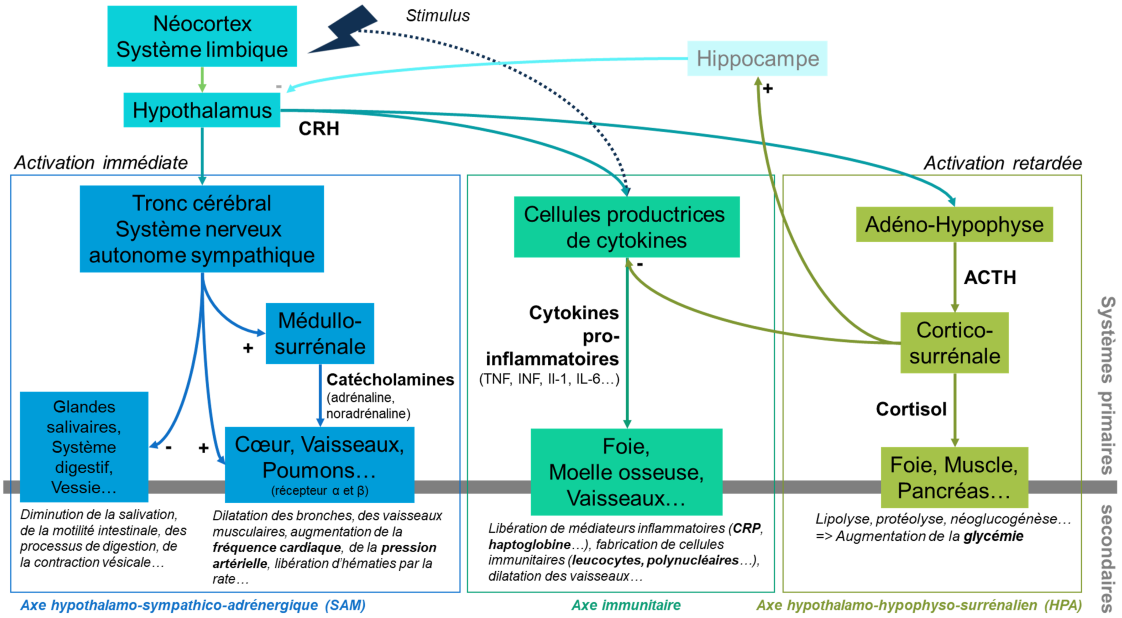


Schéma réalisé à partir de plusieurs sources notamment (McEwen, 1998 ; Shields et Slavich, 2017)

Mécanismes des effets sur la santé

Schématiquement, quatre situations conduisent à une (sur)charge allostatique : une exposition fréquente (répétée ou chronique) à des stresseurs ; une mauvaise réponse à des stresseurs répétés ; une impossibilité d'inhiber la réponse au stress après la disparition du stresseur ; une réponse insuffisante pour s'adapter à un stresseur (Guidi et al., 2021). Une activation répétée ou constante des systèmes neuroendocrinien (HPA), sympathique (SAM) et immunitaire va provoquer une dysrégulation de ces systèmes et des systèmes métabolique et cardiovasculaire (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020). Par exemple, il a été observé qu'une importante exposition à des stresseurs au cours de la vie était associée à une réponse neuroendocrinienne diminuée face à un stress aigu et un état inflammatoire chronique latent et résistant au cortisol (Shields et Slavich, 2017), état qui prédispose au développement ultérieur de maladies. En effet, lorsque les taux de cortisol sont constamment ou fréquemment élevés, une résistance au cortisol se développe. Moins sensible à l'action inhibante du cortisol, les cellules immunitaires, notamment, vont être plus actives et sécréter des protéines inflammatoires. Cela va conduire à un état inflammatoire latent qui va favoriser le développement de maladies auto-immunes, rhumatismales, neuro-dégénératives, dépressives, cancéreuses, etc. (McEwen et Stellar, 1993 ; Shields et Slavich, 2017). Le cortisol active aussi la production d'insuline. Lorsque les taux de cortisol et donc d'insuline sont constamment ou fréquemment élevés, une insensibilité à l'insuline se développe et donc sa sécrétion augmente pour tenter de maintenir une glycémie normale. Sur le long terme, cela va favoriser le diabète, l'hyperlipidémie et l'athérosclérose (Brindley et Rolland, 1989 ; McEwen et Stellar, 1993 ; Seeman et McEwen, 1996). Le cortisol est aussi un messager de régulation de la réponse au stress, par le biais notamment de son action sur l'hippocampe. Des altérations cérébrales vont donc conduire à une dysrégulation de l'axe HPA et à des troubles cognitifs, notamment de la mémoire (McEwen et Stellar, 1993).

"Cette interprétation est similaire à l'hypothèse match/mismatch, *selon laquelle le stress entraîne des effets négatifs sur la santé lorsqu'un environnement précoce est plus ou moins stressant qu'un environnement ultérieur. Conformément à cette hypothèse, le cerveau et le système immunitaire s'adaptent [...] à l'environnement et [...] tentent d'anticiper les défis futurs. [...] L'adaptation aux conditions d'incertitude environnementale est biologiquement bénéfique, mais elle a aussi des coûts physiologiques qui peuvent dégrader la santé à long terme."* (Shields et Slavich, 2017)

On distingue les conséquences primaires qui sont les altérations des fonctions et structures de cellules ou tissus par les messagers primaires (cortisol et catécholamines) ; les conséquences secondaires sont les modifications (souvent subcliniques) métaboliques, cardiovasculaires et immunitaires ; les conséquences tertiaires sont les étapes finales de la progression de l'AL, c'est-à-dire les pathologies et décès (Juster, McEwen et Lupien, 2010).

Les mécanismes d'allostasie s'observe aussi au niveau du génome. En effet, les mécanismes de régulation vont agir en augmentant ou diminuant l'expression des gènes. Par exemple, dans une situation de stress, les gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoire vont être très activés tandis que ceux codant pour les cytokines antivirales

vont être inhibés (Slavich et Cole, 2013). La charge allostatique s'observe donc aussi à l'échelle de l'expression génétique. Par exemple, la résistance au cortisol consiste notamment en une réduction de l'expression des récepteurs au cortisol au niveau de l'hippocampe, du cervelet, etc. (Shields et Slavich, 2017).

Effets sur la santé (conséquences tertiaires)

Puisque la réponse au stress est multi-systémique, les pathologies associées à la Charge allostatique (AL) sont donc nombreuses et diverses. Certains auteurs ont réalisé une synthèse des connaissances à ce sujet (Guidi et al., 2021). On rapporte notamment :

- Des maladies métaboliques : diabète, hyperlipidémie, etc. (Cox et Gonder-Frederick, 1991 ; Hägglöf et al., 1991 ; McEwen et al., 2012 ; Surwit, Ross et Feinglos, 2013)
- Des maladies cardiovasculaires : HyperTension Artérielle (HTA), athérosclérose, etc. (Brindley et Rolland, 1989)
- Des maladies gastro-intestinales : ulcères, etc. (McEwen et al., 2012)
- Des maladies immunitaires : susceptibilité aux infections, troubles de la cicatrisation, état inflammatoire chronique, réponse diminuée à l'immunisation (McEwen et al., 2012), maladies auto-immunes, etc. (Shields et Slavich, 2017)
- Des maladies cancéreuses (Mathew et al., 2021)
- Troubles cognitifs (maladies d'alzheimer, etc.), psychologiques (dépression, etc.) et vieillissement cérébral (McEwen, 1997 ; Shields et Slavich, 2017)

En terme de santé globale, l'exposition au stress et la Charge allostatique (AL) sont associées à un moins bon état de santé globale perçue/subjective (Barry et al., 2021 ; Solís et al., 2016), une moins bonne qualité de vie (Barry et al., 2021), une plus grande fragilité au cours du vieillissement (Beckie, 2012) et une mortalité toutes causes plus précoce (Beckie, 2012 ; Gruenewald et al., 2006 ; Seeman et al., 2004 ; Shields et Slavich, 2017).

Sources de variation

Premièrement, les circonstances dans lequel les individus ont évolué et évoluent, à différents niveaux allant du foyer aux contexte socio-politico-historiques (Kelly-Irving et Delpierre, 2021) va avoir une influence sur le type et la fréquence de leur exposition aux stresseurs. De façon caricaturale, une personne appartenant à un groupe minoritaire et défavorisé, évoluant dans un territoire géopolitiquement ou climatiquement instable devra a priori répondre et s'adapter à des stresseurs plus nombreux et plus menaçant qu'une personne appar-

tenant à un groupe dominant et favorisé, dans un territoire économiquement, politiquement et climatiquement stable.

Ensuite, pour une même exposition aux stresseurs, tous les individus ne vont pas avoir la même réponse (*réactivité au stress* (Shields et Slavich, 2017)), ni les mêmes conséquences en terme de Charge allostatique (AL).

Concernant *réactivité au stress*, plusieurs facteurs vont jouer sur ses modalités et son intensité au moment de l'expérience stressante, tels que :

- Le contexte, qui va moduler :
  - La façon dont le stresseur est perçu (contexte culturel, politique, etc.)
  - Le sentiment de contrôle face à celui-ci (contexte socio-affectif, etc.)
- Des facteurs individuels, qu'on peut regrouper en deux types :
  - Les dispositions psychologiques, parmi lesquelles on peut citer la personnalité (McEwen et Stellar, 1993), la capacité de résilience (Shields et Slavich, 2017), etc.
  - Les dispositions neurochimiques qui vont moduler la façon dont les systèmes physiologiques interprètent et répondent au stresseurs, en fonction des niveaux préexistants des médiateurs et de leurs mécanismes de régulation (McEwen et Stellar, 1993).
- Ces facteurs sont eux-mêmes modulé par
  - Les prédispositions génétiques, dont le sexe (McEwen et Stellar, 1993)
  - L'étape développementale ou de vie au cours de laquelle le stress survient. Par exemple, le décès d'un proche n'aura pas le même impact pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Les stress expérimentés à certaines périodes auront plus de conséquences que d'autres, on parle de *période sensibles*
  - L'expérience, que ce soit le parcours social, culturel, économique, professionnel ou les expositions et comportements passés (stress antérieurs, tabagisme, consommation d'alcool, sédentarité, alimentation, etc.)(Shields et Slavich, 2017).

Une réponse au stress donnée va aussi plus ou moins contribuer à la construction de la charge. Cette contribution dépend probablement elle aussi de nombreux facteurs, tels que :

- le type de stress et l'intensité des modalités de la réponse au stress
- mais aussi les nombreux aspects de la vie antérieure de l'individu qui vont moduler l'impact des niveaux des biomarqueurs au moment de la réponse aux stress (McEwen et Seeman, 1999).

1.4 MESURER LA CHARGE ALLOSTATIQUE

Une mesure composite de la Charge allostatique (AL) a été proposée dès 1997 (SEEMAN et al., 1997b). Mais il existe aujourd'hui une importante variabilité de méthodes, tant concernant le choix des biomarqueurs que la façon de les combiner (BECKIE, 2012 ; LOUCKS, JUSTER et PRUESSNER, 2008 ; MCEWEN et al., 2012).
La mesure de l'AL est principalement limitée par la disponibilité des données biologiques et la difficulté de doser de façon standard les biomarqueurs *primaires* (cortisol et catécholamines). Ces mesures sont donc surtout basées sur les taux de biomarqueurs *secondaires*, ce qui pose des difficultés d'interprétation (DOWD, SIMANEK et AIELLO, 2009).

"Comme les marqueurs métaboliques et cardiovasculaires sont, par définition, des outcome "secondaires" dans la cascade d'événements menant d'un dérèglement de l'HPA et du SNS à un mauvais état de santé, ils sont davantage susceptibles d'être influencés par d'autres voies physiques et comportementales dont on sait qu'elles sont associées au statut socio-économique, comme l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme." (DOWD, SIMANEK *et* AIELLO, *2009)*

Il existe de nombreuses études portant sur la mesure de la Charge allostatique (AL) (BUCKWALTER et al., 2016 ; GRUENEWALD et al., 2006 ; MCEWEN, 2007 ; MCEWEN et WINGFIELD, 2010 ; ROBERTSON, BEVERIDGE et BROMLEY, 2017 ; ROMERO, DICKENS et CYR, 2009 ; RYFF et al., 2006 ; SEEMAN et al., 2001, 1997b ; SHONKOFF, BOYCE et MCEWEN, 2009 ; WILEY et al., 2016). Mais il n'existe pas actuellement de consensus sur la façon de mesurer ce phénomène, complexe, dynamique et multisystème (BUCKWALTER et al., 2016 ; GUIDI et al., 2021). Pourtant, quel que soit la façon dont ils sont construits, les scores de Charge allostatique (AL) sont de bon prédicteurs de la mortalité, d'évènements cardiovasculaires et du déclin physique (BECKIE, 2012 ; EDES et CREWS, 2017 ; GUIDI et al., 2021 ; JUSTER, MCEWEN et LUPIEN, 2010 ; MAUSS et al., 2015).

Les "10 originaux"

Seeman, en 1997, propose pour la première fois une façon de mesurer la Charge allostatique (AL) à partir de 10 biomarqueurs diversement impliqués dans le phénomène d'allostasie, à partir des données de l'étude MacArthur sur le vieillissement (SEEMAN et al., 1997b). Bien que cette mesure n'aie pas été pensée comme un gold-standard par Seeman et al., de nombreux auteurs vont l'utiliser par la suite ou s'en inspirer (SEEMAN et al., 2010).

Les 10 paramètres utilisés étaient :

— 4 paramètres primaires :
  - De l'axe HPA : cortisol (sécrétion urinaire sur 12h) et la DéHydroEpiAndrostérone Sulfaté (DHEA-S), qui est un produit du cholestérol comme le cortisol. Son rôle propre n'est pas clairement établi, mais il s'agit d'un précurseur des androgènes et œstrogènes. L'AdrenoCorticoTropic Hormone (ACTH) stimule la sécrétion de cortisol et diminue la sécrétion de DHEA-S. La DHEA-S est donc intégrée dans l'AL en tant qu'antagoniste de l'axe HPA. Des taux bas de DHEA-S

sont associés à un état dépressif, à la fatigue et à des troubles sexuels.
    - De l'axe SNS : adrénaline, noradrénaline (sécrétion urinaire sur 12h).
- 6 paramètres secondaires :
    - De l'activité cardiovasculaire : Pression Artérielle Systolique (PAS) et Pression Artérielle Diastolique (PAD) au repos
    - Du risque d'athérosclérose : Cholestérol Total (CT) et Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL)
    - Des marqueurs métaboliques : Hémoglobine Glyquée (HbA1c) (sur quelques jours), Ratio Taille/Hanche (RTH) (plus long terme).

Ces dix critères (« *Original 10* » en anglais) ont été beaucoup réutilisés par la suite (Beckie, 2012 ; Dowd, Simanek et Aiello, 2009). Seeman, dans ses travaux ultérieurs rajoutera des paramètres d'inflammation (C-Reactive Protein (CRP), albumine...) (McEwen et al., 2012 ; Seeman et al., 2010).

La méthode de scoring consistait en la somme du nombre de paramètres pour lequel l'individu était "à risque". L'individu était considéré *à risque* pour un paramètre donné s'il se situait dans le quartile supérieur de la distribution, ou inférieur pour les niveaux de c-HDL et de DHEA-S (Seeman et al., 1997a). Cette méthode est donc basée sur des seuils propres à la population d'étude. Cette façon de combiner les paramètres reste une méthode très utilisée (73% des études dans la revue de Jonhson et al. de 2017 (Johnson, Cavallaro et Leon, 2017)) bien que la dichotomisation implique une perte d'information (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020).

Choix des biomarqueurs

D'autres biomarqueurs ont été inclut dans des scores ultérieurs notamment des marqueurs inflammatoires et immunitaires (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020). Globalement, le nombre de paramètres inclus varie de 5 à plus de 20 (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020) et le choix des biomarqueurs est très hétérogènes d'une étude à l'autre (Guidi et al., 2021 ; Li et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020).

A partir de deux revues de la littérature (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Johnson, Cavallaro et Leon, 2017), nous proposons une synthèse des biomarqueurs utilisés (Table 1). En synthèse, on peut retenir que :

- D'un côté, les marqueurs primaires, en relation avec l'axe HPA, sont mesurés dans moins de 60% des études (Johnson, Cavallaro et Leon, 2017). Ce sont en effet des marqueurs difficiles à mesurer (McEwen et al., 2012) et ils sont rarement dispo-

TABLE 1 – Utilisation des biomarqueurs pour calculer la charge allostatique

Marqueurs	Fréquence
Neuroendocrine	
Cortisol	Moyen
DHEA-S	Rare
Adrénaline, Noradrénaline	Rare
Dopamine	Très rare
Cardiovasculaire	
Pression Artérielle (PAS, PAD, HTA)	Très fréquent
Fréquence cardiaque (FC)	Moyen
Variabilité de la FC	Très rare
Métabolique	
Hémoglobine Glyquée (HbA1c)	Très fréquent
Triglycérides (TG)	Très fréquent
Ratio Taille/Hanche (RTH)	Très fréquent
Glycémie A Jeun (GAJ)	Fréquent
Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL)	Fréquent
Cholestérol Low-Density Lipoprotein (c-LDL)	Fréquent
Cholestérol Total (CT)	Moyen
Indice de Masse Corporelle (IMC)	Moyen
Tour de taille	Rare
% de masse grasse	Très rare
Insuline	Très rare
Immunitaire/Inflammatoire	
C-Reactive Protein (CRP)	Fréquent
Fibrinogène (Fib)	Rare
Interleukine-6	Rare
IGF-1	Rare
Albuminémie	Rare
Molécules d'adhésion (ICAM-1)	Très rare
TNF-α	Très rare
Leucocytes (GB)	Très rare
Polynucléaires	?
Lymphocytes (Ly)	?
Immunoglobuline E (IgE)	?
Respiratoire	
Débit Expiratoire de Pointe (DEP)	?
Hépatique	
Transaminases (ALAT,ASAT)	?
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT)	?
Autres	
Créatininémie, clairance	Très rare
Hémoglobine (Hb)	?

Seuils approximatifs : 100% – Très Fréquent – 80% – Fréquent – 60% – Moyen – 40% – Rare – 20% - Très rare – 0%, à partir de la revue de Jonhson et al.,2017 (JOHNSON, CAVALLARO et LEON, 2017), complété par la revue de D'Amico et al., 2020 (D'AMICO, AMESTOY et FIOCCO, 2020). Le symbole "?" correspond aux biomarqueurs retrouvés dans des articles mais pas cités par les revues donc de fréquence inconnue.

nibles dans les bases de données (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Gallo, Fortmann et Mattei, 2014).

— Au contraire, les marqueurs cardiovasculaires et métaboliques sont sur-représentés, alors que l'on sait qu'ils sont individuellement associés à la position socio-économique et aux comportements de santé tels que le tabagisme ou l'alimentation (Johnson, Cavallaro et Leon, 2017). Ces marqueurs sont aussi utilisés pour mesurer d'autres concepts prédictifs de la morbi-mortalité, comme le "syndrome métabolique" (PAS-PAD, tour de taille, c-HDL, TG, GAJ) ou le score de Framingham. Cependant, la charge allostatique semble être un meilleur prédicteur que le syndrome métabolique (Gallo, Fortmann et Mattei, 2014 ; Karlamangla et al., 2002 ; Mattei et al., 2010 ; McEwen et al., 2012) et cela même si les variables communes ne sont pas utilisées (McCaffery et al., 2012).

— D'autres systèmes biologiques, comme la fonction respiratoire, hépatique ou rénale, ont aussi été utilisés, alors qu'ils n'étaient pas concernés par le concept original (Johnson, Cavallaro et Leon, 2017). Il est donc difficile de savoir ce qui est vraiment mesuré.

Méthodes de scoring

En plus de l'hétérogénéité des marqueurs utilisés, il y a aussi une grande variabilité dans la façon de les combiner (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). On peut lister les méthodes suivantes (Li et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020) :

— La somme du nombre de fois où le paramètres est à risque (*count-based method*), le plus utilisé, avec différentes façons de fixer les seuils :
  - Seuils cliniques, s'ils existent (ce qui n'est pas le cas pour les marqueurs primaires notamment).
  - Seuils basés sur la distribution (quartiles, déciles…), par sexe ou globalement. Ces seuils posent le problème de la comparaison d'une étude à l'autre, puisque le fait d'être considéré à risque ou non va donc varier d'une étude à l'autre (Gallo, Fortmann et Mattei, 2014). Cela pose aussi le problème de l'utilisation de ces seuils, non adaptés aux potentielles applications médicales ou de santé publique (Gallo, Fortmann et Mattei, 2014).

— La somme des z-scores de chaque paramètres (*sum-based method*), qui permet de ne pas dichotomiser les biomarqueurs et donc de perdre moins d'information.

— Des méthodes alternatives, proposées principalement pour incorporer les mesures biologiques de façon continues, tout en permettant la non linéarité et la pondération inégale de ces

paramètres (Beckie, 2012), mais utilisées de façon plus marginale (Beckie, 2012 ; Gallo, Fortmann et Mattei, 2014 ; Li et al., 2019) :

- Recusive partitioning, la combinaison qui différentie le mieux les individus en fonction de leurs outcomes de santé (Gruenewald et al., 2006), mais cela pose principalement le problème de surajustement, puisque les outcomes de santé sont utilisés pour établir le score (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020).
- Cononical correlation, la combinaison linéaire la plus corrélée avec la meilleure combinaison des outcomes de santé (Karlamangla et al., 2002), qui pose le même problème de surajustement (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020) .
- Analyse factorielle, dont la pertinence n'a pas été évaluée, car peu d'études ont employé cette méthode (Beckie, 2012).
- Grade of Membership (GOM), qui évalue dans quelle mesure les taux des paramètres d'un individu correspondent à un ensemble de profils archétypaux prédéfinis (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Cette méthode est cependant très peu utilisée (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020) et ne semble pas plus prédictive que la simple somme du nombre de fois où le paramètres est à risque (Li et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020).

Des études ont montré que la façon de construire le score de charge allostatique avait peu d'impact en terme de pourcentage de variance expliquée et de précision de la prédiction des outcomes de santé (Karlamangla et al., 2002 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020 ; Seeman et al., 2010, 1997a ; Seplaki et al., 2005), même si l'utilisation de la somme des z-scores semble plus puissante pour détecter une association avec les outcomes de santé que la somme des paramètres à risque (Gallo, Fortmann et Mattei, 2014 ; Hampson et al., 2009 ; Seplaki et al., 2005, 2004).

Lorsque des seuils de risque sont utilisés (*count-based method*), la question a aussi été soulevée de savoir si ces seuils doivent être définis globalement ou spécifiquement pour chaque sexe (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Cela ouvre la question de savoir si les distributions des biomarqueurs, mais aussi plus généralement le phénomène de réponse au stress et de charge allostatique dépend du sexe.

"Les controverses entourant la mesure de l'AL portent sur les biomarqueurs à inclure, la manière de les mesurer, de les combiner et de les pondérer, et les techniques d'analyse statistique appropriées. Les questions de savoir s'il faut représenter les biomarqueurs comme des variables continues, standardisées, catégoriques ou dichotomiques et si les seuils de définition du risque doivent être basés sur l'échantillon ou non, spécifiques au sexe ou non, correspondre à l'un ou aux deux extrêmes de la distribution, ou si les seuils cliniques sont plus appropriés, ne sont toujours pas résolues." (Beckie, 2012)

1.5 DES DIFFÉRENCES DE SEXE ET/OU DE GENRE ?

*Remarque : Les concepts de sexe et de genre peuvent répondre à plusieurs définitions que l'on précisera dans le chapitre 2. Temporairement, on utilisera la définition la plus classiquement retrouvé dans la littérature biomédicale, dans laquelle le « sexe » désigne les différences biologiques innées entre les hommes et les femmes, liés au dimorphisme sexuel ; et le « genre » désigne les différences sociales entre les hommes et les femmes (*Hammarström *et al., 2014 ;* Johnson, Greaves *et* Repta*, 2009). On reviendra sur cette définition dans le chapitre suivant.*

Jusqu'en 1995, les femmes ne représentaient que 17% des sujets des études sur la physiologie neuroendocrine du stress. Elles étaient systématiquement exclues en raison de leurs variations cycliques (menstruation, grossesse, ménopause) de l'axe Hypothalamo-Pituito-Gonadique (HPG), un axe secondaire de l'allostasie (Taylor et al., 2000). Les différences de sexe et de genre concernant la réponse au stress ont cependant été étudiées sous différents aspects. Les différences de sexe concernant la réactivité du cortisol face au stress a par exemple été beaucoup décrite (Juster et al., 2016a). Il a été montré dès 1992 que les hommes secrétaient deux fois plus de cortisol par rapport aux femmes dans des situations stressantes, telles qu'une prise de parole en public pour exposer un raisonnement mathématique (Kirschbaum, Wüst et Hellhammer, 1992).

Le rôle de l'axe Hypothalamo-Pituito-Gonadique (HPG)

Le rôle des androgènes. Pour les deux sexes, l'axe HPG est plus actif lors d'une situation stressante, avec une augmentation du taux de testostérone notamment (Juster et al., 2016c). La testostérone interagit avec des régulateurs de l'axe HPA, par exemple, la DHEA-S, un précurseur de la testostérone, antagonise le cortisol. Des différences sexuelles dans le fonctionnement de base de l'axe HPG vont donc a priori conduire à des différences de réactivité de l'axe HPA (Juster et al., 2016b).

Le rôle des œstrogènes. Il a été observé que les taux de cortisol des femmes étaient plus bas lorsque qu'elles utilisaient une contraception orale (Kirschbaum et al., 1995). Cela a été attribué à l'œstradiol qui stimulent la production de globuline liant le cortisol, entraînant donc des concentrations plus faibles de cortisol libre actif (Juster et al., 2016b). Des études ultérieures ont évalué la réactivité du cortisol à différentes phases du cycle menstruel ou lors que la grossesse (Kajantie et Phillips, 2006) afin de mieux comprendre la dynamique liant l'axe HPA et l'axe HPG (Kerr et al., 2020). Les résultats ont montré que lorsque les femmes ont un faible taux d'œstrogènes, elles présentent des réponses similaires à celles des hommes, tandis que lorsqu'elles ont un taux élevé d'œstrogènes, leurs réponses res-

semblent aux femmes utilisant des contraceptifs oraux (KIRSCHBAUM et al., 1999).

Sans s'avancer sur la part relative de leur rôle, il ne peut être contesté que les hormones sexuelles sont impliquées dans les variations de la réponse au stress, comme le montre la fluctuation de la sécrétion du cortisol au cours du cycle menstruel ou de la grossesse. Certains auteurs préconisent donc le dosage de ces hormones pour mieux comprendre et prendre en compte leur rôle dans la régulation de la physiologie du stress (JUSTER et al., 2016a,b, 2019). Le dosage de ces hormones serait préférable à leur simple inférence à partir du sexe, du statut vis-à-vis de la ménopause ou de la période menstruelle en raison de la grande variabilité inter et intra-individuel (JUSTER et al., 2019). L'ajustement sur les taux d'hormones sexuelles ferait disparaître les différences entre les sexes (JUSTER et al., 2016b) et permettrait d'identifier des profils de forte réactivité chez des femmes, qui ne seraient pas observés sinon (JUSTER et al., 2016b).

Déterminants genrés de la réponse au stress

On connait encore peu de choses sur l'implication des hormones sexuelles sur le fonctionnement des axes HPA et SNS (JUSTER et al., 2019). Mais, il n'est pas exclu que les différences observées concernant la sécrétion de cortisol dans une situation de stress donnée soient aussi dues à des différences genrées de perception du stress, plutôt qu'à des différences physiologiques (KAJANTIE et PHILLIPS, 2006).

L'épidémiologie des pathologies liées au stress a évolué ces dernières années, en lien avec les évolutions sociétales, culturelles et sociales. Les pathologies cardiovasculaires par exemple étaient a priori autrefois plus prévalentes chez les hommes. Elle toucherait aujourd'hui les femmes avec la même fréquence voir de façon plus importante (41% des décès chez les femmes canadiennes, versus 37% des hommes) (JUSTER et LUPIEN, 2012b). Cela peut être mis en perspective avec l'arrivée massive des femmes dans le monde du travail ces dernières décennies et donc de l'augmentation de leur exposition au stress professionnel, alors qu'en parallèle elles continuent de porter une large part des charges familiales (JUSTER et LUPIEN, 2012b). Les rôles de genre, d'une époque et d'un lieu donnés, vont déterminer l'inégale répartition des trajectoires, expériences, opportunités, etc. entre les hommes et les femmes, et donc de leurs expositions au stress, leur charge allostatique et leur état de santé.

"Les maladies spécifiques au sexe ne sont [...] pas constantes d'une génération à l'autre en raison des tendances historiques qui redéfinissent continuellement les rôles de genre." JP. Juster (JUSTER et LUPIEN, 2012a)

Au-delà des différences d'exposition, la *perception* d'un même stresseur varie aussi selon le genre. En effet, si les niveaux de cortisol augmentent chez les hommes dans des situations de stress basées sur la réussite, telle que la prise de parole en public (DICKERSON et KEMENY, 2004), chez les femmes ils augmentent plutôt dans les situations de

rejet social (Stroud, Salovey et Epel, 2002 ; Stroud et al., 2000). Un même stresseur n'aura donc pas le même impact en terme de réponse au stress en fonction du genre.

La réactivité de l'axe HPA est aussi influencée par des facteurs contextuels, notamment socio-émotionnels. Par exemple, la présence d'une personne soutenante, connue ou inconnue, est associée à une sécrétion plus faible de cortisol pendant la période d'anticipation d'une prise de parole publique (Kirschbaum et al., 1995). Mais cet effet du soutien social sur la sécrétion de cortisol n'a été observé que chez les hommes. Au contraire, chez les femmes, la présence d'un soutien connu (le partenaire) était plutôt associée à une augmentation des taux de cortisol (Seeman et McEwen, 1996).

On retrouve des résultats similaires en épidémiologie avec une association entre le soutien émotionnel et une réactivité endocrine moindre retrouvée seulement chez les hommes (Seeman et al., 1994) et un effet protecteur des liens sociaux moins fort chez les femmes (House, Robbins et Metzner, 1982 ; Kaplan et al., 1988). Une hypothèse expliquant ces différences est que le *coût* des relations sociales est plus élevé pour les femmes, socialement plus pourvoyeuses d'aides que bénéficiaires (Kessler et McLeod, 1984 ; Kessler, McLeod et Wethington, 1985).

Un dimorphisme sexuel de la réponse au stress ?

"Cette théorie a reçu un soutien convaincant ; cependant, on ne sait toujours pas si ces réponses sont dues au sexe, au genre ou aux deux - ou si elles sont observées en raison de la façon dont nos propres hypothèses de genre sont prises en compte dans nos conceptions de recherche." (Juster et Lupien, 2012b)

Certains auteurs ont décrit un *dimorphisme* sexuel de la physiologie de la réponse au stress (Taylor et al., 2000). C'est-à-dire que la réponse serait *naturellement* strictement différente entre les sexes. Des modèles animaux ont en effet montrés que les mâles auraient une réponse classique de type "fuir ou combattre" tandis que les femelles aurait une réaction de type "tendresse et amitié" (*tend-to-befriend*), c'est-à-dire une réponse plutôt focalisée sur des comportements de protection des plus vulnérables (descendants) et de maintien des liens sociaux dans le groupe (Yang et al., 2013). Ces différences seraient expliquées par une sélection des comportements au cours de l'évolution différentes entre les hommes et les femmes. Les hommes auraient développé une réactivité au stress plus élevée car nécessaire pour assurer leur rôle de chasseur, qu'ils endossaient probablement plus fréquemment que les femmes (Juster et Lupien, 2012b). Tandis que les femmes auraient eu la nécessité de trouver des stratégies de protection distinctes dans les contextes de grossesse, allaitement et soin aux enfants (Kerr et al., 2020 ; Taylor et al., 2000). Cependant, il est difficile de conclure à un dimorphisme physiologique si radical et figé pour expliquer les différences de réponse au stress. L'implication des rôles de genre et facteurs psychosociaux étant aussi probablement très forte pour expliquer les différences de réactivité au stress (Lundberg, 2005).

Concernant la charge allostatique

Parmi les études rapportant le lien entre le sexe et la Charge allostatique (AL), environ la moitié ne rapporte pas de différences entre les hommes et les femmes, l'autre moitié retrouve constamment une charge plus haute chez les hommes (KERR et al., 2020). Cependant, la plupart des études ne rapporte pas l'effet du sexe sur l'AL (KERR et al., 2020). De plus, de nombreuses problématiques conceptuelles et méthodologiques limitent l'interprétation des résultats.

Concernant le lien entre le *genre* et la charge allostatique indépendamment du sexe, Juster et al. ont montré que des scores de masculinité élevés sont associés à une AL plus haute chez les personnes de sexe masculin et chez les personnes de sexe féminin (JUSTER et LUPIEN, 2012a).

1.6 UNE MESURE SEXE-SPÉCIFIQUE ?

Il n'y a pas de consensus sur la façon de prendre en compte le sexe pour mesurer la charge allostatique, notamment si les seuils de risque (*count-based method*) doivent être définis pour chaque sexe (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020) (on dira *scores sexe-spécifiques*). Seplaki et al. (Seplaki et al., 2006) semblent avoir été les premiers à utiliser des scores sexe-spécifiques. Depuis, on observe une grande variété de méthodes d'une étude à l'autre (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Méthode qui n'est d'ailleurs pas toujours précisée : dans une revue de 2017, la mention de seuils sexe-spécifiques ou non n'étaient retrouvés que dans 1 études sur 21 (Duong et al., 2017).

Les auteurs qui utilisent des seuils sexe-spécifiques justifient cette approche en raison des différences de taux moyens des biomarqueurs attribuées à une dimorphie sexuelle qu'ils voudraient contrôler (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Juster et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). De nombreux biomarqueurs utilisés pour mesurer la charge allostatique ont en effet des distributions physiologiquement différentes entre les sexes et interagissent avec les hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone notamment) (Juster et al., 2016a, 2011, 2016c). Mais des facteurs socioculturels peuvent aussi expliquer une partie des différences de distributions (Juster et al., 2011 ; Lundberg, 2005). On peut donc faire l'hypothèse que contrôler les différences de sexe au moment de la définition de la mesure pourrait biaiser l'analyse de mécanismes sociaux qui peuvent être impliqués dans la construction de ces différences. Juster et al., qui s'intéressent de près à ces questions, suggèrent l'utilisation de seuils sexe-spécifiques (Juster et al., 2016b ; Kerr et al., 2020), parce que cette approche serait notamment plus performante en terme de prédiction (Juster et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Cependant la question de pertinence méthodologique et conceptuelle de cette approche ne semble pas avoir été posée.

Ce questionnement de mesure a soulevé la question centrale de cette thèse : *Les différences biologiques observées entre les hommes et les femmes, notamment concernant les biomarqueurs utilisés pour mesurer la charge allostatique, sont-elles, au moins en partie, expliquées par des mécanismes de genre ?* Pour répondre à cette question, il était d'abord nécessaire de clarifier les concepts de sexe et de genre et d'élaborer une stratégie méthodologique adaptée.

2

SEXE ET GENRE

2.1 DICHOTOMIES

Dans la littérature biomédicale, les différences biologiques observées entre les hommes et les femmes semblent être fréquemment attribuées à des mécanismes eux-mêmes biologiques (DiMarco et al., 2022 ; DuBois et Shattuck-Heidorn, 2021).
Cette hypothèse est parfois explicitement exprimée. Par exemple, dans un cours portant sur « *Le sexe et le genre dans l'analyse des données* », l'hémoglobine, la fonction rénale, la taille, la masse maigre sont catégorisées comme des « *variables liées au sexe* », définies comme « *des paramètres biologiques ou physiologiques qui diffèrent systématiquement entre les hommes et les femmes en raison de facteurs génétiques ou hormonaux* » (*Canadian Institutes of Health Research* s. d.). L'hypothèse de mécanismes sexués peut également être implicite. Par exemple lorsque des seuils biologiques spécifiques par sexe sont fixés pour contrôler un dimorphisme sexuel présumé (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Juster et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020), comme pour le calcul de l'AL. On retrouve cette idée jusque dans la définition du sexe et du genre fréquemment retrouvée dans la littérature biomédicale (Hammarström et al., 2014 ; Johnson, Greaves et Repta, 2009), selon laquelle le « genre » désigne les différences sociales entre les hommes et les femmes et le « sexe » les différences biologiques entre les hommes et les femmes (Hammarström et al., 2014), ce qui peut être entendu comme *toutes* les différences biologiques. Si cette définition simple peut faciliter une compréhension globale de « ce qu'est le sexe » par rapport à « ce qu'est le genre », elle peut cependant induire une confusion entre la dichotomie sexe/genre et celle du biologique/social.

"Lorsqu'elles sont utilisées [exclusivement pour interpréter la biologie associée au sexe], les catégories [binaires de sexe] sont interprétées comme des approximations des chemins causaux, et l'on en conclut que les différences biologiques sont "fondées sur le sexe" et non sur un autre mécanisme". (DuBois *et* Shattuck-Heidorn, *2021*)

Les phénomènes sociaux et biologiques ne sont pourtant pas aussi cloisonnés. Si le *donné* biologique constitue le support de toute interaction avec le monde et vient en moduler les caractéristiques, la vie que nous vivons et le contexte dans lequel nous évoluons viennent aussi modifier cette biologie.
Le concept d'incorporation (*embodiment*) nous permet de comprendre ce phénomène. Il désigne le processus par lequel nous incorporons, littéralement, le monde matériel et social dans lequel nous évoluons, tout au long de la vie (Kelly-Irving et Delpierre, 2021 ; Krieger, 2005). Le corps humain s'adapte en effet continuellement et dynamiquement aux challenges de différentes natures posé par son environnement à tout instant, par des réponses adaptatives que l'on

"L'incorporation, en tant qu'idée, fait référence à la manière dont nous, comme tout organisme vivant, incorporons littéralement, biologiquement, le monde dans lequel nous vivons, y compris notre situation sociétale et écologique." (Krieger, *2005*)

peut observer biologiquement (Kelly-Irving et Delpierre, 2021). Aucun état biologique, observé à un moment donné, ne peut donc être compris hors son environnement, présent et passé (Krieger, 2005). Les mécanismes d'incorporation sont de deux types (Kelly-Irving et Delpierre, 2021). Exogènes d'abord, ils comprennent toutes les réponses physiologiques à un aliment, toxique ou organisme infectieux et tous les mouvements ou lésions physiques provoqués par un objet ou une situation extérieure à l'organisme (Kelly-Irving et Delpierre, 2021). Endogène ensuite, il s'agit de toutes les réponses neuro-endocriniennes – cognitives, psychiques et/ ou émotionnelles (Kelly-Irving et Delpierre, 2021). Selon le contexte dans lequel l'individu évolue, à différents niveaux allant du foyer aux circonstances socio-politico-historiques (Kelly-Irving et Delpierre, 2021), il·elle ne sera pas soumis aux mêmes *expositions* – éléments ou circonstances – et ne produira donc pas les mêmes réponses. Les structures sociales, à différents niveaux, de façons croisées et au cours du temps, viennent donc construire la biologie et la santé des individus.

Or, les hommes et les femmes vivent des vies différentes, et cela sans exception dans notre monde binairement genré. En effet, les individus, selon leur sexe assigné à la naissance, ne seront pas soumis·es au cours de leur vie aux mêmes expositions physiques, sociales, économiques, culturelles et émotionnelles, ils·elles ne subiront pas les mêmes facteurs de stress, ni ne les percevront et n'y réagiront de la même manière, ils·elles n'intégreront pas les mêmes habitudes, n'adopteront pas les mêmes comportements, etc. Pour ces raisons, les *catégorisés hommes* et les *catégorisées femmes* ne produiront en moyenne pas les mêmes réponses adaptatives. La structuration sociale genrée conduit donc à la construction genrée de la biologie et de la santé. Autrement dit, les différences biologiques et de santé observées entre les hommes et les femmes peuvent probablement s'expliquer, au moins en partie, par des mécanismes sociaux liés au genre.

"Les caractéristiques biologiques liées au sexe [...] peuvent, dans certains cas, contribuer aux différences de santé entre les sexes, mais [ces différences] peuvent aussi être comprises comme des manifestations genrées de la biologie et invoquées à tort comme des manifestations biologiques du genre." (Krieger, 2003)

Krieger distingue la biologie « liée au sexe » (« *présence ou absence d'ovaires, testicules, pénis, vagin, taux d'hormones diverses, grossesse, etc.* ») de la biologie s'exprimant de façon genrée (Krieger, 2003). La biologie « liée au sexe » et celle « liée au genre » ne peuvent cependant se réduire à une liste de paramètres qui seraient par nature lié à l'un ou à l'autre. On sait notamment que même les taux de ces si *sexuées* hormones sexuelles sont également dépendants du contexte et de l'état émotionnel des individus (Edwards, Wetzel et Wyner, 2006 ; Gray et al., 2002 ; Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019).

Finalement, pour penser l'intrication entre les dichotomies sexe/genre et celle du biologique/social, il semble d'abord nécessaire de distinguer la *qualité* d'un phénomène de ses *mécanismes*. Un phénomène peut en effet être qualifié de biologique ou de social : la glycémie est un paramètre biologique, le statut matrimonial une caractéristique sociale. Et, d'une certaine façon, le sexe est qualifié de catégorie

biologique et le genre de système *social* de catégorisation. Ce qui explique la superposition sexe/ genre, biologique/ social.
Mais la valeur ou les modalités d'un phénomène *s'expliquent* par des mécanismes, biologiques ou sociaux, dont ne va pas dépendre sa qualité : le fait que la position socio-économique impacte l'alimentation et donc la glycémie ne fait pas de la glycémie une mesure sociale ; le fait que le taux de testostérone impacte le comportement et donc les relations sociales, ne fait pas du statut matrimonial un indicateur biologique. Réciproquement, on ne peut pas tirer de conclusion sur un type de mécanisme simplement à partir de la qualité du phénomène étudié. Les phénomènes biologiques ne s'expliquent pas uniquement par des mécanismes biologiques, mais aussi par des mécanismes sociaux et d'interaction entre les deux. Lorsqu'un phénomène biologique est décrit comme étant lié au sexe (nous dirons *sexué*) ou lié au genre (nous dirons *genré*), ce ne sont pas de ses qualités mais de ses mécanismes dont il est question, des *causes* biologiques ou sociales de ses valeurs ou modalités.

Si ces précisions semblent triviales, elles sont pourtant des précautions fondamentales pour se prémunir du réductionnisme biologique. En effet, si les différences biologiques ou de santé observées entre les groupes raciaux sont si souvent attribuées à des causes génétiques plutôt que structurelles, alors que si peu d'arguments viennent soutenir ce postulat et tant le contredire (Kelly-Irving et Delpierre, 2021 ; Saini, 2020), alors le risque est d'autant plus présent quand il s'agit des hommes et des femmes dont il est indéniable qu'ils·elles se distinguent non seulement sur le plan social, mais déjà sur le plan des corps. La qualité biologique de l'objet étudié ne peut pourtant pas venir soutenir ce réductionnisme.

"C'est le racisme qui tue, pas la race." (Saini, 2020)

Cette simplification biomédicale côtoie l'essentialisme selon lequel les hommes et les femmes seraient *naturellement* différents et donc fondamentalement *incommensurables* (Laqueur, 1992). Aborder la question des différences biologiques entre les hommes et les femmes peut d'ailleurs sembler risqué pour les constructivistes, car ces observations ont pu servir d'arguments pour naturaliser la catégorisation homme/femme. Or, penser la nature (le biologique) comme étant construite, non seulement conceptuellement, mais aussi très concrètement par la culture (le social), c'est justement servir à délégitimer son potentiel pouvoir essentialisant. Si la nuance semble fine entre la volonté de *montrer le genre* dans la biologie et celle de *biologiser le genre* (Krieger, 2003), elle est pourtant radicalement opposée.

Mais qu'est-ce qu'est exactement un mécanisme *sexué* ou un mécanisme *genré* ? Comment ces mécanismes sont-ils et peuvent-ils être pensés, capturés et isolés en épidémiologie ?

2.2 QU'EST-CE QUE LE GENRE ?

Le *genre* étant un concept complexe et pouvant faire référence à plusieurs phénomènes, il semble utile de préciser ce que nous entendons ici par ce terme.

On peut faire remonter l'histoire du concept de genre, au sens de *sexe social*, à Margaret Mead qui, dans les années 1930, va pour la première fois parler de *rôles sexuels*. Observant que les tempéraments (douceur, violence, etc.) que l'on attribue aux hommes ou aux femmes varient selon les sociétés, elle conclue qu'ils ne découlent pas du sexe biologique mais sont construits socialement (MEAD, 1963). De la même façon, et si elle n'utilise pas non plus le terme de *genre*, Simone de Beauvoir établit déjà sur le plan théorique la distinction entre les différences biologiques et les différences sociales entre les femmes et les hommes, notamment avec son fameux « *on ne nait pas femme, on le devient* » en 1949 (BEAUVOIR, 1949).

"[Le sexe est] un mot qui fait référence aux différences biologiques entre les hommes et les femmes [...]. Le genre, cependant, est une question de culture, il se réfère à la classification sociale masculin et féminin." (OAKLEY, 1972)

Ce sont cependant les psychologues et les sexologues qui vont utiliser le terme de *genre* pour la première fois pour distinguer le sexe biologique de l'identification psychologique, dans le cadre de l'étude de l'intersexualité puis de la transsexualité (FASSIN, 2008). C'est à ce champ que le terme va être emprunté en 1972 par Ann Oakley, une sociologue britannique, pour désigner les constructions sociales et culturelles liées à l'appartenance à une catégorie de sexe (FASSIN, 2008 ; PARINI, 2010).

Dans les années 70, la deuxième vague féministe s'institutionalise, notamment aux USA, avec la naissance des *feminists studies* dans différentes disciplines des sciences sociales (BERENI et al., 2015). Cette phase du féminisme est marqué par son anti-essentialisme, c'est-à-dire sa volonté de montrer que les caractéristiques qui sont attribuées aux femmes ou aux hommes ne sont pas immuables, qu'elles sont construites socialement (BERENI et al., 2015). L'effort de dénaturalisation ne s'applique pas seulement au sexe social mais aussi au sexe biologique, lui aussi finalement construction sociale (FAUSTO-STERLING, 1993 ; LAQUEUR, 1992).

"Que le corps soit construit dans un processus biopsychoculturel ne veut pas dire qu'il n'est pas réel ou matériel, mais qu'il n'existe pas un état de nature qui pourrait être saisi en dehors du social" (FAUSTO-STERLING, 1993)

Le débat « est-ce que le sexe précède le genre ou l'inverse ? » occupent nombres de discussions, mais les propositions ne sont en fait pas antinomiques : d'une certaine façon le sexe précède le genre car c'est le sexe assigné à la naissance qui va en partie déterminer le genre d'un individu et que certaines caractéristiques régulièrement propre à un sexe, telle que l'expérience de son corps, de sa sexualité ou sa possibilité de grossesse, va contribuer, même en partie, à la construction de son genre. Mais d'un autre côté le genre, dans le sens de système symbolique qui produit la distinction entre les femmes et les hommes, produit le sexe dans le sens où il nous fait percevoir et

classer des caractéristiques biologiques, anatomiques, hormonales en deux catégories distinctes et régulières (PARINI, 2010).

"Qu'est-ce que le système de genre ? C'est le système cognitif qui sépare l'humanité en deux groupes totalement distincts, totalement étanches, exclusifs l'un de l'autre et totalement hiérarchisés."(DELPHY, *2008*)

La recherche française n'adopte pas tout de suite ce terme. Héritière de la pensée marxiste, elle analyse ces questions sous le prisme des *rapports sociaux de sexe* à l'image des rapports de classes (PARINI, 2010). Une critique principale de l'utilisation de la traduction du terme *gender* est qu'il est parfois considéré comme un terme trop politiquement correct, notamment lorsqu'il est utilisé au pluriel pour désigner la féminité et la masculinité (PARINI, 2010). C'est-à-dire que, s'il est utilisé pour dénaturaliser ce qui fait un homme ou une femme, il peut aussi faire oublier que c'est le système de catégorisation homme/ femme lui-même qu'il convient de déconstruire (PARINI, 2010). Il ne s'agit donc plus simplement de dénaturaliser le sexe, mais de dénoncer *le genre*, en tant que système de catégorisation non seulement binaire, mais aussi et surtout hiérarchique, c'est-à-dire impliquant un phénomène de domination d'une catégorie sur l'autre (DELPHY, 1998). Cette conceptualisation du genre permet aux sciences sociales non seulement d'analyser chaque parties, la féminité et la masculinité, mais aussi le système de partition en lui-même, comment il se produit et se reproduit (BERENI et al., 2015).

"Le genre est une catégorie d'analyse et non une catégorie de sens commun." (PARINI, *2010*)

2.3 CONCEPTUALISER LE GENRE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans la littérature biomédicale, le terme de genre ne renvoie pas exactement au même concept que celui des sciences sociales, bien qu'il y emprunte certains aspects. On peut distinguer différentes approches.

Le genre, un impensé

Initialement, et comme dans la plupart des sciences, les connaissances et méthodes des sciences médicales se sont développées avec ce qu'on désigne aujourd'hui par le terme de *bais de genre*, qui peut prendre plusieurs modalités :

"Le village entier partit le lendemain dans une trentaine de pirogues, nous laissant seuls avec les femmes et les enfants dans les maisons abandonnées." C. Levi Strauss, 1936

— *Le masculin comme sexe neutre, ou comme modèle de référence de l'humain*. Cette approche s'illustre par l'existence d'essais cliniques qui n'incluent pas de femmes (KINNEY et al., 1981), même lorsque les traitements évalués, ou plus largement les connaissances produites, s'appliquent ensuite à toute la population. Cette recherche biaisée a longtemps été la règle puisque, suite au scandale du thalidomide, la Food and Drug Administration (FDA) avait interdit l'inclusion de femmes en âge de procréer dans les essais cliniques en 1977 (VIDAL, 2020). Cette interdiction n'a été levé que dans les années 90. Lorsque la « santé des femmes » désigne exclusivement leur santé sexuelle et reproductives (NOWATZKI et GRANT, 2011), on peut considérer cela comme une variante de cette approche.

— *Le sexe et le genre comme catégories non pertinentes*. La non prise en compte des catégories hommes/femmes, notamment pour construire certain indicateur comme la santé perçue, peut aussi être considéré comme une invisibilisation du système de partition. C'est-à-dire que si aucune distinction n'est faite, cela peut biaiser les résultats ou créer une injustice dans les mesures mises en place, en raison de l'existence possibles de besoins distincts entre des femmes et des hommes, mais non explorés (DOYAL, 2003).

L'approche sexe-spécifique

Dans les années 60, les féministes de la deuxième vague vont commencer à s'intéresser au monde médical (avortement, contraception, contrôle des corps, etc.) et les sciences médicales vont aussi faire entrer les questions de sexe et de genre dans leur champ (MARTIN, 1991). Dans un premier temps, comme dans d'autres domaines comme la littérature, l'histoire, etc. (BERENI et al., 2015), on va d'abord tenter de reconstruire les connaissances, mais spécifiquement chez les femmes. Cette volonté s'inscrit dans une optique compensatoire, de réparation. Puis, à partir des années 90, les revues et les sociétés sa-

vantes émettent des recommandations pour assurer favoriser le recrutement des femmes dans les essais cliniques (NOWATZKI et GRANT, 2011) aboutissant à la levée de l'interdiction d'inclusion de la FDA.

Non seulement les connaissances devraient être produites chez les hommes et les femmes, mais elles devraient aussi être produites distinctement dans chaque catégorie pour ne pas négliger de possibles besoins différents. C'est en tout cas ce que défendent certains chercheurs (NOWATZKI et GRANT, 2011). Cette approche, dite *sex-specific*, consiste en pratique à réaliser des analyses systématiquement stratifiées par sexe. La recherche sexe-spécifique a par exemple été très prolifique dans le domaine des maladies cardio-vasculaires (EPSTEIN, 2009), dont les connaissances avaient auparavant été particulièrement construites sur le modèle masculin. L'objectif était de faire disparaitre le paradigme de « l'homme blanc de 70kg » comme modèle de patient moyen (SIMON, 2005).

"La recherche sur les femmes, avec les femmes et par les femmes avait été négligée et devait être rééquilibrée par une attention accordée [...] à la santé des femmes. [...] Il est apparu clairement que des erreurs s'étaient produites et pouvaient continuer de se produire lorsque la recherche sur les hommes était appliquée aux femmes." (GREAVES, 2012)

Mais il a été ensuite établi qu'il n'était pas suffisant de séparer par sexe (BEKKER, 2003). Nowastzki a énuméré différentes limites de cette approche (NOWATZKI et GRANT, 2011) :

- La différenciation par sexe est souvent concomitante d'une confusion entre le sexe et le genre, le sexe étant utilisé comme proxy du genre, ce qui constitue une réduction dommageable des phénomènes sociaux, politiques et économiques liés au genre.
- La différenciation par sexe entretient une représentation binaire de l'humanité et exagère les différences entre les femmes et les hommes, « *comme s'ils étaient deux groupes complètement distincts plutôt que des groupes dont les caractéristiques se chevauchent* (NOWATZKI et GRANT, 2011) ».
- On ne doit pas oublier les différences à l'intérieur d'un groupe, et les différences entre les femmes et les hommes en fonction de la position socio-économique, de l'ethnie, de la situation géographique, etc.
- Ce n'est pas parce qu'on n'observe pas de différence entre les sexes, sur une prévalence d'une maladie par exemple, qu'il n'existe pas de différence concernant l'*expérience* que font les personnes de cette maladie en fonction de leur sexe ou genre. Et l'expérience d'une pathologie donnée n'est pas généralisable à d'autres pathologies et d'autres contextes.

Cette approche ne permettrait donc pas de s'affranchir du biais de genre.

Les approches « sensibles au genre »

Globalement, dans la recherche médicale contemporaine, il existe majoritairement encore une confusion sur le sens respectif des termes de sexe et de genre, très souvent utilisés comme synonyme

(Hammarström et Annandale, 2012). Mais il s'est aussi développé, depuis le début des années 2000, un champ de recherche dédié à l'étude de l'effet du sexe et du genre sur la santé et les maladies. Hammaström distingue deux différentes conceptualisations dans ce champ (Hammarström et al., 2014).

L'une des approches, dite *sex/gender specific* se situent en continuité historique avec les approches sexe-spécifique qui se sont fortement institutionnalisé en Amérique du Nord (Epstein, 2009). Les méthodes consistent principalement à prendre en compte distinctement le sexe et le genre dans les analyses, par exemple en mesurant l'effet d'une variable de genre sur un indicateur de santé, stratifié par sexe. Ce champ de recherche insiste autant sur l'importance de la prise en compte du sexe et du genre dans la recherche médicale (Gesensway, 2001) que sur la nécessité de ne pas les prendre en compte de n'importe quelle façon (Johnson, Greaves et Repta, 2009).
Le risque de cette approche est encore une fois d'essentialiser et d'exagérer les différences (Epstein, 2009 ; Hammarström et Annandale, 2012). L'étude notamment des dimorphismes anatomiques entre les femmes et les hommes (Legato, 2005) peut conduire à renforcer les stéréotypes et naturaliser des différences sociales entre ces groupes (Richardson, 2022 ; Vidal, 2015). Et même si le rôle du genre, en tant que caractéristique socio-culturelle, est reconnu, celui-ci est parfois aussi essentialisé et associé à des différences fondamentales de *psyché* entre les femmes et les hommes (Epstein, 2009).

L'autre approche *gender-sensitive* considère le genre comme un processus social et relationnel, ancré dans un contexte et en intersection avec les autres structures de pouvoir (âge, classe, ethnie, sexualité…). La limite principale de ces travaux, issue des sciences sociales principalement, est peut-être d'avoir négligé, par réaction, le sexe et le corps biologique. Cela à l'exception des biologistes féministes qui, elles, vont considérer le « sexe » dans un processus continu d'interaction avec le genre (DuBois et Shattuck-Heidorn, 2021 ; Hammarström et al., 2014 ; Joel et Fausto-Sterling, 2016). Pour Anne Fausto-Sterling par exemple, le corps est « *simultanément composé de gènes, d'hormones, de cellules, d'organes – tout influençant la santé et les comportements – et de culture et d'histoire* » (Fausto-Sterling, 2005). Le risque de cette approche est d'apporter de la confusion sur la distinction entre les termes, mais elle permet d'intégrer le concept d'incorporation et de considérer le genre et le sexe comme un continuum et non plus seulement comme deux pôles stricts et homogènes.

Dans le cadre de cette thèse, nous tentons d'adopter cette approche gender-sensitive, *bien que nous ne pouvons pas bien sur totalement exclure des biais de genre (mais aussi de classe, race, etc.) dans nos questions, notre méthodologie et notre façon d'interpréter les résultats.*

Le genre, comme distributeur différentiel

Finalement en épidémiologie, au delà des différentes approches, le terme de *genre* semble souvent faire référence (1) soit au niveau auquel les caractéristiques sociales et les comportements d'un individu correspondent aux stéréotypes/normes de masculinité ou de féminité ; (2) soit au fait que, ou au processus par lequel, les caractéristiques sociales (identités, expériences, comportements, rôles, relations, pouvoir, etc.) sont distribués différemment selon le sexe binaire de naissance (Colineaux et al., 2022). Il ne désigne donc pas en général, comme dans les sciences sociales, un cadre d'analyse critique de la construction normative, binaire et hiérarchisé, des identités et attentes sociales.

Le genre est une construction sociale multidimensionnelle, culturelle et historiquement située, et donc en constante évolution. Le genre fait référence aux dimensions socialement prescrites et expérimentées de la féminité *ou de la* masculinité *dans une société, et se manifeste à plusieurs niveaux.* (Johnson, Greaves *et* Repta, 2009)

Les trois définitions du genre citées dans la marge illustrent le fait que le terme est compris comme une *construction sociale différentielle*. Il correspond au fait que, ou au processus par lequel, des normes de différentes natures sont différemment prescrites aux individus selon le sexe qui leur est attribué à la naissance, et à la façon dont ces normes se réalisent dans les individus. Il semble donc plus proche de concept de genre comme *sexe social* plutôt que comme *rapport sociaux* entre les sexes.

Aspects sociaux, culturels et psychologiques qui se rapportent aux traits, normes, stéréotypes et rôles considérés comme typiques et souhaitables pour ceux que la société a désignés comme hommes ou femmes. (King, 2010)

On peut comprendre le phénomène désigné par *genre* en épidémiologie comme un *système* qui divise l'humanité selon la typologie de sexe et associe à chacune de ces catégories des valeurs, des objets et des propriétés de nature différente. Par exemple, la force physique, la couleur bleue et les mathématiques peuvent être considérées comme des objets masculins, dans un lieu et une époque donnés. A travers la socialisation, le processus de division va se réaliser à travers les individus par une pression normative différenciée selon le sexe. Cette hypothèse est cohérente avec la définition du fait social de Durkheim : « *ces types de conduites ou de pensées sont extérieurs à l'individu mais ils possèdent une puissance impérative et coercitive en vertu de laquelle ils s'imposent à lui, qu'il le veuille ou non* » (Durkheim, 1895). Cette pression normative va, dans notre exemple, inciter les hommes à développer leur force, à porter des vêtements bleus, à aimer les mathématiques. Cette pression normative *différentielle*, basée sur le sexe attribué, crée une différence systématique et systémique entre les hommes et les femmes dans la société, observée au niveau de la population. En effet, même si les individus n'adoptent pas tous les attributs valorisés de leur sexe, une différence sera observée dans la distribution de ces attributs parmi les individus catégorisés par sexe au niveau de la population.

Les différents rôles, responsabilités et activités des femmes et des hommes, qui sont socialement construits et entraînent des attentes, des possibilités et des expériences sociales différentes. (Nowatzki *et* Grant, 2011)

Cette conceptualisation, si elle n'est pas complètement congruente avec celle des sciences sociales et en néglige certains aspects fondamentaux (telle que la hiérarchie et le rapport de domination), est

pragmatique et opérationnelle. En effet, il ne s'agit pas pour l'épidémiologie d'analyser et critiquer la construction du système de genre et les rapports de domination qui en découlent, mais de mesurer ou prendre en compte l'impact de ce processus sur les comportements, les expositions, les risques, la physiologie, la santé, selon son propre cadre épistémologique.
Bien que pragmatique, ce concept reste complexe, car il se veut continu (féminité ↔ masculinité) mais fortement basé sur la classification binaire du sexe, multidimensionnel (traits, normes, stéréotypes, rôles, responsabilités, activités, etc.), multi-niveaux (vécu par les individus et prescrit par la société, à différents niveaux structurels, et potentiellement de manière hétérogène), en intersection (avec l'âge, l'ethnicité, la classe sociale, etc.), contextuel, évoluant au cours de la vie, et à travers les générations, et diffus (dans la société, la famille, le travail... dans les relations, dans les attentes, dans les perceptions, dans les actions, etc.).

Les concepts de genre, synthèse

Dans le tableau 2, nous proposons une synthèse des différentes définitions du terme "genre", de la plus *intime* à la plus systémique.

TABLE 2 – Synthèse des concepts de Genre

	Définitions
Identité de genre	Expérience de soi sur le continuum féminin ↔ masculin ou en dehors.
Personnalité de genre	Type de psyché ou de personnalité sur le continuum féminin ↔ masculin, plutôt conceptualisé comme un phénomène inné ou précocement déterminé, et typologiquement stable à travers les populations.
Performance de genre	Niveau auquel les caractéristiques sociales et les comportements observables d'un individu à un moment donné correspondent aux stéréotypes/normes de masculinité ou de féminité de la population dont il·elle est issu·e, plutôt conceptualisé comme un phénomène normatif, construit socialement, variable d'une population à une autre.
Distributeur différentiel	Le fait que, ou le processus par lequel, les caractéristiques sociales et les comportements sont distribués différemment selon le sexe binaire de naissance.
Catégorie d'analyse	Le processus qui polarise l'humanité et les caractéristiques de l'humanité en deux catégories "masculines" ou "féminines". Autrement dit, le système de catégorisation binaire et hiérarchique, qui comprend la relation de domination entre les deux catégories.

Dans cette thèse, nous nous intéressons plus spécifiquement aux concepts de genre de type "performance de genre" et "distributeur différentiel".

2.4 MESURER LE GENRE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

On peut donc comprendre le genre comme un phénomène qui opère au niveau populationnel, à travers une pression normative systémique, et qui va aussi s'observer au niveau populationnel, par des différences de distribution. Cependant, en épidémiologie, les variables sont généralement définies au niveau individuel pour en étudier l'association avec d'autres variables comme des indicateurs de santé. L'un des objectifs du champ des études *gender sensitive* a donc consisté en l'élaboration de *mesures* du genre à travers une ou plusieurs variables individuelles. On peut décrire plusieurs approches.

Le sexe, un proxy du genre

Généralement, les termes *sexe* et *genre* sont utilisés indifféremment dans la littérature biomédicale pour désigner *ce qui est relatif aux hommes et aux femmes* (HAMMARSTRÖM et ANNANDALE, 2012; KING, 2010; KRIEGER, 2003; MADSEN et al., 2017; RISTVEDT, 2014). Les termes sont confondus soit pour des raisons conceptuelles (méconnaissance de la distinction), soit pour des raisons pragmatiques (distinction considérée comme non utile). En effet, la plupart du temps, une variable `sexe [homme; femme]` est utilisée non pas comme exposition d'intérêt mais comme facteur d'ajustement ou de stratification, sans que les mécanismes sous-jacents, de sexe ou de genre ou des deux, de la confusion ou de la modification d'effet ne soient explicités. La mesure `sexe [homme; femme]` est donc prise comme englobant tout ce qui distingue les femmes et les hommes sur le plan biologique et social et tout effet de cette variable indifféremment discuté ou désigné comme un effet de sexe ou de genre.

L'identité et la personnalité de genre

Le genre peut être associé à l'*identité de genre*, qui est une expérience de soi (voir tableau 2) et peut être mesurée par l'autodéclaration d'un individu. Cette dimension du genre peut être définie comme la façon dont un individu se situe sur le continuum de la féminité ou de la masculinité ou en dehors de ce continuum (JOHNSON, GREAVES et REPTA, 2009). Elle dépend fortement d'autres déterminants sociaux, structurels et individuels (par exemple, la capacité d'autodétermination) et n'est pas nécessairement représentative de ce que l'individu réalise, *performe*, à travers ses comportements, ses activités, etc.

Le genre peut aussi faire référence à la *personnalité de genre* (voir tableau 2) et être mesuré par des scores développés pour cet usage. Il existe différents score, utilisé notamment dans le champ de la psychologie, tels que : Bem Sex Role Inventory (BSRI) (BEM, 1974), Conformity to Masculine Norms Inventory (CMNI) (MAHALIK et al.,

2003). Ces scores sont cependant basés sur des stéréotypes et ne sont pas sensibles au contexte de génération, culture, âge, classe, race, etc. Ils peuvent conduire à l'essentialisation d'une certaine forme de féminité ou masculinité qui serait figée dans le temps et à travers les groupes sociaux (Epstein, 2009).

Le diagnostic de genre

Un champ de la littérature *gender sensitive* s'est attaché à développer et utiliser des mesures plus cohérentes avec le concept de genre en tant que *performance de genre* (voir tableau 2). L'enjeu de ces mesures étant aussi d'être opérantes dans la pratique de l'épidémiologie (Pelletier, Ditto et Pilote, 2015 ; Smith et Koehoorn, 2016). En effet, une limite principale de mesure du genre en épidémiologie est le manque de données sociales, encore moins relatives au genre, dans les bases de données utilisées (Nowatzki et Grant, 2011).
Les mesures de type *diagnostic de genre* (Lippa, 1990 ; Lippa, Martin et Friedman, 2000 ; Nauman et al., 2021) sont des variables composites qui peuvent être construits secondairement à partir de données sociales et comportementales, basées sur la présence ou l'absence de plusieurs dimensions genrées, définies à partir de la distribution différentielle par sexe de ces dimensions dans la population. Ces indicateurs correspondent à une mesure du niveau auquel un individu se conforme à un ensemble d'éléments constitutifs de la féminité ou de la masculinité dans une population, un lieu et un temps donnés. C'est-à-dire à une sorte de probabilité d'être prédit homme à partir des dimensions associées à la masculinité, ou prédit femme à partir des dimensions associées à la féminité. Autrement dit, il s'agit de considérer un individu comme étant plus ou moins masculin/ féminin parce qu'il présente un nombre plus ou moins élevé de caractéristiques masculines/ féminines, considérées comme telles parce que ces caractéristiques sont plus fréquentes ou de valeurs plus élevées chez les hommes ou les femmes de la population étudiée.

On peut citer quelques exemple :

— Lippa a montré notamment que la masculinité est prédictive de la mortalité chez les hommes comme chez les femmes (Lippa, Martin et Friedman, 2000). Pour cela, il construit une variable de masculinité à partir du type d'activité professionnelle exercée par les individus.
— Pelletier et Pilote ont eux réalisé une analyse en composante principale et utilisé les dimensions pour définir une variable de genre, à partir de caractéristiques considérées comme genrées telles que le revenu par rapport aux autres revenus du foyer, le nombre d'heure de travail domestique, le niveau de stress à la maison, et les dimensions du BSRI (Pelletier, Ditto et Pilote, 2015)

— Le Labour-Force-Gender-Index a été développé à partir du Canadian Labour Force Survey à partir d'un score basé sur la somme de 4 mesures : responsabilité des soins aux enfants, type de professions, horaires de travail en comparaison du conjoint, niveau d'éducation en comparaison du conjoint (SMITH et KOEHOORN, 2016).
— Nauman a aussi développé un score à partir de la Berlin Aging Study II, basé sur un modèle de régression logistique intégrant plusieurs dimension : stress chronique, statut matrimonial, comportement de prise de risque, le niveau d'éducation et des attributs de personnalité (agréabilité, neurotisme, extraversion, ouverture à l'expérience, conscienciosité) (NAUMAN et al., 2021).

Ces mesures de type "diagnostic de genre" sont cohérentes avec la manière dont le genre peut être conceptualisé au niveau individuel en épidémiologie comme le résultat d'une pression normative entraînant une probabilité différentielle d'avoir telle ou telle caractéristique selon le sexe de naissance. Cette méthode est aussi un outil pragmatique qui peut être utilisé en analyse secondaire de données et tient également compte du contexte puisqu'un score est défini pour une population donnée, à partir des normes spécifiques de cette population et de façon a priori non directement transposable.

Cette approche présente cependant certaines limites qui nécessitent des précautions. Tout d'abord, il est évident qu'un phénomène aussi diffus et complexe que le genre ne pourrait jamais être capturé en totalité par une ou plusieurs variables. D'ailleurs, le choix des variables à inclure et de leur pondération est difficilement justifiable et peut probablement impacter les résultats. Deuxièmement, comme ce phénomène n'est pas nécessairement constant au niveau individuel (un individu peut avoir un métier considéré comme féminin mais présenter des caractéristiques domestiques considérées comme masculines par exemple), réduire cette diversité en une ou plusieurs variables implique nécessairement une perte d'information . Troisièmement, la présence d'une ou plusieurs dimensions genrées chez un individu n'est pas nécessairement due à la seule pression du genre, mais aussi à d'autres facteurs comme la classe sociale, l'âge, la génération, etc. L'effet de ce type de variable est donc difficilement interprétable comme un effet strict de genre, qui n'inclurait pas une partie d'un effet de classe, d'âge, culture, etc (COLINEAUX et al., 2022).

Dans cette thèse, nous avons utilisé une méthodologie du type diagnostic de genre *afin d'explorer le genre comme* performance de genre, *en parallèle avec d'autres méthodes plus centrées sur la stratégie d'analyse que sur la mesure du genre à travers une variable. Ces différentes approches sont décrites à la section 2.6.*

2.5 EFFET DU SEXE OU EFFETS SEXUÉS ?

Qu'est-ce que le sexe ?

"Le sexe est une construction biologique multidimensionnelle qui englobe l'anatomie, la physiologie, les gènes et les hormones qui, ensemble, influencent la façon dont nous sommes étiquetés et traités dans le monde. Bien que la conceptualisation du sexe repose généralement sur le binaire féminin/homme, en réalité les caractéristiques sexuelles des individus existent sur un continuum fluide et construit médicalement ou socialement." (JOHNSON, GREAVES *et* REPTA, 2009)

Le *sexe* peut être défini comme une typologie sociale, basée sur un ensemble de critères biologiques innés de différentes natures (génétiques, hormonales, anatomiques, etc.), directement ou indirectement en rapport avec la fonction de reproduction, en moyenne fortement associés entre eux au sein de chaque catégorie de sexe (COLINEAUX et al., 2022 ; RICHARDSON et al., 2015). Ces critères biologiques sont notamment les chromosomes (XY, XX), les hormones (notamment testostérone, œstrogène, progestérone), la présence de gonades (testicules ou ovaires), d'organes génitaux (pénis ou vagin) et de caractéristiques sexuelles secondaires (KELLY, 2016). Bien que tous les corps ne soient pas typiquement mâle ou femelle, le sexe est conceptualisé de manière binaire dans la plupart des sociétés contemporaines (KELLY, 2016) et les individus sont classés à la naissance dans l'une ou l'autre des catégories, à partir des caractéristiques anatomiques observables chez le nouveau-né, sauf situation *d'intersexuation* visible, estimée à environ 1,7 % de la population (BLACKLESS et al., 2000).

Qu'est-ce qu'un effet du sexe ?

Même si les concepts de sexe et de genre ont été bien définis, différenciés et mesurés, cela n'est toujours pas suffisant pour isoler et analyser les mécanismes qui expliquent les différences observées entre les hommes et les femmes. Il faut ensuite définir ce que l'on entend par *effet du sexe*.

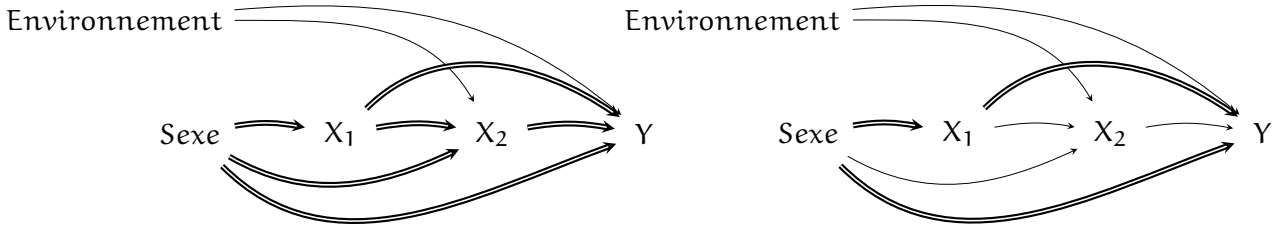
Remarque : A partir d'ici, nous allons utiliser des outils liés au cadre méthodologique d'inférence causale et d'analyses de médiation. Nous définirons plus précisément les termes utilisés (comme Effet total, Effet direct, Médiateur*...) dans la partie dédiée des Méthodes, Chapitre 4.*

Dans le langage courant, on peut utiliser le terme d'*effet du sexe* pour désigner des différences observées entre les hommes et les femmes qui s'expliqueraient par des mécanismes biologiques innés, en lien avec un dimorphisme sexuel. Strictement parlant pourtant, le terme *effet du sexe* désigne une association causale entre le sexe et un autre phénomène, sans suggérer en lui même d'hypothèse concernant les mécanismes, biologiques ou sociaux, qui expliqueraient cette relation de cause à effet.

L'approche graphique, de type Graphes Acycliques Dirigés (DAG) (voir chapitre 4), nous permet de visualiser un scénario très général d'une séquence de deux expositions X1 et X2 qui causent un résultat Y (voir 2). Les déterminants fondamentaux et indépendants de X2 et Y seraient le sexe et des facteurs environnementaux. On fait l'hypo-

thèse que X1 est influencé par le sexe de naissance mais par aucun facteur environnemental.

FIGURE 2 – Effets du sexe - Schémas conceptuels



(a) Effet total du sexe

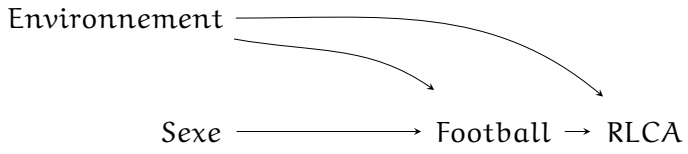
(b) Effet biologique du sexe

Avec : X_n *= Exposition, au temps* n *et* Y *= Résultat*

Lorsqu'on observe une association causale entre le sexe et Y (= Y est différemment distribué entre les nés-hommes et les nées-femmes, les facteurs de confusion ayant été contrôlés), cela correspond (doubles flèches sur la figure 2.a) à l'*effet total* du sexe qui est représenté par tous les *chemins* qui partent du Sexe et se terminent à Y. Alors que lorsque l'on veut désigner les différences entre les nés-hommes et les nées-femmes qui s'expliquent uniquement par des mécanismes biologiques innés, liés au dimorphisme sexuel, cela correspond (doubles flèches sur la figure 2.b) aux chemins qui ne passeraient par aucune exposition intermédiaire (*médiateur*) socio-comportementale ou déterminée par l'environnement, telles que X_2.

Prenons un exemple où nous voudrions identifier les facteurs de risque d'une Rupture du Ligament Croisé Antérieur (RLCA). Dans la population d'intérêt, la probabilité de jouer au football serait différente selon le sexe attribué à la naissance et le lieu de résidence (nous dirons que cette activité est socialement déterminée et genrée). On suppose aussi qu'il n'y aurait pas d'effet direct du sexe sur la probabilité de survenue d'une RLCA mais un effet de la pratique du football. Cet exemple est schématisé par la figure 3.

FIGURE 3 – Effets du sexe - Exemple



La pratique du football étant un facteur de risque de la maladie et une activité genrée, on observerait ici un "effet du sexe", c'est-à-dire une association causale (médiée par le football) entre la variable *Sexe* et RLCA, alors même qu'il n'y aurait pas d'effet biologique strict du sexe, comme un dimorphisme sexuel prédisposant à une RLCA.

Ces schémas nous permettent de comprendre pourquoi on ne peut pas conclure d'une association entre le sexe à la naissance et un outcome Y que des mécanismes biologiques expliquent uniquement cette association, car cet effet du sexe sur Y peut être médié par (= peut passer par) des médiateurs socio-comportementaux. Pour cette raison, on désignera ici par "différences de sexe", ou "effet du sexe", les différences *observées* en fonction du sexe de naissance, sans hypothèse sur les mécanismes biologiques ou sociaux sous-jacents, et par "différences sexuées", ou "effet sexués", les différences *expliquées* par des mécanismes biologiques liés au sexe.

Il est donc important de déterminer *a priori* quel est vraiment l'effet qui nous intéresse et identifier en fonction les stratégies méthodologiques qui permettent d'estimer au mieux cet effet. En utilisant ces représentations graphiques, nous pouvons également mettre en évidence la complexité d'isoler l'effet biologique du sexe, qui nous obligerait à faire d'abord l'hypothèse forte d'une indépendance entre l'environnement et tous les facteurs intermédiaires (comme pour X1 dans notre exemple).

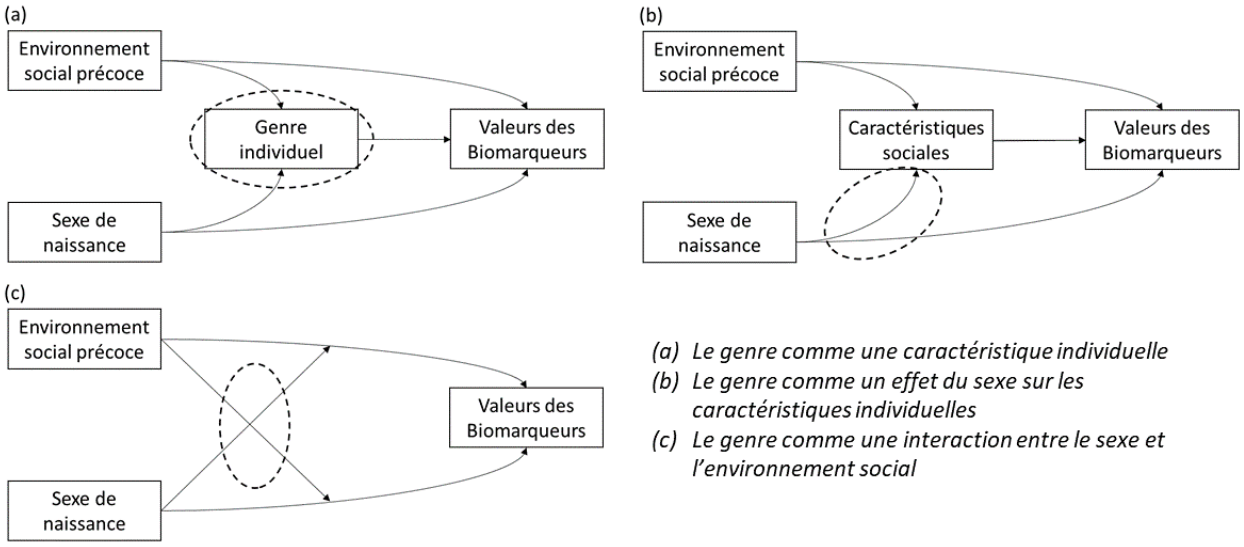
2.6 CAPTURER LE GENRE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Les définitions du *genre* qui étaient cohérentes avec notre objectif (identifier des *mécanismes de genre* pour expliquer des différences biologiques observées entre les hommes et les femmes) étaient le genre en tant que *performance de genre* et en tant que *distributeur différentiel* (voir tableau 2). Dans cette thèse, nous n'avons donc pas abordé le genre en tant qu'expérience de soi (identité de genre) ou en tant que type donné de psyché (personnalité de genre). Nous n'avons pas non plus abordé les questions de l'impact de la domination masculine structurelle, du sexisme, de la discrimination à l'égard des personnes queer, etc., qui font bien sûr partie des problématiques lié au genre et qui ont certainement aussi un impact sur la biologie et la santé, mais qui répondaient pas ici strictement à notre objectif.

Ces deux concepts pouvaient être intégrés dans notre approche selon trois conceptualisations (voir Figure 4), que nous décrivons ci-dessous.

Remarque : Nous distinguons artificiellement ces deux termes concepts/conceptualisations, les concepts désignant les façons dont on peut comprendre le phénomène de façon générale et les conceptualisations désignant les façons dont on peut comprendre le phénomène dans le cadre épistémologique et méthodologique de l'épidémiologie.

FIGURE 4 – Schémas conceptuels de 3 conceptualisations du genre



(a) Le genre en tant que caractéristique individuelle

Le genre fait référence à la façon dont l'individu performe (réalise, donne à voir) son genre, selon les normes de genre de la popula-

tion dans laquelle il est socialement actif. Cela correspond au concept de genre du type *performance de genre*, décrit plus haut (Tableau 2). Par exemple, on peut dire d'un individu qu'il·elle est *féminin·e* s'il·elle possède principalement des caractéristiques sociales considérées comme féminines dans la population dont il·elle est issu·e, comme des activités liées au soin (soins des enfants, des personnes âgées, etc.). Cette conceptualisation implique de comprendre le genre comme une *variable* définie individuellement.

(b) Le genre comme effet du sexe sur les caractéristiques socio-comportementales

Le genre fait ici référence au fait que les caractéristiques sociales et comportementales sont distribuées différemment selon le sexe de naissance. Cela correspond au concept de genre du type *distributeur différentiel*, décrit plus haut (Tableau 2). Par exemple, le genre fait référence au *processus systémique qui fait que* les femmes ont plus souvent des activités de soin que les hommes dans une population donnée. Cette conceptualisation implique de comprendre le genre comme un *effet* du sexe sur une ou des caractéristiques socio-comportementales.

(c) Le genre comme interaction entre le sexe et l'environnement social

Si les différences entre les sexes ne sont pas stables mais varient entre les groupes sociaux, nous pouvons expliquer ces différences par des mécanismes de genre (Colineaux et al., 2022). Cette troisième façon de penser le genre fait aussi référence au genre comme *distributeur différentiel* (Tableau 2) comme dans la conceptualisation (b), mais elle prend en compte le fait que le processus systémique de genre varie, dans sa forme ou son intensité, selon les groupes sociaux. Par exemple, si les activités de soins se retrouvent plus souvent chez les femmes dans la population A mais chez les hommes dans la population B, nous pouvons conclure que le fait que les activités de soins soient associées à un sexe n'est pas *naturel* mais lié à des mécanismes systémiques de genre. Ceci est symétriquement équivalent au fait qu'un environnement social donné n'a pas le même effet, par le biais de la socialisation, sur un individu, selon le sexe qui lui est attribué à la naissance. Cette conceptualisation implique de comprendre le genre comme une *différence d'effets*, c'est-à-dire une interaction.

Cette variation du processus de genre fait en soi intégralement partie de sa définition. En effet, on pourrait dire qu'un phénomène est *genré* lorsqu'il dépend à la fois du sexe et de l'environnement social. Par exemple, si la probabilité d'accéder à des postes à responsabilité (un phénomène social dépendant de nombreux déterminants sociaux) varie selon le sexe, on dira que ce phénomène est *genré*. En d'autres termes, le système structurel de genre distribue l'accès au poste à

responsabilité différemment selon le sexe attribué à la naissance, par différent mécanismes.

Cependant, il est possible qu'un phénomène dépendent à la fois du sexe et de l'environnement social mais ne soit pas *genré*. Par exemple, imaginons que le périmètre crânien des nouveau-nés soit en moyenne différents selon le sexe à la naissance pour des raisons physiologiques, de dimorphisme sexuel. Dans une société donnée, les femmes enceintes d'une caste mangent différemment des autres et ce régime alimentaire a un effet sur le périmètre crânien des nouveau-nés. Or, dans cette société, le sexe de l'enfant avant sa naissance n'est pas connu. Dans ce cas, le sexe et l'environnement (via l'alimentation de la mère) sont des *causes* du périmètre crânien du nouveau-né. Pourtant ce phénomène n'est pas genré, il ne dépend pas d'un processus de genre. Il le serait si le sexe de l'enfant à naître était connu et si les femmes enceintes s'alimentaient également différemment en fonction de cette information.

Ainsi, un phénomène est *genré* non seulement lorsqu'il diffère selon le sexe et l'environnement social, mais aussi lorsque l'effet de l'environnement varie selon le sexe. C'est la définition d'un phénomène de modification d'effet ou d'interaction. Ces mécanimes font écho aux conclusions de l'anthropologue Margaret Mead selon laquelle les tempéraments (douceur, violence, etc.) attribués aux hommes ou aux femmes ne découlent pas du sexe biologique mais sont socialement construits car ils varient d'une société à l'autre (Mead, 1963). Intuitivement, on peut d'ailleurs faire l'hypothèse qu'une différence de sexe qui existe quels que soient le groupe social et la culture est probablement biologique, mais si son effet varie fortement selon les classes sociales ou les cultures, on fera plus logiquement l'hypothèse de mécanismes de genre sous-jacents.

On peut considérer que cette troisième conceptualisation s'inscrit dans une approche *intersectionnelle* ou *consubstantielle* du genre. L'intersectionnalité est un terme proposé dans les années 80 par la juriste américaine Kimberlé Crenshaw pour désigner le fait que les rapports de domination expérimentés par les femmes racisées ne sont pas les mêmes que ceux expérimentés par les femmes blanches (mouvement *Black Feminism*) (Chauvin et Jaunait, 2015). Ce terme, ou celui, proche, de la *consubstantialité* (Kergoat, 2009), désigne aujourd'hui plus généralement le fait que les expériences de tout individu se situent aux intersections de multiples catégories, dont le genre, mais aussi la classe, la race, l'âge, l'orientation sexuelle, la capacité, etc., qui s'influencent pour créer des expériences distinctes selon les combinaisons (Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019). En d'autres termes, l'effet de ces différentes catégories ne s'additionnent pas mais *"se croisent de manière dynamique, complexe et surprenante en fonction du contexte"* (Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019).

*"Malgré les plaidoyers des théoriciennes féministes (*Springer, Hankivsky *et* Bates, *2012), le genre est encore trop souvent dépeint dans la recherche conventionnelle en sciences de la santé comme un facteur causal unidimensionnel et indépendant [...] Au lieu de cela, le genre doit être conceptualisé comme une construction théorique contextuelle qui est systématiquement intersectionnelle et relationnellement multidimensionnelle" (*Shattuck-Heidorn *et* Richardson, *2019)*

D'un point de vue analytique, l'approche intersectionnelle permet d'interroger quelles variables sont pertinentes pour comprendre un phénomène de santé mais aussi comment elles interagissent entre elles et comment leur effets varient dans le temps ou selon les populations (Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019). Ce cadre d'analyse a surtout été utilisé dans les sciences sociales, mais de nombreuses méthodes quantitatives permettent aussi d'analyser un phénomène de façon intersectionnelle, notamment les analyses d'interactions (Else-Quest et Hyde, 2016 ; Mahendran, Lizotte et Bauer, 2022).

Ces trois conceptualisations du genre impliquent des stratégies méthodologiques spécifiques pour répondre à l'objectif d'identifier les mécanismes de genre pour expliquer les différences entre les sexes sur les biomarqueurs (voir Partie ii. Méthodes). Nous ferons référence à la stratégie correspondante par la lettre de la conceptualisation (a, b, c) dans la suite de la thèse.

3

OBJECTIFS

3.1 OBJECTIF GÉNÉRAL

L'objectif général de ce travail de thèse était d'explorer si les différences entre les hommes et les femmes observées sur les biomarqueurs utilisés pour mesurer la charge allostatique pourraient être expliquées, au moins en partie, par des mécanismes liés au genre.

3.2 POURQUOI IDENTIFIER DES MÉCANISMES DE GENRE ?

Mieux prendre en compte le sexe et le genre en Epidémiologie

Depuis plus d'une décennie, les chercheurs s'efforcent de clarifier les termes de sexe et de genre pour la recherche biomédicale et soulignent qu'ils ne doivent pas être confondus (Hammarström et al., 2014 ; Johnson, Greaves et Repta, 2009 ; King, 2010 ; Nowatzki et Grant, 2011 ; Tadiri et al., 2021). Bien que l'importance de la prise en compte de ces facteurs en épidémiologie ait été soulignée à plusieurs reprises (Doyal, 2001 ; Gray et al., 2002), leur véritable intégration dans la pratique reste marginale et souvent approximative (Oertelt-Prigione et al., 2010). Cette observation pourrait être due à une mauvaise compréhension des définitions par les chercheurs en santé, puisque ces termes sont souvent utilisés comme synonymes, ou de manière interchangeable dans les articles scientifiques (Hammarström et Annandale, 2012 ; King, 2010 ; Krieger, 2003 ; Madsen et al., 2017 ; Ristvedt, 2014).
Cependant, de notre point de vue, la problématique ne repose pas ou pas seulement sur une problématique terminologique mais plutot méthodologique (Colineaux et al., 2022). Définir précisément les hypothèses a priori, la question de recherche et les stratégies méthodologiques appropriées nous semble la seule façon de ne pas confondre sexe/ genre, biologie/ social, qualité/ mécanismes, etc. et d'éviter des biais de genre ou simplement méthodologiques.

Montrer le genre dans le biologique

Dans la littérature biomédicale, les différences biologiques observées entre les hommes et les femmes semblent être fréquemment attribuées à des mécanismes eux-mêmes biologiques (DiMarco et al., 2022 ; DuBois et Shattuck-Heidorn, 2021). Cela peut avoir des conséquences importantes concernant l'interprétation de résultats

épidémiologiques, mais aussi concernant des choix méthodologiques tel que la réalisation de cut-offs sexe-spécifiques, pour la recherche ou pour la clinique. Cette hypothèse a priori, que nous pensons non justifiée, peut avoir des conséquences sur la production de connaissances scientifiques et en santé, et donc sur les potentielles applications qui en découlent.

Contribuer à la compréhension de l'inversion du genre

On peut parler d'inégalités sociales de santé lorsque des disparités de santé concernent des groupes sociaux hiérarchisés (Aïach et Fassin, 2004) : les inégalités sociales produisent des inégalités devant la maladie et devant la mort, autrement dit « *les différences de statut ou de richesse [s'inscrivent] dans les corps* » (Fassin, 1996). Quelque soit le type de mesure utilisé pour caractériser les hiérarchies ou *inégalités* sociales, on observe ce phénomène : les individus les plus défavorisées sur le plan socio-économique le sont aussi sur le plan de la santé (Mackenbach et al., 2008).

On considère que le genre est aussi une catégorie sociale hiérarchique : les femmes sont dominées physiquement (elles plus souvent victimes de violence), économiquement (il existe des inégalités de revenus, le travail est inégalement réparti, etc.) et symboliquement (Bourdieu, 1998). Si, à première vue, le genre ne semble pas échapper au phénomène d'incorporation du social (les femmes déclarent globalement plus de maladies et d'incapacités que les hommes), globalement les femmes conservent une espérance de vie plus longue que celle des hommes (OCDE, 2019). On parle d'*inversion* du genre (Cousteaux, 2011).

"Dans une certaine mesure, les hommes sont plus touchés par ce qui les distingue positivement des femmes, la prise de risque étant en soi une valeur et une réalité associées à la virilité. Probablement, faut-il alors s'interroger sur ce que sont des inégalités sociales qui s'inversent du point de vue de l'inscription dans les corps : étranges disparités en effet que celles qui ont pour effet de faire périr les dominants en quelque sorte par là où ils exercent leur domination, au moins symbolique." (Fassin, 2016)

De façon générale, les femmes et les hommes ne semblent pas avoir les mêmes types (*pattern*) de santé. En effet, de façon stable à travers les pays occidentaux (Europe, USA), on observe que les femmes adultes sont plus à risque d'avoir une mauvaise santé perçue, des handicaps et limitations fonctionnelles, des pathologies inflammatoires, des symptômes dépressifs (bien que des biais de mesure puissent être en partie en jeu) que les hommes ; alors que les hommes semblent plus touchés par les pathologies cardiovasculaires et meurent plus jeunes (Crimmins et al., 2019 ; Gabet, Danchin et Olié, 2016 ; OCDE, 2019). Ces différences varient en fonction de l'âge, de la génération (Bloom, Cohen et Freeman, 2012 ; Cousteaux, 2011). Chez les moins de 2 ans, on observe déjà des disparités de santé entre les sexes en termes de mortalité. On observe plus de morts subites du nourrisson chez les garçons par exemple (Visme et al., 2020).

Ces observations viennent donc questionner le concept central de la reproduction des inégalités sociales en inégalité devant la maladie et la mort, qui, pour la question du genre, est parfois confirmé, parfois

inversé. Comprendre les mécanismes qui construisent les différences entre les hommes et les femmes, notamment en terme de biologie, peut donc contribuer à comprendre la spécificité de l'incorporation genrée du social et la façon dont elle s'articule avec la physiologie sexuée.

De potentielles applications de santé publique

Il semble évident à toutes et tous que les différences de salaire entre les hommes et les femmes ne sont pas directement expliquées par la physiologie reproductive du ou de la professionnel·le. Ces différences de type *socio-économiques* sont considérées, non pas comme de simples disparités, mais comme des *injustices*, en partie car elles sont perçues comme *modifiables*. Cela semble, à première vue, moins vrai pour les différences de taux d'hémoglobine ou de cholestérol entre les hommes et les femmes, puisqu'il s'agit cette fois de différences de type *biologiques*. En effet, puisque le sexe de naissance est un *donné*, non modifiable, pour les individus, les différences biologiques observées en fonction de cette variable hériteraient de cette immuabilité. Le fait que le taux de cholestérol ou la fréquence cardiaque soit en moyenne différentes entre les hommes et les femmes, nous ne pourrions que le constater, l'accepter, et parfois au maximum le prendre en compte pour adapter le soin ou la prévention à cette condition, comme nous prenons en compte l'âge. Montrer que ces différences hommes-femmes reposent, au moins en partie, sur des mécanismes sociaux impliquent au contraire la possibilité de les réduire. Ces mécanismes de types *sociaux* étant considérés comme des possibles cibles d'action en santé publique (Kelly, 2016).

3.3 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Nous avons décliné l'objectif général en quatre objectifs spécifiques.

1. Y a-t-il des différences de sexe ?

La première étape pour répondre à l'objectif général de cette thèse consistait à vérifier l'hypothèse selon laquelle les biomarqueurs utilisés pour calculer la Charge allostatique (AL) et le score lui-même sont différemment distribués selon le sexe de naissance.
Par exemple : *Y a-t-il une différence, en moyenne, entre les hommes et les femmes concernant le taux de cholestérol total ? Et, si oui, de quel ordre ?*

2. Ces différences varient-elles lorsque l'environnement social précoce varie ?

Cet objectif nous permettait d'explorer les mécanismes de genre selon la conception (c), c'est-à-dire le genre *comme interaction entre le sexe et l'environnement social*. Pour exclure l'environnement social qui dépend déjà du sexe, nous n'avons considéré dans un premier temps que l'environnement social précoce.
Par exemple : *L'écart entre les hommes et les femmes concernant le taux de cholestérol total est-il différent si l'environnement social précoce a été défavorisés socio-économiquement versus favorisés socio-économiquement ? Et, si oui, quels sont le sens et la taille de cette variation ?*
Cette interaction peut être aussi explorée du point de vue de l'effet de l'environnement social. Par exemple : *L'effet de la défavorisation sociale précoce sur le taux de cholestérol total est-il différent chez les hommes versus chez les femmes ? Et, si oui, quels sont le sens et la taille de cette différence d'effets ?*

3. Ces différences s'expliquent-elles par des mécanismes de genre ?

Cet objectif permettait d'explorer la part des différences entre les femmes et les hommes expliquée par des mécanismes de genre, selon les différentes conceptualisations proposées dans la figure 4.
Par exemple : *Quelle part des différences entre les hommes et les femmes concernant le taux de cholestérol total disparaîtrait (a) si ils et elles avaient été genré·e·s de la même façon ? (b) si ils et elles avaient les mêmes caractéristiques socio-comportementales ? (c) si un environnement social précoce défavorisé produisait les mêmes différences de sexe que l'environnement social précoce favorisé* ?

4. Ces différences varient-elles lorsque les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie varient ?

La conceptualisation (c) ne concerne a priori pas seulement l'environnement social précoce, mais le *social* tout au long de la vie. Les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie n'ont en effet probablement pas le même impact chez les femmes et chez les hommes, et les différences hommes-femmes peuvent varier selon ces caractéristiques. L'interaction entre le sexe et ces caractéristiques socio-comportementales définies au cours de la vie est cependant plus complexe à analyser car elles dépendent aussi du sexe.

Pour cette partie plus complexe et préliminaire, nous avons choisi d'étudier deux caractéristiques : le niveau d'éducation, un marqueur du capital culturel, et la consommation d'alcool, un comportement. Il s'agissait donc de répondre à des questions du type : *L'effet du niveau d'éducation sur le taux de cholestérol total est-il différent chez les femmes ou*

chez les hommes ? Et, si oui, quels sont le sens et la taille de cette différence d'effets ?

Mais aussi, du point de vue de l'effet du sexe : *Quelle est la part des différences entre les femmes et les hommes concernant le taux de cholestérol total (1) qui varie quand le niveau d'éducation change ? (2) qui s'explique par le niveau d'éducation ? (3) qui s'explique par et varie avec le niveau d'éducation ?*

Deuxième partie

METHODES

Nos objectifs étant de types causaux et s'appliquant sur des données observationnelles, nous avons utilisé le cadre méthodologique de l'approche causale développé par Judea Pearl (Pearl, 2009), un philosophe et chercheur en sciences informatique. Pour appliquer cette approche, et notamment pour réaliser des analyses de médiations et d'interactions, nous avons utilisé les outils développés par Tyler VanderWeele (VanderWeele, 2014 ; VanderWeele et Knol, 2014 ; VanderWeele et Vansteelandt, 2014), un chercheur en épidémiologie. Dans cette partie, nous donnons le détail de ces méthodes et outils.

Pour répondre aux objectifs, nous avons utilisé deux bases de données issues d'une cohorte britannique de naissance et la vague d'inclusion d'une cohorte française d'adultes. Des données biologiques ont été collectés dans les deux cohortes, ainsi que des données sociales, ce qui nous permettait de mettre en lien différents biomarqueurs avec l'environnement et les caractéristiques sociales des individus et d'explorer les phénomènes de genre. Dans cette partie, nous décrivons les données, les mesures et les caractéristiques des populations d'étude.

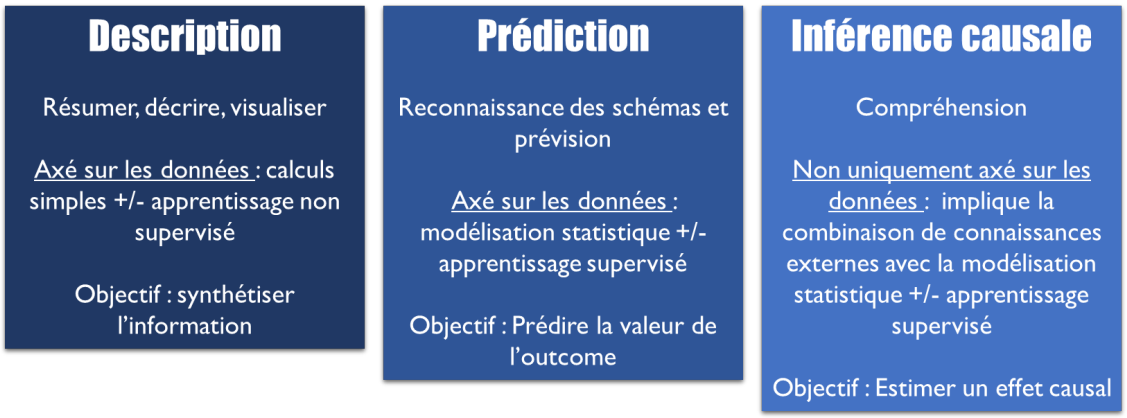
4

ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES

4.1 BESOIN D'UNE APPROCHE SPÉCIFIQUE

La science, en particulier la science des données, permet de répondre à 3 types d'objectifs (Hernán, Hsu et Healy, 2019) : descriptif, prédictif ou explicatif. Selon le type d'objectif, les enjeux méthodologiques et la démarche d'analyse ne vont pas être les mêmes (Shmueli, 2010). Si l'objectif est *prédictif* par exemple, la démarche va être centrée sur la prédiction de l'outcome, à partir de covariables sélectionnées dans le but d'optimiser la précision de l'estimation, tout en prenant en compte leur disponibilité en pratique et la parcimonie du modèle. Dans une démarche *explicative*, ou étiologique, au contraire, la démarche va être centrée sur l'estimation d'un effet spécifique entre une exposition (ou intervention) et un outcome (ou critère de jugement), en prenant en compte les covariables en fonction de leur rôle vis-à-vis de l'effet d'intérêt (facteurs de confusion, colliders, médiateurs...).

Figure 5 – Les 3 tâches de la science (Hernán, Hsu et Healy, 2019)



En épidémiologie basée sur des méthodes quantitative, et à l'exception des cas où l'on souhaite développer un test/ score diagnostique ou pronostique, les objectifs sont souvent explicatifs. On parle aussi d'*inférence causale*. On cherche en effet, la plupart du temps, à identifier des liens de *cause à effet*, afin de pouvoir agir sur les causes pour modifier les effets. La méthode de référence pour l'inférence causale est l'essai contrôlé randomisé. En contrôlant l'intervention et en s'assurant de la comparabilité des groupes, on s'assure que l'intervention étudiée est bien la *cause* du critère de jugement. Mais, pour différentes raisons, on ne peut pas toujours réaliser d'essai contrôlé randomisé

en épidémiologie. Il nous faut donc utiliser des schémas d'études observationnels.

Cependant, l'analyse de données issues de schémas observationnels soulève de nombreux enjeux pour l'inférence causale. Une association statistique estimée sur des données observationnelles ne peut pas, en effet, être directement interprétée comme l'effet causal d'une exposition sur un outcome. Il peut exister de nombreux *biais* - de sélection et de confusion notamment - qui vont créer une association statistique *fallacieuse*, au sens de *non causal*. C'est pourquoi les études observationnelles sont considérées comme étant de bas niveau de preuve et que certaines revues scientifiques recommandent de ne jamais interpréter les résultats d'études observationnelles de façon causale (Hernán, 2018).

"Corrélation n'est pas causalité" Mantra de l'épidémiologiste

Pourtant, l'inférence causale est une ambition centrale de l'épidémiologie et l'analyse de données observationnelles pour répondre aux objectifs est souvent incontournable. Certains auteurs ont donc proposé d'assumer cette ambition d'identifier des liens de causalité à partir de données observationnelles, mais de développer des outils adaptés pour cela (Hernán, 2018 ; Pearl, 2009). Les objectifs de cette thèse étant causaux et appliqués à des données observationnelles, nous avons utilisé ces approches et méthodes.

4.2 PRINCIPES DE L'APPROCHE CAUSALE

Le *modèle structurel causal* developpé par l'informaticien Judea Pearl (PEARL et MACKENZIE, 2018) est un cadre méthodologique qui permet de répondre à cette ambition. Il regroupe trois outils mathématiques et philosophiques : une théorie et écriture probabiliste qui permet de formuler une relation de cause à effet dans le langage probabiliste, un raisonnement dit *contrefactuel* et un outil graphique.

"Y est une cause *de Z si on peut changer Z en manipulant Y, c'est-à-dire si après avoir enlevé chirurgicalement l'équation pour Y, la solution pour Z dépendra de la nouvelle valeur qu'on substitue à Y"* (PEARL, *2009*)

L'écriture probabiliste permet de distinguer la probabilité de Y sachant X (quand on observe X, relation purement informationnelle) $P(Y|X)$, de la probabilité de Y *si on agit sur X*, pour laquelle il propose la notation *do()*, $P(Y|do(X))$. Aujourd'hui dans la littérature, on retrouve plus fréquemment une écriture alternative $P(Y_X)$, issue du cadre méthodologique des *Potential Outcomes* de Rubin et Neyman (IMBENS et RUBIN, 2015), qui signifie la même chose.

Le raisonnement contrefactuel permet d'imaginer "ce qui se serait passé si telle condition avait été différente", raisonnement à l'origine de notre façon de faire de l'inférence causale intuitivement en tant qu'être humain. Prenons le cas où on observe un outcome Y_1, qui s'est réellement réalisé, alors que X était égal à 1. Par exemple, "mon oncle a beaucoup fumé dans sa vie", $X = 1$, et "il a souffert d'un infarctus à 44 ans", $Y_1 = 1$. Pour savoir si X est une cause de Y, il faudrait en théorie comparer cet outcome Y_1 à l'outcome *que l'on aurait observé si X avait été différent*, ici par exemple $X = 0$ "si mon oncle n'avait pas fumé dans sa vie". Cet outcome alternatif, noté Y_0, correspond à l'outcome *contrefactuel* ou *potentiel*. Bien sur, on ne peut pas observer, dans le monde réel, à la fois le factuel et le contrefactuel. Tout l'enjeu des méthodes causales est d'estimer, déduire, cet outcome contrefactuel à partir de ce qui est observé *réellement*. Ce passage est possible sous certaines conditions, dites *d'identifiabilité*.

La première condition d'identifiabilité est l'hypothèse d'*échangeabilité* (ou d'*ignorabilité* ou *de randomisation*). En fait, puisqu'on ne peut pas observer une réalité où cet oncle n'aurait jamais fumé de sa vie, le principe devrait être de comparer cet individu à un autre individu qui lui serait en tout point semblable, à la seule exception qu'il n'ait jamais fumé, c'est-à-dire un individu *échangeable*. En pratique, on va comparer, non pas des individus, mais des groupes d'individus qui diffèrent par leur niveau d'exposition X et s'assurer qu'ils sont comparables sur toutes les autres caractéristiques, à l'échelle du groupe. Cette comparabilité est assurée soit par la randomisation dans les études expérimentales, soit par différentes méthodes de gestion de la confusion dans les études observationnelles (ajustements, méthodes basées sur les scores de propension, G-méthodes, expériences naturelles). Le fait de pouvoir considérer ce qui est observé sur un ensemble d'individus comme semblable à une réalité contrefactuelle est

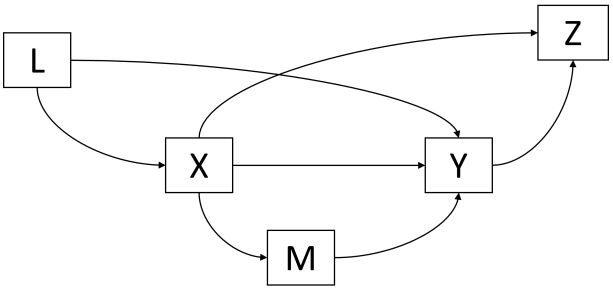
possible si l'on fait l'hypothèse de l'absence de *confusion résiduelle*, ce qui correspond à cette condition d'*échangeabilité*.

La deuxième condition d'identifiabilité est la *positivité* (ou l'hypothèse d'*affectation du traitement expérimental*, équivalent de la clause d'ambivalence des études expérimentales). C'est à dire que les différentes modalités de l'exposition doivent être possibles et observées chez tou·te·s les participant·te·s.

La troisième condition, l'hypothèse de valeur stable de traitement de l'unité, STUVA, regroupe en fait deux conditions : le fait qu'il n'y ait pas d'interférence, c'est-à-dire que la valeur de l'exposition (du traitement) d'un individu (ou unité statistique) n'est pas influencée par la valeur d'exposition des autres individus ; la *consistance* ou *cohérence* de l'exposition, c'est-à-dire le fait que X soit défini très précisément et que chaque valeur de X ait le même effet qu'elle soit observée (réalité factuelle) ou présente par intervention (réalité contrefactuelle).

L'outil graphique, enfin, correspond aux Graphes Acycliques Dirigés (DAG). Le principe est de représenter visuellement toutes les variables d'intérêt (les *nœuds*), mesurées ou non, et tous les liens de causalité possibles entre ces variables (les *flèches*). Les flèches sont *dirigées* d'une cause à un effet. On utilise un vocabulaire généalogique pour désigner les relations entre les variables, tels que parents, enfants, ascendants, descendants.
Cet outil permet d'être transparent sur les hypothèses a priori concernant la structure causale sous-jacente et de construire le modèle approprié pour identifier et estimer cet effet, en tenant compte du contexte et ainsi éviter les principaux biais méthodologiques comme le non-ajustement sur un facteur de confusion ou l'ajustement sur un médiateur, etc (TENNANT et al., 2021).

FIGURE 6 – Exemple de Graphes Acycliques Dirigés (DAG)



La figure 6 est un exemple de DAG dans lequel on s'intéresserait à la relation causale entre X, l'*exposition* (ou *intervention*), et Y, le *résultat* (ou *outcome*, ou *critère de jugement*). Avant d'analyser les données, le

principe est de représenter tous les phénomènes possibles pouvant être reliés d'une façon ou d'une autre à X et/ou Y. Le type de relation qui existe entre ces variables et X et Y va définir leur rôle et la façon dont on va les prendre en compte pour estimer l'effet X→Y. On a principalement :

— les facteurs de confusion L, qui sont des causes communes (des ascendants) de X et Y
— les médiateurs M qui sont des descendants de X et des ascendants de Y
— les facteurs de collisions (*colliders*) Z qui sont des effets communs (des descendants) de X et Y

Un chemin causal entre X et Y correspond à tout chemin dirigé qui part de X et se termine à Y. Pour estimer l'effet total de X sur Y, tout chemin causal doit rester ouvert (il ne faut donc pas conditionner sur un médiateur M). Un chemin de confusion ou *chemin dérobé* (backdoor path) est un chemin du type X←L→Y. Pour n'estimer que l'effet *causal* de X sur Y, ce chemin doit être *fermé* en conditionnant sur L. Au contraire, si l'on conditionne sur un facteur de collision Z (souvent en cas de biais de sélection), on *ouvre* un chemin non-causal X→Z←Y ce qui crée un biais de collision. Le DAG nous aide donc à créer notre modèle en identifiant les variables sur lesquelles conditionner ou non. Le fait d'identifier *a priori* toutes les variables possiblement associées à X et Y indépendemment des données auxquelles on a vraiment accès en réalité permet d'évaluer la confusion résiduelle possible (ce sur quoi il aurait fallu conditionner mais que l'on a en réalité pas mesuré).

On peut décrire plusieurs étapes d'une analyse causale :

1. Définir l'*estimand*, c'est-à-dire ce que l'on cherche à estimer, à partir du contraste contrefactuel approprié. Par exemple, l'Effet Total (ET) de X sur Y est la différence entre Y si X avait été présent et Y si X avait été absent, noté $ET = Y_1 - Y_0$; ou $ATE = \mathbb{E}(Y_1) - \mathbb{E}(Y_0)$, l'effet total moyen (Average Total Effect), car défini sur une population.
2. Dessiner le DAG représentant toutes les variables d'intérêt et leur relations possibles. Le DAG est non paramétrique, c'est à dire qu'à ce stade, on ne fait pas d'hypothèses sur le type de relation entre 2 variables (linéaire ou non, avec interaction ou non, etc.)
3. A partir du DAG, définir un *estimateur*, c'est-à-dire la méthode (par exemple un modèle de régression incluant telle et telle variables) qui va permettre de produire une *estimation* de l'estimand à partir des données.

4.3 MÉDIATION

Les objectifs de type causaux peuvent être d'identifier un effet causal entre une exposition X et un résultat Y comme on l'a vu précédemment. Mais on peut aussi avoir comme objectif de comprendre les mécanismes en jeu dans cette relation : par exemple, l'effet du niveau d'éducation sur le risque de cancer passe-t-il (est-il *médié* par) des comportements différents ? L'effet du sexe de naissance sur le taux de tel biomarqueur s'explique-t-il par des différences de caractéristiques sociales au cours de la vie ? On peut aussi vouloir mesurer si et à quel point un effet disparaîtrait si l'on modifiait un facteur intermédiaire : par exemple, quelle part des différences de mortalité existant entre les hommes et les femmes disparaîtrait si la consommation d'alcool était nulle dans les deux groupes ? Pour répondre à l' objectif (3) de cette thèse, basé sur les conceptions (a) et (b), nous avions besoin de réaliser des analyses de médiations.

Depuis plusieurs années dans les sciences sociales, l'approche de Baron et Kenny (BARON et KENNY, 1986) ou des *path analysis* (WRIGHT, 1960) et Structural Equation Modelling (SEM) (LOEHLIN, 2004) sont utilisées pour réaliser des analyses de médiation. L'apport plus récent des modèles structurels causaux de Pearl (PEARL, 2022) a cependant permit de prendre en compte certaines limites comme la confusion intermédiaire (confusion entre le médiateur et l'outcome dépendante de l'exposition) que ne permettait pas les méthodes précédentes. VanderWeele et al. ont ensuite proposé de nombreuses méthodes opérationnelles pour décomposer un effet total en différents types d'effet *direct* et *indirect* (VALERI et VANDERWEELE, 2013 ; VANDERWEELE, 2009a, 2011, 2016 ; VANDERWEELE et VANSTEELANDT, 2014 ; VANSTEELANDT et DANIEL, 2017). Ce sont sur ces méthodes que nous nous sommes appuyés.

Il existe plusieurs types d'estimand pour décrire des chemins causaux passant par ou ne passant pas par un médiateur : Effet Naturel Direct/ Indirect Pur/ Total, Effet Conditionnel Direct/Indirect, Effet Direct Contrôlé, etc. (WANG et ARAH, 2015). Ici, nous avons utilisé la décomposition de l'Effet Total (ET) en 2 chemins : l'Effet Direct Contrôlé (CDE) et l'Effet Eliminé (EE).

L'Effet Direct Contrôlé (CDE) est l'effet *direct* de X sur Y, c'est-à-dire l'effet "qui reste" lorsque le médiateur d'intérêt ou groupe de médiateurs est fixé à un niveau choisi, qu'on désignera par niveau de référence. Par exemple, pour une exposition X binaire et un médiateur M fixé à son niveau de référence m :

$$CDE = \mathbb{E}(Y_{X=1,M=m}) - \mathbb{E}(Y_{X=0,M=m})$$

L'Effet Eliminé (EE) est l'effet *indirect* de X sur Y, c'est-à-dire l'effet qui disparaît lorsque l'on fixe le médiateur d'intérêt ou groupe de média-

teurs à un niveau de référence. Par exemple, pour une exposition X binaire et un médiateur M fixé à son niveau de référence m :

$$\begin{aligned} EE &= ATE - CDE \\ &= [\mathbb{E}(Y_{X=1}) - \mathbb{E}(Y_{X=0})] - [\mathbb{E}(Y_{X=1,M=m}) - \mathbb{E}(Y_{X=0,M=m})] \end{aligned}$$

On remarque que la terminologie "direct/ indirect" n'est pas absolue, mais définie relativement au(x) médiateur(s) qui est(sont) considéré(s).

4.4 INTERACTION

Les objectifs peuvent aussi consister à étudier des effets d'interaction ou de modification d'effet, c'est-à-dire à mesurer l'effet conjoint de deux expositions ou comment l'effet d'une exposition varie en fonction d'une autre (VanderWeele et Knol, 2014). Ici pour répondre à l'objectif 2, selon la conception (c), il s'agissait d'explorer l'interaction entre le sexe de naissance et l'environnement social précoce sur les biomarqueurs. Dans le champ de l'approche causale, VanderWeele et al. ont aussi proposé de nombreux outils sur lesquels nous nous sommes appuyés (Knol et VanderWeele, 2012 ; Mathur et VanderWeele, 2018 ; VanderWeele, 2009b, 2019 ; VanderWeele et Knol, 2014 ; VanderWeele et Robins, 2007).

Les effets et les interactions peuvent être mesurés sur une échelle multiplicative ou additive (Mathur et VanderWeele, 2018). Bien qu'il soit recommandé de rapporter les effets et interactions sur les deux échelles (Knol et VanderWeele, 2012 ; Mathur et VanderWeele, 2018), les outcomes (biomarqueurs et scores) étant ici tous des variables quantitatives, nous avons choisi de ne présenter les résultats que sur l'échelle additive, qui est l'échelle la plus fréquemment utilisée pour ce type de variables. L'échelle additive est aussi reconnue comme étant la plus appropriée pour évaluer l'utilité en santé publique (Knol et VanderWeele, 2012 ; Mathur et VanderWeele, 2018).

Il existe deux façons d'analyser comment l'effet d'une exposition X varie en fonction d'une autre exposition V. On peut d'abord chercher à savoir si l'effet de X est différent entre des groupes de patients qui ont des caractéristiques V différentes. On ne fait pas d'hypothèse sur les mécanismes de la modification d'effet, qui peut être causale ou pas du tout (par proxy ou cause commune) (VanderWeele et Robins, 2007). On a donc une *modification de l'effet* de X par V si l'effet de X est différent dans chaque strate définie par V :

$$\begin{aligned} &\mathbb{E}[Y_{X=1}|V=0] - \mathbb{E}[Y_{X=0}|V=0] \\ \neq &\mathbb{E}[Y_{X=1}|V=1] - \mathbb{E}[Y_{X=0}|V=1] \end{aligned}$$

On peut aussi s'intéresser à l'effet conjoint des deux expositions X et V. Ici on fait vraiment l'hypothèse d'un effet causal des différentes combinaisons de X et V, soit $do(X = x, V = v)$. On a une *interaction* entre X et V si l'effet de la présence des deux variables diffèrent de la somme des effets individuels de chaque variable :

$$\begin{aligned} &\mathbb{E}[Y_{X=1,V=1} - Y_{X=0,V=0}] \\ \neq &\mathbb{E}[Y_{X=1,V=0} - Y_{X=0,V=0}] + \mathbb{E}[Y_{X=0,V=1} - Y_{X=0,V=0}] \end{aligned}$$

Dans cette thèse nous avons utilisé cette dernière approche, l'Effet d'Interaction (EI) étant la différence entre l'effet joint et la somme des effets individuels.

4.5 MÉDIATION ET INTERACTION

L'objectif (4) "*Les différences entre les hommes et les femmes varient-elles lorsque les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie varient ?*" nécessitait d'étudier l'interaction entre le sexe et une caractéristique socio-comportementale qui pouvait être un médiateur du sexe. Cela nécessitait de lier analyse de médiation et analyse d'un effet d'interaction.

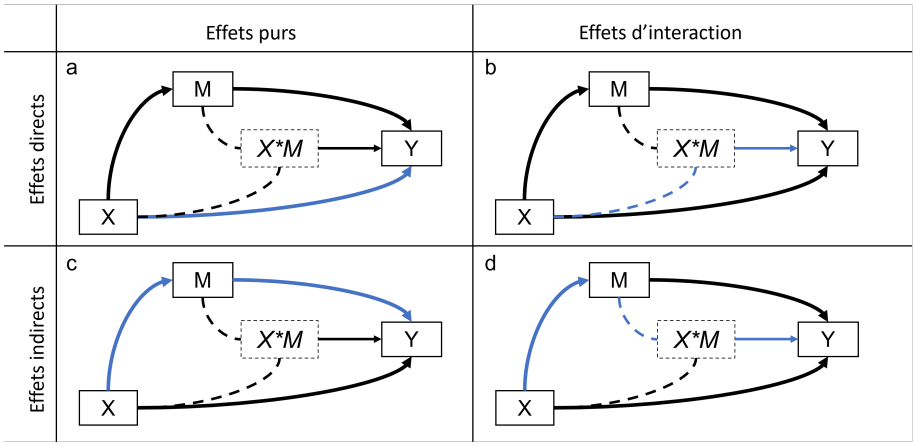
VanderWeele a proposé des décompositions en 3 ou 4 chemins de l'effet total d'une exposition sur un outcome implicant l'effet direct de l'exposition, un effet indirect passant par un médiateur et l'effet d'interaction entre l'exposition et le médiateur (VanderWeele, 2013a, 2014). Ici, nous avons utilisé la décomposition en 4 chemins (VanderWeele, 2014).

Sous les hypothèses d'identifiabilité, l'effet total d'une exposition binaire X sur Y via un médiateur binaire M, dont la valeur de référence est 0, peut être décomposé en 4 chemins (VanderWeele, 2014) :

$$
\begin{aligned}
ET = {} & \mathbb{E}(Y_{X=1,M=0} - Y_{X=0,M=0}) && \text{CDE} \\
& + \mathbb{E}(Y_{X=1,M=1} - Y_{X=1,M=0} - Y_{X=0,M=1} + Y_{X=0,M=0}) \times (M_{X=0})] && \text{RIE} \\
& + \mathbb{E}[(Y_{X=1,M=1} - Y_{X=1,M=0} - Y_{X=0,M=1} + Y_{X=0,M=0}) \times (M_{X=1} - M_{X=0})] && \text{MIE} \\
& + \mathbb{E}[(Y_{X=1,M=0} - Y_{X=0,M=0}) \times (M_{X=1} - M_{X=0})]) && \text{PME}
\end{aligned}
$$

Avec $Y_{X=x,M=m}$, l'outcome contrefactuel quand $do(M = m)$ et $do(X = x)$; $M_{X=x}$, le médiateur quand $do(X = x)$; CDE, l'Effet Direct Contrôlé ; MIE, l'Effet d'Interaction Médié ; RIE, l'Effet d'Interaction de Référence et PME, l'Effet Médié Principal, correspondant à l'Effet Naturel Indirect Pur (PNIE).

Figure 7 – Interactions et médiation, décomposition en 4 chemins



Les différents chemins de l'effet X→Y ne sont pas simples à interpréter. La figure 7 permet de visualiser les différents chemins d'une autre

façon (il ne s'agit pas à proprement parlé de DAG sur lesquels les interactions ne sont pas représentées). L'Effet Direct Contrôlé (CDE) (Fig 7.a) et l'Effet d'Interaction de Référence (RIE) (Fig 7.b) sont des effets directs, qui ne passent pas par M. Mais le RIE mesure la différence d'effet direct de X sur Y quand M passe de 0 à 1 (par exemple quand le niveau d'éducation passe de haut à bas). L'Effet d'Interaction Médié (MIE) (Fig 7.c) et l'Effet Médié Principal (PME) (Fig 7.d) sont les effets indirects, médiés, qui passent par M (par exemple l'effet de X qui passe par le niveau d'éducation). Le MIE étant la variation de cette effet indirect quand M change.

5

POPULATIONS D'ÉTUDES ET MESURES

5.1 DONNÉES ET POPULATIONS

Cohorte NCDS-58

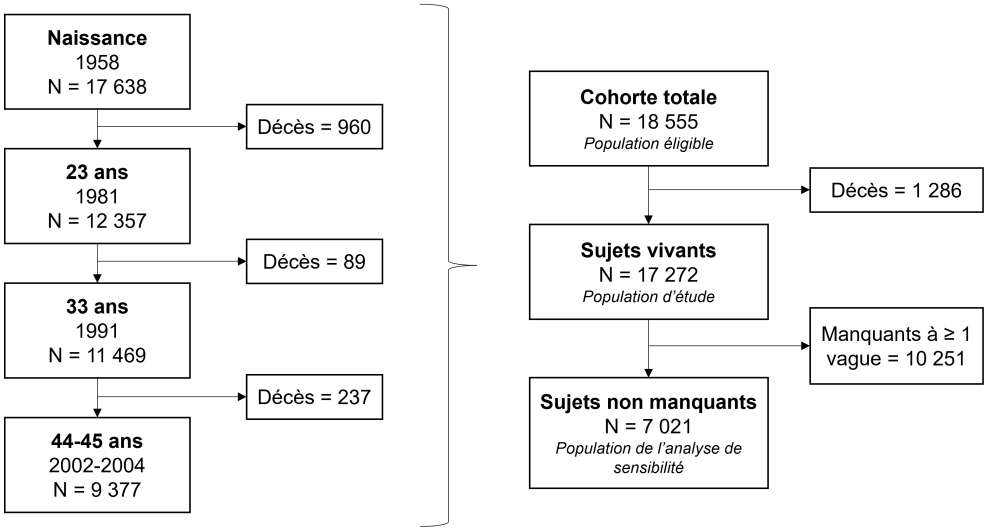
Nous avons utilisé les données de la NCDS-58, l'une des cohortes de naissance nationales britanniques, qui comprend toutes les personnes nées pendant une semaine donnée en 1958 (n=18 555). Les données sur les conditions et les expériences de vie, sur la famille, l'éducation, le travail et la santé, ont été recueillies en douze vagues de la naissance à l'âge de 62 ans par le Centre for Longitudinal Studies. L'enquête NCDS-58 a été décrite en détail ailleurs (Power et Elliott, 2006). Un examen détaillé des pratiques éthiques de l'enquête NCDS-58 est disponible à l'adresse https ://cls.ucl.ac.uk/wp-content/uploads/2017/07/NCDS-Ethical-review-an-Consent-2014.pdf.

Pour cette étude, nous avons utilisé les données recueillies au cours de la première (1958, naissance, N=17 638), de la quatrième (1981, 23 ans, N=12 357), de la cinquième (1991, 33 ans, N=16 174) et des vagues biomédicales (2002-2004, 44-45 ans, N=9 377). Voir le Diagramme de flux, figure 8.

Nous avons inclus tous les participant·e·s de la cohorte vivant·e·s au moment des vagues biomédicales, lorsque les variables de résultats avaient été collectées (N=17 272). En effet, la cohorte totale est supposée être représentative de la génération, mais les sujets ne sont pas manquants au hasard à chaque vague (Atherton et al., 2008). Par conséquent, le fait de n'inclure que les participant·e·s non manquant·e·s peut entraîner un biais de collision (Munafò et al., 2018). Nous avons donc choisi d'inclure tous les participant·e·s vivant·e·s, afin de préserver la structure de la population, et avons imputé les Données manquantes (DM) sur toutes les variables utilisées.

Nous avons également effectué une analyse de sensibilité sur les participant·e·s ayant participé·e·s aux quatre vagues de collecte utilisées, impliquant plus de biais de sélection mais moins de Données manquantes (DM) (N=7 021). Une partie des résultats de cette analyse de sensibilité sont donnés en annexe B.1.

FIGURE 8 – Diagramme de flux, NCDS-58



Enquête Constances

Nous avons aussi utilisé les données de la cohorte CONSTANCES, une cohorte française voulue comme étant représentative de la population générale française de 18 à 69 ans. Les participant·e·s de la cohorte Constances ont été invité·e·s à une consultation dans un des Centres d'examens de santé de la Sécurité sociale. Les données utilisées ont été recueillies de façon transversale (nous n'utilisons que la vague d'inclusion) et rétrospective. La cohorte Constances a été décrite en détail ailleurs (GOLDBERG et al., 2017; ZINS, GOLDBERG et TEAM, 2015).

Pour être comparable à l'étude réalisée sur la cohorte NCDS-58 en terme d'âge, nous avons inclus tous les sujets ayant entre 40 et 50 ans à l'inclusion. Pour réduire le biais de sélection, nous avons utilisé le score de pondération calculé par les créateurs de la cohorte pour être représentatif de la population éligible (SANTIN et al., 2016). Cette pondération n'étant pas disponible pour tou·te·s les participant·e·s, nous n'avons inclus que les sujets du groupe d'âge cible pour lesquel·les un score de pondération étaient disponibles (N = 20 384). Pour le reste des Données manquantes, avons réalisé une imputation multiple (voir le détail dans les sections Méthodes).

Nous avons également effectué une analyse de sensibilité sur tous les sujets de la classe d'âge ayant participé à la vague d'inclusion, sans utiliser la pondération (N = 49 296). Une partie des résultats de cette analyse de sensibilité sont donnés en annexe B.1.

5.2 MESURES : EXPOSITIONS PRINCIPALE ET COMPÉTITIVES

Notre exposition principale était le sexe attribué à la naissance. L'environnement social précoce était soit une exposition compétitive au sexe (objectif 1 et 4), soit un modificateur d'effet/ facteurs d'interaction de l'effet du sexe (objectif 2), soit un facteur de confusion de la relation médiateur-outcome (objectif 3).

Cohorte NCDS-58

Dans la cohorte NCDS-58, nous avons utilisé le sexe recueilli à la vague d'inclusion (à la naissance) comme exposition principale.

Nous avons utilisé deux variables pour qualifier l'environnement social au début de la vie : le niveau d'éducation de la mère du membre de la cohorte à la naissance (jusqu'à l'âge légal de 15 ans ou plus de 15 ans, c'est-à-dire le diplôme "O level" de l'époque en Royaume-Uni) et la classe sociale de l'autre parent (ou du partenaire de la mère) à la naissance (classe sociale manuelle ou non manuelle). Nous avons utilisé ces variables pour définir deux groupes : le groupe défavorisé si la mère a eu une éducation courte et l'autre parent une classe sociale manuelle, le groupe non défavorisé dans tous les autres cas.

TABLE 3 – Description de la population à la naissance, cohorte NCDS-58

	Non inclus* N = 1 286		Inclus N = 17 272		Après imputation N = 17 272	
	DM	n (%)	DM	n (%)	%	95%IC
Sexe	3		1			
Masculin		752 (58,6)		8 843 (51,2)	51,2	[50,5 à 52,0]
Féminin		531 (41,4)		8 428 (48,8)	48,8	[48,0 à 49,5]
Éducation de la mère	33		1 172			
Courte		1 006 (80,3)		12 010 (74,6)	74,5	[73,8 à 75,2]
Longue		247 (19,7)		4 090 (25,4)	25,5	[24,8 à 26,2]
Classe sociale de l'autre parent	112		1 983			
Manuelle		915 (77,9)		11 077 (72,5)	72,5	[71,8 à 73,3]
Non manuelle		259 (22,1)		4 212 (27,5)	27,5	[26,7 à 28,2]

95%IC = Intervalle de Confiance (IC) à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
**Décédé·e·s avant la vague biomédicale à 44-45 ans.*

Parmi les 17 272 participant·e·s vivant·e·s lors des vagues biomédicales, 51% sont nés de sexe masculin (voir table 3), 75% avaient une mère peu instruite à leur naissance, et pour 73% l'autre parent était de classe sociale manuelle. Les 1 286 participant·e·s décédé·e·s avant l'enquête biomédicale à 44 ans étaient plus souvent des hommes (59%) et plus souvent socialement défavorisé·e·s (80% avaient une mère peu instruite à la naissance et pour 78% l'autre parent était de classe sociale manuelle).

Enquête Constances

Dans la cohorte Constances, nous avons utilisé le sexe déclaré par les participant·e·s lors de leur inclusion dans l'étude (entre 40 et 50 ans) comme proxy du sexe de naissance.

Nous avons utilisé séparément plusieurs variables d'environnement social précoce :

— l'origine géographique déclarée : européenne (France, DOM-TOM, Europe) ou non européenne (Autres) ;
— la classe sociale de l'autre parent à l'adolescence : Catégorie Socio-Professionnelle Favorisée (CSP+) ou Catégorie Socio-Professionnelle Défavorisée (CSP-) ;
— la classe sociale de la mère à l'adolescence : CSP+, CSP- ou "au foyer".

Nous avons également utilisé l'âge à l'inclusion.

TABLE 4 – Description des expositions de la population agée de 40 à 50 ans, cohorte Constances

		Inclus N = 49 296	Après imputation N = 49 296		Après pondération N = 20 384		INSEE
	DM	n (%)	%	95%IC	%	95%IC	%
Âge à l'inclusion* (Années)	0	44,82 (3,0)	44,82	[44,80 à 44,85]	45,10	[45,04 à 45,17]	45,05
Sexe, déclaré	0						
Masculin		22 833 (46,3)	46,3	[45,9 à 46,8]	49,2	[48,1 à 50,3]	49,5
Féminin		26 463 (53,7)	53,7	[53,2 à 54,1]	50,8	[49,7 à 51,9]	50,5
Origine, déclarée	477						
Européenne		46 022 (94,3)	94,1	[93,8 à 94,3]	91,3	[90,6 à 92,0]	
Non-européenne		2 797 (5,7)	5,9	[5,7 à 6,2]	8,7	[8,0 à 9,4]	
CSP de l'autre parent, enfance	3 447						
CSP+		24 818 (54,1)	53,6	[53,2 à 54,1]	49,3	[48,2 à 50,4]	
CSP-		21 031 (45,9)	46,4	[45,9 à 46,8]	50,7	[49,6 à 51,8]	
CSP de la mère, enfance	1 716						
CSP+		13 613 (28,6)	28,5	[28,1 à 28,9]	24,4	[23,6 à 25,3]	
CSP-		19 021 (40,0)	40,0	[39,5 à 40,4]	39,0	[38,0 à 40,1]	
Au foyer		14 946 (31,4)	31,5	[31,1 à 31,9]	36,6	[35,7 à 37,5]	

95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées. Pour les variales quantitatives, nous donnons Moyenne (m) et Déviation standard (sd). INSEE = données recensement 2016, France Métropolitaine, 40-50 ans*

Parmi les 20 384 participant·e·s inclus, 45% se déclarent de sexe masculin (voir table 4), 9% déclarent une origine non Européenne, 75% avaient une mère CSP- ou au foyer pendant l'adolescence, et pour 51% un autre parent de classe CSP-. La pondération semble améliorer la représentativité de la cohorte en terme d'âge et de sexe, lorsqu'on compare aux données de recensement fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Comme nous faisions aussi l'hypothèse a priori que les personnes d'origine non européennes et ayant des parents CSP- sont moins susceptibles de participer à la cohorte, la pondération semble aussi rééquilibrer ce biais de sélection.

5.3 MESURES : MÉDIATEURS

Pour répondre à l'objectif 3 selon la conceptualisation (a) et (b) (voir figure 4), nous avons exploré les mécanismes de genre à travers des médiateurs : soit le genre comme une caractéristique individuelle, mesurée par un score de genre basée sur des variables socio-comportementales ; soit (b) le genre comme un effet du sexe sur les caractéristiques socio-comportementales, où les médiateurs étaient les mêmes variables socio-comportementales, mais gardées séparées.

Choix des variables socio-comportementales

Pour les deux stratégies (a) et (b), nous avons utilisé les mêmes sets de variables socio-comportementales, soit pour calculer les scores (a), ou séparément (b).

Nous considérons que le système ou processus de genre n'impacte pas seulement les aspects de la vie classiquement décrits comme genrés (comme la charge domestique, le type de profession, etc.) mais diffuse dans toutes les dimensions socio-comportementales de la vie. Nous avons donc choisi d'utiliser un ensemble plus large de caractéristiques individuelles socio-comportementales, pour lesquelles nous faisions l'hypothèse *a priori* que la distribution pouvait être différente selon le sexe de naissance (en raison du phénomène de genre), et qui pouvaient aussi avoir *a priori* un impact sur les biomarqueurs et la santé.

Les processus de genre sont multi-niveaux, multi-dimensionnels et très diffus (Johnson, Greaves et Repta, 2009), à tel point que l'on peut dire que chaque aspect de la vie d'un être humain est influencé par les normes de genre de la société dans laquelle il vit. Elles ont un impact sur leur identité ("comment un individu se voit"), leurs rôles (comportements, expériences, attentes), leurs relations ("comment les individus interagissent avec les autres et sont traités par eux") et leur pouvoir relatif dans différentes institutions ("institutions politiques, éducatives, religieuses, médiatiques, médicales, culturelles et sociales") (Johnson, Greaves et Repta, 2009). Il semble impossible d'appréhender tous les aspects de la vie influencés par le phénomène du genre (Colineaux et al., 2022). Nous avons donc cherché à caractériser, le plus largement possible, différentes dimensions de la vie sociale à partir des données disponibles dans les cohortes.

Les caractéristiques individuelles sociales qui ont un impact sur la santé sont également multi-niveaux, multi-dimensionnelles et diffuses. Elles peuvent être classées en deux types : les comportements et les avantages/désavantages sociaux, c'est-à-dire les ressources qui confèrent à l'individu un degré variable de contrôle et de résilience sur son environnement, ses expériences et son parcours de vie. Selon

Bourdieu (Bourdieu, 1979), ces avantages/désavantages peuvent être classés en trois dimensions :

— Le capital culturel fait référence aux connaissances, aux compétences et aux attitudes intégrées qui influenceront la façon dont un individu voit le monde, pense, se comporte, vit et agit (Bourdieu, 1979)
— Le capital économique désigne les ressources matérielles et financières des individus et les moyens de les produire.
— Le capital social désigne le réseau social d'un individu, sa taille, sa valeur et le degré d'utilité de ces relations.

Comme médiateurs, nous avons donc utilisé plusieurs variables pour caractériser les trois types de capitaux et les comportements, et pour lesquelles nous faisions l'hypothèse a priori que les distributions peuvent varier selon le sexe, en raison du phénomène de genre.

Cohorte NCDS-58

Dans la cohorte NCDS-58, ces médiateurs étaient :

— *Capital culturel* (connaissances, compétences, attitudes) : `Niveau d'éducation [⩽ niveau O; > niveau O]` à 23 ans (le niveau O correspondant à une éducation jusqu'à l'âge de 15 ans), `Littératie [difficultés déclarées; pas de difficultés]` à 23 ans, `Numératie [difficultés déclarées; pas de difficultés]` à 23 ans, `Lecture fréquente de livres [⩾ 1×/mois; < 1×/mois]` à 23 ans, `Permis de conduire [oui; non]` à 33 ans. Le permis de conduire n'est pas un critère classique du capital culturel, mais nous avons considéré qu'il correspondait à la définition d'une compétence donnant un contrôle accru sur l'environnement, une capacité d'action accrue dans la vie sociale.
— *Capital économique* (ressources matérielles, financières et de production) : `Épargne personnelle [< médiane ; ⩾ médiane de la cohorte]` à 23 ans, `Travail rémunéré [oui; non]` à 33 ans et `Classe sociale [manuel; non manuel]` à 33 ans.
— *Capital social* (taille, valeur et utilité du réseau social) : `Fréquence des visites d'ami·e·s [⩾ 1× /semaine; < 1× /semaine]` à 23 ans comme marqueur du soutien social, `Être religieux·se [oui; non]` à 23 ans comme marqueur de l'appartenance à une communauté. Nous avons aussi utilisé trois variables `avoir au moins un enfant [oui; non]` à 23 ans, `être marié·e [oui; non]` à 23 ans, et `faire la lessive [oui; non]` à 33 ans comme marqueurs d'un soutien affectif et familial, mais aussi de la charge domestique, contrepartie de cette ressource.
— *Comportements* : nous avons choisi des variables comportementales qui peuvent être considérées comme protectrices ou à risque pour la santé : `Tabagisme [⩾ 1 cigarette/jour; < 1`

`cigarette/jour]` à 23 et 33 ans, `Consommation quotidienne d'alcool [oui; non]` à 23 et 33 ans, `Consommation de frites fréquente` à 33 ans ($\geqslant$ 1×/semaine ; $<$ 1×/semaine), `Sport [`$\geqslant$ `1×/mois; <` 1×`/mois]` à 23 et 33 ans. La prise de risque étant "*une valeur et une réalité associée à la masculinité*" et qui pénalise les hommes en les "*faisant périr*" (Fassin, 2016), nous avons également utilisé un proxy du comportement de prise de risque avec la variable `Avoir fréquenté l'hôpital ou le service des urgences pour tout type d'accident ou d'agression entre 23 et 33 ans [oui; non]`.

Table 5 – Description des caractéristiques sociocomportementales à 23 ans et 33 ans, cohorte NCDS-58

	Non inclus N = 1 286		Inclus N = 17 272		Après imputation N = 17 272	
	DM	n (%)	DM	n (%)	%	95%IC
Capital culturel						
Éducation < niveau O, 23 ans	1 063	102 (45,7)	4,975	4,778 (38,9)	39,4	[38,4 à 40,3]
Problème de numératie, 23 ans	1 064	18 (8,1)	5 005	638 (5,2)	5,4	[5,0 à 5,8]
Problème de littératie, 23 ans	1 063	23 (10,3)	4 999	1 176 (9,6)	9,9	[9,3 à 10,5]
Ne lit pas souvent, 23 ans	1 063	84 (37,7)	4 981	4 782 (38,9)	39,2	[38,3 à 40,2]
Pas de permis de conduire, 33 ans	1 150	32 (23,5)	6 131	1428 (12,8)	13,3	[12,6 à 14,0]
Capital économique						
Économies personnelles $\leqslant$ médiane, 23 ans	1 061	141 (62,7)	4 961	6 121 (49,7)	49,8	[48,9 à 50,8]
Pas d'emploi rémunéré, 23 ans	1 151	39 (28,9)	6 067	2 297 (20,5)	20,5	[19,6 à 21,4]
Classe sociale manuelle, 33 ans	1 158	63 (49,2)	6 818	4 193 (40,1)	42,4	[41,3 à 43,4]
Capital social						
Ne voit pas souvent d'ami·e·s, 23 ans	1 063	62 (27,8)	4 976	3 877 (31,5)	31,7	[30,8 à 32,6]
Non marié·e, 23 ans	1 061	128 (56,9)	4 965	6 816 (55,4)	55,7	[54,7 à 56,7]
Pas d'enfant, 23 ans	1 061	164 (72,9)	4 963	9 163 (74,4)	74,4	[73,6 à 75,3]
Fait la lessive, 33 ans	1 195	51 (56,0)	8 539	4 930 (56,5)	54,0	[53,0 à 55,0]
Non religieux·se, 23 ans	1 064	90 (40,5)	4 976	5 036 (41,0)	41,3	[40,5 à 42,3]
Comportements						
Ne fait pas souvent du sport, 23 ans	1 063	136 (61,0)	4 977	6 437 (52,4)	52,2	[51,3 à 63,2]
Ne fait pas souvent du sport, 33 ans	1 151	102 (75,6)	6 076	8 730 (78,0)	77,6	[76,6 à 78,4]
Mange souvent des frites, 33 ans	1 149	71 (51,8)	6 042	5 068 (45,1)	46,2	[45,1 à 47,2]
Consommation quotidienne d'alcool, 23 ans	1 064	37 (16,7)	4 970	2 527 (20,5)	20,9	[20,1 à 21,8]
Consommation quotidienne d'alcool, 33 ans	1 150	19 (14,0)	6 041	1 381 (12,3)	12,5	[11,8 à 13,1]
Tabagisme actif, 23 ans	1 063	114 (51,1)	4 967	4 746 (38,6)	39,1	[38,3 à 40,1]
Tabagisme actif, 33 ans	1 149	56 (40,9)	6 055	3 532 (31,5)	32,4	[31,5 à 33,4]
Accident entre 23 et 33 ans	1 149	49 (35,8)	6 068	4 617 (41,2)	41,9	[40,9 à 42,9]

Toutes les variables catégorielles étaient binaires et nous avons décrit, pour ces variables, les modalités que nous considérions a priori comme les plus défavorables. DM = Données manquantes de la variable dont on décrit la modalité. 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Enquête Constances

Dans la cohorte Constances, ces médiateurs étaient :

- *Capital culturel* : `Niveau d'éducation [supérieur; non supérieur]` et `Lieu de résidence [rural; urbain]` comme marqueur du type d'accès à la culture.
- *Capital économique* : `Être propriétaire de sa résidence [oui; non]`, `Avoir déclaré des difficultés financières [oui; non]` (difficultés à acheter de la nourriture), `Vivre dans une commune plus ou moins défavorisée [FDEP]`, l'Indice de Défavorisation Sociale (FDEP) étant un indice de défavorisation écologique, calculé à partir des données de recensement.
- *Capital social* : `Possibilité d'être hébergé·e en cas de problème [oui; non]`, `Avoir eu au moins un contact avec des proches dans les 6 mois [oui; non]`, `Avoir au moins un enfant [oui; non]`, `Statut marital [marié·e; pacsé·e, célibataire, séparé·e; veuf·ve]`.
- *Comportements* : `Tabagisme [présent ou passé; jamais]`, `Consommation d'alcool [dose quotidienne moyenne]`, `Consommation de cannabis [oui; non]`, `Alimentation déclarée équilibrée [oui; non]`, `Sédentarité [oui; non]`.

TABLE 6 – Description des caractéristiques sociocomportementales, 40 à 50 ans, Constances

		Inclus N = 49 296	Après imputation N = 49 296		Après pondération N = 20 384		INSEE
	DM	n (%)	%	95%IC	%	95%IC	%
Capital culturel							
Pas d'enseignement supérieur	682	16 714 (34,4)	34,5	[34,0 à 34,9]	47,7	[46,7 à 48,8]	62,3
Zone rurale de résidence	1	10 062 (20,4)	20,4	[20,1 à 20,8]	15,8	[15,2 à 16,6]	
Capital économique							
Zone de résidence (FDEP)*	1	-0.65 (1,6)	-0,65	[-0.67 à -0.64]	-0,61	[-0,64 à -0,57]	
Non propriétaire de la résidence	530	12 248 (25,1)	25,2	[24,8 à 25,6]	34,2	[33,3 à 35,3]	
Difficultés financières	546	7 202 (14,8)	14,8	[14,5 à 15,1]	22,4	[21,3 à 23,4]	
Capital social							
Pas de possibilité d'aide à l'hébergement	573	6 077 (12,5)	12,5	[12,2 à 12,8]	16,4	[15,6 à 17,3]	
Pas de contact avec la famille <6 mois	526	3 882 (8,0)	8,0	[7,7 à 8,2]	10,5	[9,8 à 11,2]	
Pas d'enfant	1 212	13 418 (27,9)	28,0	[27,6 à 28,4]	32,2	[31,2 à 33,3]	
Non marié·e, ni pacsé·e	1 043	16 856 (34,9)	35,0	[34,6 à 35,5]	41,4	[40,3 à 42,4]	42,6
Comportements							
A déjà fumé	545	26 274 (53,9)	54,0	[53,5 à 54,4]	58,4	[57,4 à 59,5]	
Consommation d'alcool (dose/jour)*	5 646	1,00 (1,4)	0,99	[0,97 à 1,00]	1,13	[1,07 à 1,19]	
Consommation de cannabis	2 098	19 670 (41,7)	41,4	[41,0 à 41,8]	40,9	[39,8 à 41,9]	
Alimentation non équilibrée	3 833	16 781 (36,9)	37,0	[36,5 à 37,5]	42,3	[41,3 à 43,4]	
Mode de vie sédentaire	1 249	14 804 (30,8)	30,9	[30,5 à 31,3]	35,4	[34,2 à 36,4]	

Nous avons décrit, pour les variables catégorielles, les modalités que nous considérions a priori comme les plus défavorables.
Pour les variables quantitatives, nous donnons la moyenne (écart-type).*
95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
INSEE = données recensement 2016, France Métropolitaine, 40-50 ans

Impact du choix des variables

Le choix des variables pour explorer le phénomène du genre est largement basé sur leur disponibilité dans la base de données et aurait été très différent si d'autres cohortes avait été utilisées. On a fait l'hypothèse que certaines variables pourraient avoir des effets opposés sur les outcomes et donc modifier les résultats selon leur présence ou non dans l'analyse. Pour explorer l'impact de la disponibilité des variables (stabilité ou non des résultats), nous avons constitué trois ensembles différents de variables, pour chaque cohorte, et effectué les analyses, pour les stratégies (a) et (b), avec ces différents ensembles, "comme si", dans chaque cas, nous ne disposions que de ces variables pour caractériser le même phénomène d'intérêt. Les ensembles de variables étaient les suivants :

— *Set complet* : toutes les variables énumérées ci-dessus ont été utilisées.
— *Set comportemental* : seules les variables comportementales ont été utilisées, comme si seules ces variables étaient disponibles.
— *Set réduit* : moins de variables de chaque catégorie ont été utilisées, comme si seules ces variables étaient disponibles.
  - *Dans la cohorte NCDS-58* : niveau d'éducation à 23 ans, classe sociale à 33 ans, fréquence des visites d'amis à 23 ans, statut marital à 23 ans, sport, alimentation, tabagisme et consommation d'alcool à 33 ans.
  - *Dans la cohorte Constances* : niveau d'éducation, score FDEP, statut marital, enfant(s), tabagisme et consommation d'alcool

Calcul des scores de genre

Pour répondre à l'objectif 3 selon la conceptualisation (a) (voir figure 4), nous avons voulu saisir le genre comme une caractéristique individuelle, correspondant au niveau auquel les caractéristiques sociales et les comportements d'un individu répondent aux normes de masculinité ou de féminité. Pour mesurer le genre correspondant à cette définition, nous avons utilisé la méthode du "diagnostic de genre" (Lippa, Martin et Friedman, 2000 ; Pelletier, Ditto et Pilote, 2015 ; Smith et Koehoorn, 2016). Le score de genre produit par cette méthode correspond à une mesure du niveau auquel un individu se conforme à un ensemble d'éléments constitutifs de la féminité ou de la masculinité dans une population, un lieu et un temps donnés, c'est-à-dire à la probabilité d'être "prédit homme ou femme" à partir de dimensions sociales (Colineaux et al., 2022).

Pour construire ce score, nous avons modélisé, dans chaque cohorte, le sexe de naissance par des caractéristiques socio-comportementales, pour chaque ensemble défini ci-dessus, en utilisant une régression

logistique. Le score de genre correspondait à la probabilité prédite par le modèle du sexe de naissance, un continuum de 0 "prédit féminin par leurs caractéristiques socio-comportementales", proxy de "genré de manière féminine", à 1 "prédit masculin par leurs caractéristiques socio-comportementales", proxy de "genré de manière masculine".

Table 7 – Description des scores de genre, cohorte NCDS-58

	Non inclus N = 1 286		Inclus N = 17 272		Après imputation N = 17 272	
	DM	m(sd)	DM	m(sd)	m	95%IC
Set complet	1 215	0,41 (0,43)	10 442	0,48 (0,43)	0,51	[0,51 à 0,52]
Set comportemental	1 175	0,45 (0,22)	7 740	0,48 (0,24)	0,51	[0,51 à 0,52]
Set réduit	1 180	0,51 (0,24)	8 355	0,49 (0,19)	0,51	[0,51 à 0,52]

Nous donnons le nombre de DM et la m (sd).
95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Table 8 – Description des scores de genre, cohorte Constances

	Inclus N = 49 296		Après imputation N = 49 296		Après pondération N = 20 384	
	DM	m(sd)	m	95%IC	m	95%IC %
Set complet	12 251	0,48 (0,17)	0,46	[0,46 à 0,47]	0,48	[0,47 à 0,49]
Set comportemental	10 892	0,48 (0,15)	0,46	[0,46 à 0,47]	0,47	[0,47 à 0,48]
Set réduit	7 012	0,47 (0,15)	0,46	[0,46 à 0,47]	0,48	[0,48 à 0,49]

Nous donnons le nombre de DM et la Moyenne (m) (Déviation standard (sd)).
95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

5.4 MESURES : CRITÈRES DE JUGEMENT

Biomarqueurs dans la cohorte NCDS-58

Dans la base de données NCDS-58, lorsque les individus avaient environ 45 ans, les données biomédicales ont été recueillies par le biais d'une enquête biomédicale et d'une évaluation clinique à domicile (échantillons de sang, de salive et mesures anthropométriques). Nous avons exploré plusieurs de ces biomarqueurs, représentant des systèmes inclus dans la mesure de la charge allostatique, mais aussi d'autres biomarqueurs et des mesures anthropométriques.

Comme mesure anthropométrique, nous avions :

— L'Indice de Masse Corporelle (IMC), est calculé selon la formule suivante : $\texttt{Poids}/\texttt{Taille}^2$. La taille (en mètre) et le poids (en kilogrammes) ayant été recueillis par un·e infirmier·ère au cours d'un examen clinique à domicile.

— Le Ratio Taille/Hanche (RTH), est calculé selon la formule suivante : $\texttt{Tour de taille}/\texttt{Tour de hanche}$. Le tour de taille (en centimètres) et de hanche (en centimètres) ayant été recueillis par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.

Pour le système cardio-vasculaire, nous avions :

— La Pression Artérielle Systolique (PAS), correspondant à la moyenne de trois mesures effectuées par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.

— La Pression Artérielle Diastolique (PAD), correspondant à la moyenne de trois mesures effectuées par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.

— La Fréquence cardiaque (FC), correspondant à la moyenne de trois mesures effectuées par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.

Pour le système métabolique, nous avions :

— Le taux de Cholestérol Total (CT) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile, les participant·e·s n'étant pas à jeun.

— Le taux de Triglycérides (TG) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile, les participant·e·s n'étant pas à jeun.

— Le taux de Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile, les participant·e·s n'étant pas à jeun.

— Le taux de Cholestérol Low-Density Lipoprotein (c-LDL) était dérivé de la formule suivante : $\text{CT}–(\text{c} - \text{HDL} + (\text{TG}/2.2))$.

— L'Hémoglobine Glyquée (HbA1c) était mesurée sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile, les participant·e·s n'étant pas à jeun.

Pour le système inflammatoire, nous avions :

— Le taux de C-Reactive Protein (CRP) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.
— Le taux de Fibrinogène (Fib) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.
— Le taux d'Immunoglobuline E (IgE) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e infirmier·ère au cours de l'examen clinique à domicile.

Pour le système neuroendocrine, nous avions :

— Le taux de Cortisol t1, mesuré sur un échantillon de salive prélevé par les participant·e·s 45 minutes après le réveil. Les taux de cortisol varient au cours de la journée : ils sont élevés 30 à 45 minutes après le réveil, puis diminuent au cours de la journée, pour atteindre un point bas vers minuit (Adam et Kumari, 2009). Un taux élevé de cortisol à un temps donné peut être le témoin d'une hyperactivité de l'axe HPA.
— La variation du cortisol salivaire entre le t1 et t2, t2 étant mesuré sur un échantillon de salive prélevé par les participant·e·s 3h après le réveil. Ce paramètre donne une information sur le rythme diurne du cortisol. Une variation faible peut être le témoin d'une hyporéactivité de l'axe HPA

Nous avons aussi décrit un biomarqueur respiratoire :

— Le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) est une mesure du débit maximum du souffle lors d'une expiration forcée. Il correspondait à la plus élevée de trois mesures réalisées par un·e infirmier·ère lors de l'examen clinique à domicile.

Tous ces biomarqueurs sont décrits dans le table 9. Lorsque la distribution était trop asymétrique, les variables ont été transformées en logarithme (TG, CRP et IgE).

TABLE 9 – Description des biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58

	Non inclus N = 1 286		Inclus N = 17 272		Après imputation N = 17 272	
	DM	m(sd)	DM	m(sd)	m	95%IC
Mesures anthropométriques						
IMC (kg.m^2)	1 286	–	9 353	27,51 (5,1)	27,44	[27,31 à 27,56]
Ratio Taille/Hanche (RTH) (.)	1 286	–	8 041	0,87 (0,1)	0,87	[0,87 à 0,88]
Biomarqueurs cardiovasculaires						
PAS (mmHg)	1 286	–	8 042	126,55 (16,5)	126,64	[126,25 à 127,02]
PAD (mmHg)	1 286	–	8 044	78,82 (10,8)	78,86	[78,59 à 79,12]
Fréquence cardiaque (FC) (bpm)	1 286	–	8 043	71,67 (10,6)	71,76	[71,49 à 72,02]
Biomarqueurs métaboliques						
Cholestérol Total (CT) (mmol/L))	1 286	–	9 479	5,89 (1,1)	5,88	[5,85 à 5,91]
c-LDL (mmol/L)	1 286	–	9 909	3,42 (0,9)	3,39	[3,37 à 3,42]
c-HDL (mmol/L)	1 286	–	9 494	1,56 (0,4)	1,55	[1,54 à 1,56]
Log (Triglycérides (TG) (mmol/L))	1 286	–	9 504	0,52 (0,6)	0,57	[0,55 à 0,59]
HbA1c (%)	1 286	–	9 378	5,26 (0,7)	5,26	[5,25 à 5,28]
Biomarqueurs inflammatoires						
Log (CRP (mg/L))	1 286	–	9 604	0,03 (1,2)	0,05	[0,02 à 0,09]
Fibrinogène (Fib) (g/L)	1 286	–	9 613	2,96 (0,6)	2,98	[2,96 à 2,99]
Log (IgE (KU/L))	1 286	–	9 598	3,43 (1,5)	3,44	[3,40 à 3,49]
Biomarqueurs neuroendocrines						
Cortisol salivaire t1 (nmol/L)	1 286	–	10 882	21,26 (11,1)	21,35	[20,97 à 21,73]
Variation du cortisol t1-t2 (nmol/L)	1 286	–	11 025	12,96 (11,7)	12,77	[12,37 à 13,20]
Autres biomarqueurs						
Débit Expiratoire de Pointe (DEP) (L/min)	1 286	–	8 246	483,9 (140,8)	482,1	[479,2 à 484,9]

Nous donnons le nombre de DM et Moyenne (m)(Déviation standard (sd)).

95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Biomarqueurs dans l'enquête Constances

Dans la cohorte Constances, des données biomédicales ont aussi été recueillies lors d'une consultation dans un centre d'examen de santé de l'assurance maladie (échantillons de sang, d'urines et mesures anthropométriques). Nous avons exploré plusieurs biomarqueurs représentant des systèmes inclus dans la mesure de la charge allostatique, mais aussi d'autres biomarqueurs et des mesures anthropométriques.

Comme mesure anthropométrique, nous avions :

— L'Indice de Masse Corporelle (IMC), est calculé selon la formule suivante : $\texttt{Poids}/\texttt{Taille}^2$. La taille (en mètre) et le poids en sous-vêtements (en kilogrammes) ayant été recueillis par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

— Le Ratio Taille/Hanche (RTH), est calculé selon la formule suivante : $\texttt{Tour de taille}/\texttt{Tour de hanche}$. Le tour de taille (en centimètres) et de hanche (en centimètres) ayant été recueillis par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

Pour le système cardio-vasculaire, nous avions :

— La Pression Artérielle Systolique (PAS), correspondant à la première mesure effectuée sur le bras droit en position couchée après 5 minutes de repos effectuées par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

— La Pression Artérielle Diastolique (PAD), correspondant à la première mesure effectuée sur le bras droit en position couchée après 5 minutes de repos effectuées par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

Pour le système métabolique, nous avions :

— Le taux de Cholestérol Total (CT) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé, les participant·e·s étant en principe à jeun depuis >12 heures.

— Le taux de Triglycérides (TG) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé, les participant·e·s étant en principe à jeun depuis >12 heures.

— Le taux de Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL) était mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé, les participant·e·s étant en principe à jeun depuis >12 heures.

— La Glycémie A Jeun (GAJ) était mesurée sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un

examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé, les participant·e·s étant en principe à jeun depuis >12 heures.

Pour le système inflammatoire, nous avions :

— Le taux de Leucocytes (GB), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.
— Le taux de PolyNucléaires Neutrophiles (PNN), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé. Le taux de PNN étant donné en pourcentage, nous avons multiplié cette valeur par le taux de GB pour obtenir le taux de PNN en valeur absolue (giga par litre).
— Le taux de Lymphocytes (Ly), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé. Le taux de lymphocytes étant donné en pourcentage, nous avons multiplié cette valeur par le taux de GB pour obtenir le taux de lymphocytes en valeur absolue (giga par litre).
— Le taux de Plaquettes (Pq), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

Nous avons aussi décrit d'autres biomarqueurs qui sont parfois utilisés dans les scores biologiques même s'ils ne font pas strictement partie des systèmes directement en jeu dans la Charge allostatique (AL) :

— L'Hémoglobine (Hb), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.
— Le taux de Créatinine (Créat) sérique, mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.
— Le taux d'Alanine-Aminotransférase (ALAT), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.
— Le taux d'Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), mesuré sur un échantillon de sang prélevé par un·e professionnel·le de santé au cours d'un examen clinique réalisé dans un centre d'examen de santé.

Tous ces biomarqueurs sont décrits dans le table 10. Lorsque la distribution était trop asymétrique, les variables ont été transformées en logarithme (TG, GB,PNN, Ly, Créat, ALAT et GGT).

TABLE 10 – Description des biomarqueurs, 40 à 50 ans, Constances

		Inclus N = 49 296		Après imputation N = 49 296		Après pondération N = 20 384
	DM	m(sd)	m	95%IC	m	95%IC
Mesures anthropométriques						
IMC ($kg.m^2$)	1 116	24,99 (4,5)	24,99	[24,95 à 25,03]	25,48	[25,37 à 25,59]
Ratio Taille/Hanche (RTH) (.)	658	0,85 (0,1)	0,85	[0,85 à 0,85]	0,86	[0,85 à 0,86]
Biomarqueurs cardiovasculaire						
PAS (mmHg)	1 823	125,76 (14,9)	125,75	[125,60 à 125,88]	127,53	[127,20 à 127,90]
PAD (mmHg)	1 823	76,66 (9,9)	76,66	[76,58 à 76,75]	77,96	[77,73 à 78,20]
Biomarqueurs métabolique						
Cholestérol Total (CT) (mmol/L)	1 904	5,36 (1,0)	5,36	[5,35 à 5,37]	5,43	[5,41 à 5,45]
c-HDL (mmol/L)	2 808	1,48 (0,4)	1,48	[1,48 à 1,48]	1,49	[1,48 à 1,49]
Log (TG (mmol/L))	2 003	-0,03 (0,5)	-0,03	[-0,03 à -0,02]	0,02	[0,01 à 0,03]
Glycémie A Jeun (GAJ) (mmol/L)	1 947	5,23 (0,6)	5,23	[5,22 à 5,24]	5,34	[5,33 à 5,36]
Biomarqueurs inflammatoires						
Log(Leucocytes (GB) (10^9/L))	1 821	1,79 (0,3)	1,79	[1,79 à 1,79]	1,82	[1,81 à 1,83]
Log(PNN (10^9/L))	2 118	1,22 (0,4)	1,22	[1,22 à 1,23]	1,26	[1,25 à 1,27]
Log(Lymphocytes (Ly) (10^9/L))	1 826	0,59 (0,3)	0,59	[0,59 à 0,59]	0,61	[0,60 à 0,61]
Plaquettes (Pq) (10^9/L)	1 902	248,09 (55,3)	248,16	[247,6 à 248,7]	247,81	[246,6 à 249,0]
Autres biomarqueurs						
Hémoglobine (Hb) (g/L)	2 626	142,41 (12,9)	142,42	[142,3 à 142,5]	142,54	[142,2 à 142,8]
Log (Créat (µmol/L))	1 869	4,28 (0,2)	4,28	[4,28 à 4,28]	4,28	[4,28 à 4,29]
Log (ALAT (UI/L))	1 897	3,14 (0,5)	3,14	[3,13 à 3,14]	3,15	[3,14 à 3,16]
Log (GGT (UI/L))	1 926	3,12 (0,6)	3,12	[3,11 à 3,12]	3,18	[3,16 à 3,19]

Nous donnons le nombre de DM et la Moyenne (m) (Déviation standard (sd)).

95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Scores biologiques

Pour mesurer la charge allostatique, les biomarqueurs ont été choisis pour représenter les systèmes cardio-vasculaires, métaboliques, inflammatoires et neuro-endocrines de façon la plus équilibrée possible, selon la disponibilité des biomarqueurs. Nous avons aussi choisi les biomarqueurs de façon à ce que les scores soient d'une certaines façon comparables entre les deux bases. Il s'agissait de :

— *Pour le système cardio-vasculaire*, les PAS et PAD dans les deux cohortes.
— *Pour le système métabolique*, les Cholestérol Total (CT), Triglycérides (TG) et Glycémie A Jeun (GAJ) (Constances) ou HbA1c (NCDS-58).
— *Pour le système inflammatoire*, le taux de PNN et de Lymphocytes (Ly) dans Constances et la CRP dans NCDS-58.
— *Pour le système neuro-endocrine*, le taux de cortisol t1 dans NCDS-58. Aucun biomarqueur neuroendocrine n'était disponible dans Constances.

Nous avons ensuite calculé la charge allostatique selon plusieurs méthodes.

— *Count-based AL score* : Pour chaque personne, nous avons fait la somme du nombre de paramètres à risque. Un paramètre était considéré à risque lorsque sa valeur était supérieure à la valeur du 3ème quartile dans la population totale. La somme a été divisée par 7 (le nombre de paramètres) pour obtenir un score allant de 0 (charge allostatique nulle) à 1 (charge allostatique la plus élevée).
— *Sex & Count-based AL score* : Pour chaque personne, nous avons fait la somme du nombre de paramètres à risque. Mais dans ce cas, un paramètre était considéré à risque lorsque sa valeur était supérieure à la valeur du 3ème quartile dans la population du même sexe de naissance que la personne. La somme a été divisée par 7 (le nombre de paramètres) pour obtenir un score allant de 0 (charge allostatique nulle) à 1 (charge allostatique la plus élevée).
— *Sum-based AL score* : Pour chaque personne, nous avons fait la somme du z-score de chaque paramètre. Un z-score correspondait à la valeur individuelle du paramètre moins la moyenne du paramètre dans la population totale et divisé par l'écart-type du paramètre dans la population totale. Pour rendre la mesure comparable aux autres mesures de la charge allostatique, nous avons divisé le score par 7 (le nombre de paramètres), multiplié par 0,5 (pour obtenir un écart-type similaire) et additionné 0,25 (pour centrer la distribution sur 0,25).
— *Score Métabolique (SM)* : Dans la cohorte Constances, les paramètres disponibles nous permettait de calculer un score bio-

logique évaluant le syndrome métabolique. Nous avons donc aussi calculé ce score dans cette cohorte. Pour chaque personne, nous avons fait la somme du nombre de paramètre positif correspondant à : un tour de taille $\geqslant$ 94 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes, un taux de TG $\geqslant$ 1,7 mmol/L, un taux de c-HDL $<$ 1 mmol/L chez les hommes et 1,3 mmol/L chez les femmes, une PAD $\geqslant$ 85 mmHg ou une PAS $\geqslant$ 130 mmHg, et une GAJ $>$ 5,6 mmol/L. Cette somme a été divisé par 5 (le nombre de paramètres) pour obtenir un score allant de 0 (SM nul) à 1 (SM le plus élevé).

TABLE 11 – Description des scores biologiques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58

	Non inclus N = 1 286		Inclus N = 17 272		Après imputation N = 17 272	
	DM	n (%)	DM	m(sd)	m	95%IC
Sum-based AL score	1 286	–	11 983	0,235 (0,27)	0,250	[0,250 à 0,250]
Count-based AL score	1 286	–	11 983	0,231 (0,20)	0,241	[0,237 à 0,244]
Sex & count-based AL score	1 286	–	11 983	0,228 (0,20)	0,239	[0,234 à 0,242]

Nous donnons le nombre de DM et la Moyenne (m) (Déviation standard (sd)) .95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

TABLE 12 – Description des scores biologiques, 40 à 50 ans, Constances

	Inclus N = 49 296		Après imputation N = 49 296		Après pondération N = 20 384	
	DM	m(sd)	m	95%IC	m	95%IC %
Sum-based AL score	3 626	0,250 (0,28)	0,250	[0,250 à 0,250]	0,305	[0,299 à 0,311]
Count-based AL score	3 626	0,244 (0,22)	0,244	[0,243 à 0,245]	0,284	[0,279 à 0,289]
Sex & count-based AL score	3 626	0,246 (0,22)	0,246	[0,243 à 0,248]	0,284	[0,279 à 0,289]
Score Métabolique (SM)	4 252	0,251 (0,24)	0,252	[0,250 à 0,254]	0,282	[0,277 à 0,287]

Nous donnons le nombre de DM et Moyenne (m) (Déviation standard (sd)) . 95%IC = Intervalle de confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Remarque pour la cohorte Constances : les calculs des z-scores et des scores ont été réalisés sur la base entière imputée mais non pondérée. La cohorte pondérée étant plus défavorisée et ayant des taux de biomarqueurs plus défavorables, il est logique que les scores soient en moyenne plus élevés après la pondération.

6

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Toutes les analyses ont été réalisées avec la version 4.1.3 de R, avec les paquets Tidyverse. Les analyses sont décrites en détails dans les sections Méthodes de la partie Applications.

Pour traiter les données manquantes, dans chaque cohorte, nous avons effectué une imputation stochastique unique à l'aide du package MICE de R (Van Buuren, 2018) sur 1 000 bases de données bootstrappées, également utilisées pour calculer les intervalles de confiance à 95% (Daniel, De Stavola et Cousens, 2011 ; Zhang et al., 2015). Le principe est que nous avons effectué un tirage aléatoire avec remise de 1 000 bases de la même taille que la base de données originale. Dans chaque base, une imputation stochastique unique a été réalisée.

6.1 ANALYSES DESCRIPTIVES

Nous avons d'abord décrit, dans chaque bases, les expositions, les médiateurs et les outcomes, globalement et par sexe. Nous avons décrit ces variables dans les bases de données bootstrapées imputées, avec le pourcentage (variables qualitatives) ou la moyenne (variables quantitatives) et les Intervalle de Confiance (IC) à 95% de ces paramètres. L'estimation ponctuelle d'un paramètre (moyenne ou pourcentage) est donnée par la moyenne de l'estimation du paramètre dans l'ensemble des bases de données bootstrappées. La borne inférieure de l'IC à 95% est données par le 2,5ème percentile de l'estimation et la borne supérieure par le 97,5ème percentile.

6.2 ANALYSES CAUSALES

Pour répondre au différents objectifs de la thèse, la valeur moyenne de chaque outcome Y (biomarqueurs ou scores) a été estimée pour plusieurs scénarios contrefactuels, c'est-à-dire dans différentes populations qui différaient par la valeur de l'exposition et/ou des médiateurs. Comme décrit plus haut, la notation $\mathbb{E}(Y_{X=x})$ représente le résultat potentiel attendu (moyenne de Y) dans le scénario contrefactuel dans lequel l'exposition $X = x$. Sous l'hypothèse d'échangeabilité conditionnelle (pas de confusion résiduelle), de non positivité et de cohérence/ consistence (l'effet de X est le même qu'il soit observé ou donné par l'intervention), $\mathbb{E}(Y_{X=x})$ a été estimé en utilisant la méthode de *g-computation*, aussi connue sous le terme de standardisation par régression (Hernán et Robins, 2020).

Des régressions linéaires ont été utilisées pour estimer les *potential outcomes* pour chaque scénario, désignées par $\overline{Q}(X, L) = \mathbb{E}(Y|X, L)$, avec L les facteurs de confusion. A partir des fonctions $\overline{Q}(X, L)$ estimées, nous avons prédit la valeur de l'outcome Y pour chaque individu i pour chaque scénario. Les paramètres causaux cibles (*estimand*), décrits dans chaque partie "Méthodes", ont été définis dans une échelle additive comme une différence entre la moyenne des *potential outcomes* dans deux (ou plusieurs) scénarios.

Troisième partie

APPLICATIONS

Dans cette partie, nous présentons les méthodes spécifiques et les résultats pour chaque objectif : (1) Y a-t-il des différences biologiques entre les hommes et les femmes, et de quel ordre ? (2) Ces différences varient-elle lorsque l'environnement précoce varie ? (3) Ces différences s'expliquent-elles, au moins en partie, par des mécanismes de genre ? (4) Ces différences varient-elles lorsque les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie varient ?

7

LES DIFFÉRENCES DE SEXE

7.1 MÉTHODES

Caractéristiques sociales par sexe

Nous avons commencés par décrire tous les potentiels médiateurs en fonction de chaque catégorie définie par le sexe à la naissance. Pour les variables catégorielles, nous donnons le pourcentage et l'Intervalle de Confiance (IC) bootstrap (voir chapitre 6) du pourcentage à 95%. Pour les variables quantitatives, nous donnons la moyenne et l'IC bootstrap de la moyenne à 95%.

Effets totaux du sexe

Objectif 1 : Y a-t-il des différences de sexe ?

Pour répondre à l'objectif 1, nous avons mesuré la taille des différences entre les sexes sur les biomarqueurs et les scores. Les estimands étaient l'Effet Total (ET) du sexe de naissance S sur chaque biomarqueur ou score Y, défini comme la différence entre le résultat moyen si toute la population était née de sexe masculin et le résultat moyen si toute la population était née de sexe féminin. Il est noté :

$$ET = \mathbb{E}[Y_{S=homme} - Y_{S=femme}]$$

Dans les fonctions $\overline{Q}(S, E) = f(Y|S, E)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, E contenait la variable d'environnement social précoce pour les données NCDS-58 et l'âge, la classe sociale des parents et l'origine géographique pour les données CONSTANCES. La fonction était une régression linéaire, incluant un terme d'interaction entre S et E.

Les résultats ont d'abord été utilisés dans leur échelle originale, l'ET est donc exprimé dans ces unités de mesure, par exemple en mmHg pour la PAS. Ils sont ensuite transformés et utilisés sous forme de z-scores, défini par : $z = \frac{y - \mu}{\sigma}$ (où μ est la moyenne de la variable y, et σ son écart-type). L'ET est donc exprimé en Déviation standard (sd), par exemple, un ET de 1 correspond à une différence moyenne de 1sd entre les hommes et les femmes.

7.2 CARACTÉRISTIQUES SOCIALES PAR SEXE

Cohorte NCDS-58

La plupart des variables analysées concernant les ressources sociales, les expériences et les comportements à 23 et 33 ans sont distribuées différemment selon le sexe de naissance (voir tableau 13).

TABLE 13 – Distribution des caractéristiques sociales à 23 et 33 ans, cohorte NCDS-58 (N= 17 271)

	Nés-Hommes		Nés-Femmes		H – F
	%	95%IC	%	95%IC	%
Capital culturel					
Education < niveau O, 23 ans	42,6	[41,7 à 43,9]	35,9	[34,7 à 37,2]	+6,7
Pas de problème de numératie, 23 ans	94,7	[94,0 à 95,4]	94,5	[93,9 à 95,1]	+0,2
Problème de littératie, 23 ans	12,6	[11,6 à 13,5]	7,0	[6,3 à 7,7]	+5,6
Ne lit pas souvent, 23 ans	45,6	[44,1 à 47,0]	32,6	[31,4 à 33,9]	+13,0
Permis de conduire, 33 ans	92,4	[91,5 à 93,2]	80,8	[79,6 à 82,0]	+11,6
Capital économique					
Économies personnelles > médiane, 23 ans	54,4	[53,0 à 55,8]	45,7	[44,3 à 47,4]	+8,7
Emploi rémunéré, 23 ans	90,0	[89,1 à 90,9]	68,5	[67,2 à 70,0]	+21,5
Classe sociale manuelle, 33 ans	50,9	[49,4 à 52,4]	33,4	[31,9 à 34,8]	+17,5
Capital social					
Ne voit pas souvent d'ami·e·s, 23 ans	35,5	[34,1 à 36,9]	27,6	[26,4 à 28,9]	+7,9
Non marié·e, 23 ans	65,2	[63,9 à 66,5]	45,7	[44,4 à 47,1]	+19,5
Pas d'enfant, 23 ans	82,0	[80,9 à 83,1]	66,5	[65,3 à 67,8]	+15,5
Ne fait pas la lessive, 33 ans	85,9	[84,5 à 87,2]	4,2	[3,5 à 4,9]	+81,7
Non religieux·se, 23 ans	49,7	[48,3 à 51,2]	32,6	[31,3 à 33,9]	+17,1
Comportements					
Tabagisme actif, 23 ans	39,9	[38,6 à 41,2]	38,3	[36,9 à 39,6]	+1,6
Tabagisme actif, 33 ans	32,7	[31,4 à 34,0]	32,2	[30,7 à 33,6]	+0,5
Consommation quotidienne d'alcool, 23 ans	31,5	[30,2 à 32,8]	9,8	[9,0 à 10,6]	+21,7
Consommation quotidienne d'alcool, 33 ans	17,7	[16,5 à 18,7]	7,1	[6,4 à 7,8]	+10,6
Mange souvent des fritures, 33 ans	56,7	[55,1 à 58,2]	35,1	[33,7 à 36,6]	+21,6
Fait souvent du sport, 23 ans	59,3	[57,9 à 60,8]	35,7	[34,4 à 37,0]	+23,6
Ne fait pas souvent du sport, 33 ans	77,8	[76,5 à 79,0]	77,3	[76,1 à 78,6]	+0,5
Accident entre 23 et 33 ans	58,1	[56,7 à 59,6]	24,8	[23,5 à 26,1]	+33,3

Toutes les variables catégorielles étaient binaires et nous avons décrit, pour ces variables, les modalités des variables qui étaient les plus fréquentes chez les nés-hommes.
H- F = Différences hommes-femmes sur les probabilités ou moyennes observées
95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Dans cette population spécifique, les individus nés de sexe masculin et féminin ne disposent pas en moyenne du même type de capital culturel : les femmes ont plus souvent un niveau d'études supérieur au baccalauréat, déclarent moins de difficultés de littératie et lisent plus fréquemment que les hommes, tandis que les hommes ont plus souvent le permis de conduire. Ils n'ont pas non plus, en moyenne, le même type de capital économique : les femmes ont plus souvent une classe sociale non-manuelle à 33 ans, alors que les hommes ont

une épargne plus élevée à 23 ans et ont plus souvent un travail rémunéré à 23 ans. Le capital social était plus élevé chez les femmes : elles étaient plus souvent mariées et avaient plus souvent des enfants à 23 ans, voyaient plus souvent leurs amis et faisaient plus souvent partie d'une communauté religieuse. En contrepartie, elles étaient aussi beaucoup plus susceptibles de porter la charge domestique, mesurée ici par la charge de lessive. En ce qui concerne les comportements, les régimes gras, les comportements à risque, la consommation régulière d'alcool et le tabagisme sont plus fréquents chez les individus nés de sexe masculin, tout comme le fait d'être physiquement actif à 23 ans.

Enquête Constances

La plupart des variables analysées concernant les ressources sociales, les expériences et les comportements recueillies à l'inclusion dans la cohorte Constances sont distribuées différemment selon le sexe de naissance (voir tableau 14).

TABLE 14 – Distribution des caractéristiques sociales, cohorte Constances (N= 20 384)

	Nés-Hommes		Nées-Femmes		H-F
	%	95%IC	%	95%IC	
Capital culturel					
Pas d'enseignement supérieur	51,0	[49,4 à 52,7]	44,5	[43,0 à 46,0]	+6,5
Zone urbaine de résidence	84,7	[83,7 à 85,6]	83,6	[82,6 à 84,7]	+1,1
Capital économique					
Zone de résidence (FDEP)*	-0,59	[-0,64 à -0,53]	-0,63	[-0,67 à -0,58]	+0,04
Pas propriétaires de la résidence	35,6	[34,2 à 37,2]	32,8	[31,4 à 34,3]	+2,8
Pas de difficultés financières	77,9	[76,4 à 79,3]	77,4	[76,1 à 78,7]	+0,5
Capital social					
Pas de possibilité d'hébergement	16,7	[15,5 à 18,1]	16,1	[15,1 à 17,2]	+0,6
Pas de contact avec la famille	11,6	[10,6 à 12,6]	9,5	[8,5 à 10,3]	+2,1
Célibataire	28,7	[27,2 à 30,2]	24,1	[22,9 à 25,4]	+4,6
Marié·e ou pacsé·e	59,2	[57,7 à 60,8]	58,1	[56,6 à 59,5]	+1,1
Pas d'enfant	40,0	[38,3 à 41,5]	24,7	[23,6 à 26,0]	+15,3
Comportements					
A déjà fumé du tabac	61,9	[60,5 à 63,4]	55,1	[53,7 à 56,6]	+6,8
Consommation d'alcool (dose/jour)*	1,58	[1,47 à 1,68]	0,70	[0,67 à 0,74]	+0,88
Consommation de cannabis	49,5	[47,9 à 51,1]	32,5	[31,2 à 33,9]	+17,0
Alimentation non équilibré	45,0	[43,6 à 46,7]	39,7	[38,3 à 41,2]	+5,3
Mode de vie sédentaire	37,8	[36,3 à 39,2]	33,1	[31,7 à 34,5]	+4,6

Nous avons décrit, pour les variables catégorielles, les modalités qui étaient les plus fréquentes chez les hommes. Pour les variables quantitatives, nous donnons la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne.*
H- F = Différences hommes-femmes sur les probabilités ou moyennes observées
95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 200 bases de données bootstrappées et imputées.

Dans cette population spécifique, les individus nés de sexe masculin et féminin ne disposent pas en moyenne du même type de capital culturel : les femmes ont plus souvent un niveau d'études correspon-

dant à un enseignement supérieur tandis que les hommes résident plus souvent en zone urbaine. Ils n'ont pas non plus, en moyenne, le même type de capital économique, les hommes sont notamment moins souvent propriétaires de leur résidence. Le capital social est moins bons chez les hommes : il ont moins souvent d'enfants, moins souvent de possibilité d'hébergement en cas de difficultés, moins souvent de contact avec leur famille, ils sont plus souvent célibataires. Ils sont cependant aussi moins souvent divorcés/ séparés/ veufs. En ce qui concerne les comportements, les régimes non équilibrés, le tabagisme, la consommation de cannabis et un mode de vie sédentaires sont plus fréquents chez les individus nés de sexe masculin. La consommation d'alcool est aussi en moyenne plus importante avec en moyenne 1,6 doses d'alcool par jour pour les hommes contre 0,7 chez les femmes.

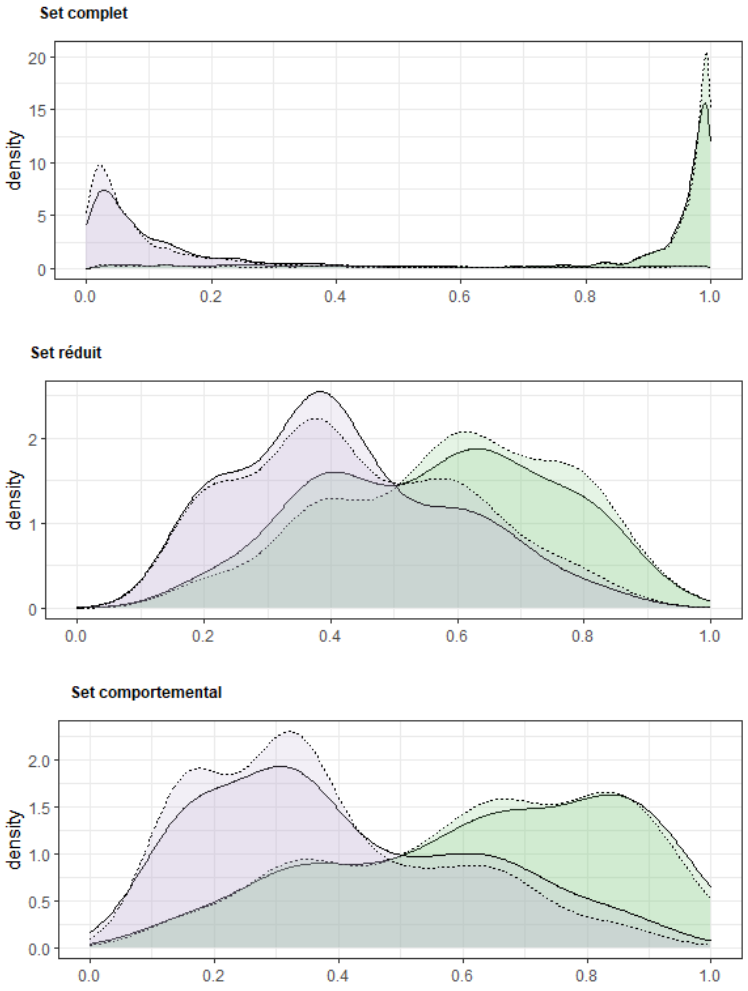
7.3 SCORES DE GENRE PAR SEXE

Descriptions graphiques

Ces descriptions graphiques (densité de Kernel) ont été réalisées sur données imputées (mais non pondérées sur Constances).

Cohorte NCDS-58

FIGURE 9 – Distribution des scores de genre par sexe et défavorisation sociale précode, NCDS-58

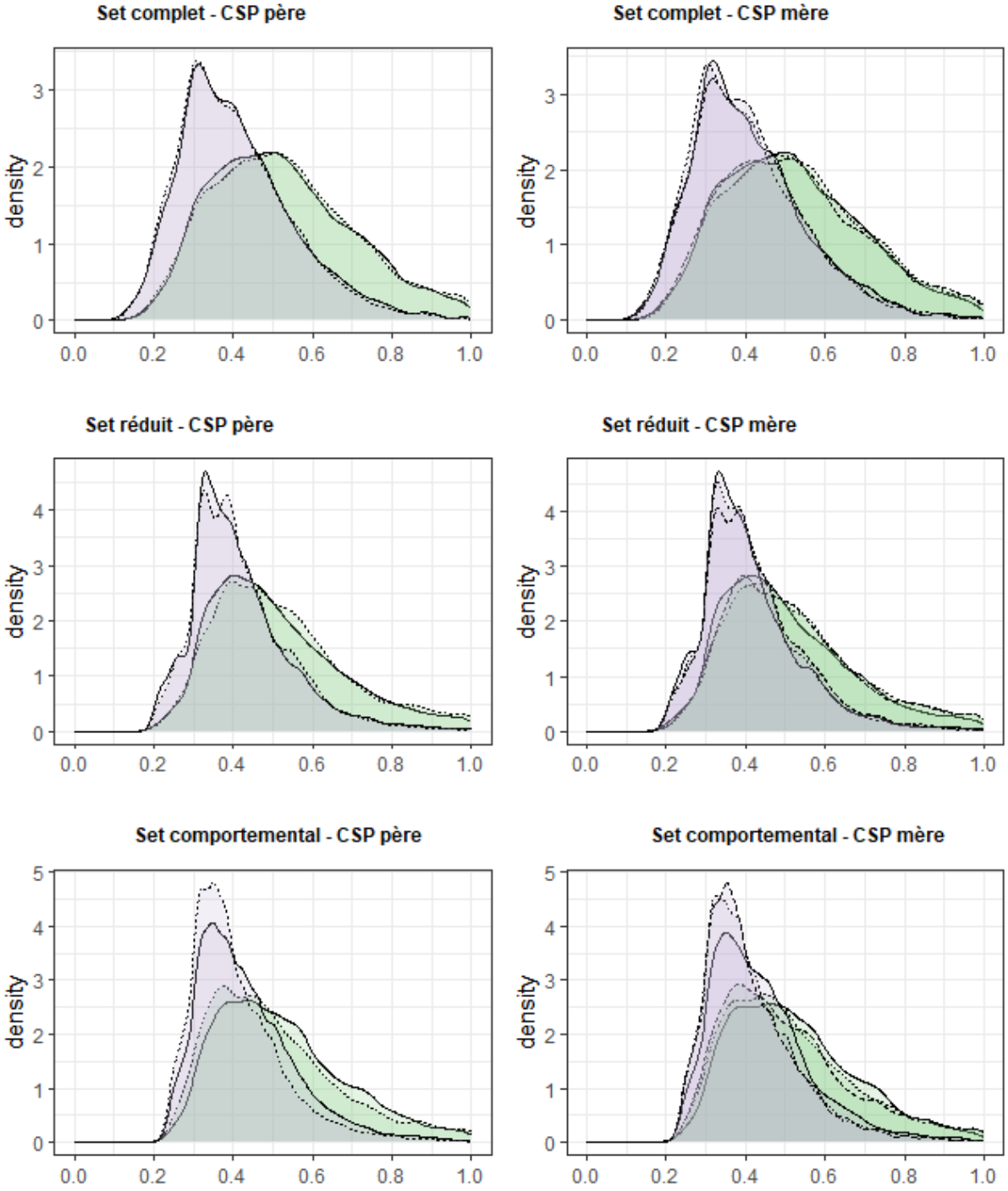


Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert	: Hommes
Ligne	**CSP**	Continu	: Favorisé·e·s	Tirets	: Défavorisé·e·s

Les scores de genre semblent bien discriminer les personnes nées-Femmes des personnes nés-Hommes, surtout le score calculé à partir du set complet (probablement parce qu'il comprend des variables très discriminantes comme le fait de faire la lessive à 33 ans). Les scores ne semblent pas fortement varier en fonction de l'environnement social précoce.

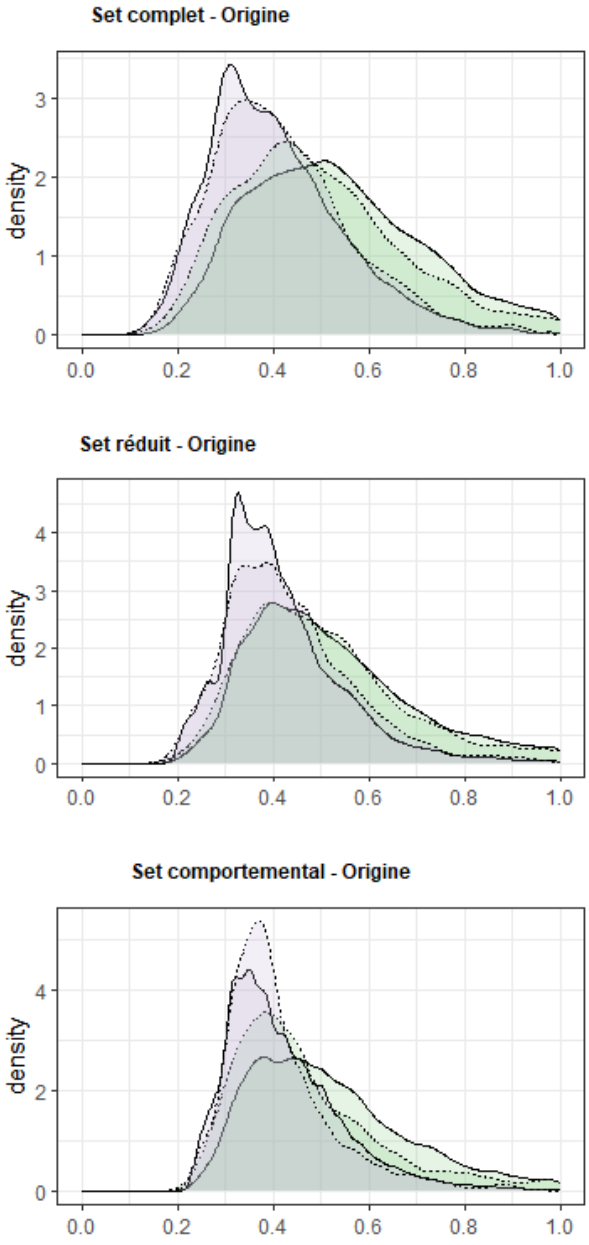
Enquêtes Constances

FIGURE 10 – Distribution des scores de genre par sexe et CSP du père et de la mère, Constances



Couleur **Sexe** Violet : Femmes Vert : Hommes
Ligne **CSP** Continu : CSP+ Tirets : CSP- Points : Au foyer (mère)

FIGURE 11 – Distribution des scores de genre par sexe et origine géographique déclarée, Constances



Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert	: Hommes
Ligne	**Origine**	Continu	: Europe	Tirets	: Hors Europe

Les scores semblent moins discriminants que dans la cohorte NCDS-58. Ils ne varient pas non plus fortement en fonction de l'environnement social (CSP maternelle ou paternelle) ou de l'origine géographique. On rappelle que la cohorte NCDS-58 est composée de personnes nées au Royaume-Uni en 1958, alors que la cohorte Constances est composée de personnes vivant en France, nées entre 1962 et 1980.

Descriptions par sexe

Dans la cohorte NCDS-58, le score de genre moyen était de 0,14 (sd =0,19) chez les individus nés de sexe féminin et de 0,87 (sd = 0,24) chez les individus nés de sexe masculin (set complet). Plus le nombre de variables utilisées pour estimer le score était élevé, plus le score était discriminant.

Les scores et les différences de scores étaient légèrement différents selon l'environnement social précoce. Les résultats ont confirmé l'hypothèse a priori selon laquelle un environnement social précoce non défavorisé était, d'une certaine manière, moins sexué qu'un environnement social précoce défavorisé, l'écart entre les sexes étant légèrement plus faible dans le groupe non défavorisé. Voir la table 15 et les figure de la section (ajouter ref).

TABLE 15 – Distribution des scores de genre, cohorte NCDS-58

	Nés-Hommes		Nées-Femmes		H – F
	m	95%IC	m	95%IC	
Population totale					
Set complet	0,87	[0,86 à 0,88]	0,14	[0,13 à 0,15]	+0,73
Set comportemental	0,63	[0,62 à 0,64]	0,39	[0,38 à 0,40]	+0,24
Set réduit	0,58	[0,57 à 0,59]	0,44	[0,43 à 0,45]	+0,14
Dans le groupe désavantagé					
Set complet	0,88	[0,87 à 0,89]	0,13	[0,12 à 0,14]	+0,75
Set comportemental	0,63	[0,62 à 0,64]	0,38	[0,37 à 0,39]	+0,25
Set réduit	0,59	[0,58 à 0,60]	0,44	[0,43 à 0,45]	+0,15
Dans le groupe avantagé					
Set complet	0,86	[0,84 à 0,87]	0,15	[0,14 à 0,16]	+0,71
Set comportemental	0,63	[0,62 à 0,64]	0,41	[0,40 à 0,42]	+0,22
Set réduit	0,57	[0,55 à 0,58]	0,43	[0,42 à 0,44]	+0,14

Nous donnons la Moyenne (m) et l'Intervalle de Confiance (IC) à 95% de la Moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
H- F = Différence hommes-femmes sur la Moyenne (m) observée

Dans la cohorte Constances, le score de genre moyen était de 0,46 chez les individus nés de sexe féminin et de 0,58 chez les individus nés de sexe masculin (set complet). Le nombre ou le type de variables utilisés ne faisaient que très légèrement varier les scores. Ces scores étaient globalement beaucoup moins discriminants que ceux élaborés dans la cohorte NCDS-58.

Les scores et les différences de scores étaient légèrement différents selon l'environnement social. L'écart entre les hommes et les femmes était très légèrement plus élevé entre les personnes dont la mère était CSP- par rapport aux personnes dont la mère était CSP+. Les scores de genre étaient plus faibles chez les hommes se déclarant d'origine non Européenne, et donc l'écart H-F aussi plus faible, par rapport aux autres sujets. Voir la table 16 et figure.

.

Table 16 – Distribution des scores de genre, Constances

	Nés-Hommes		Nées-Femmes		H – F
	m	95%IC	m	95%IC	
Population totale					
Set complet	0,55	[0,54 à 0,55]	0,42	[0,41 à 0,42]	+0,13
Set comportemental	0,52	[0,51 à 0,53]	0,42	[0,42 à 0,43]	+0,10
Set réduit	0,54	[0,53 à 0,54]	0,43	[0,42 à 0,44]	+0,11
Mère, CSP+					
Set complet	0,53	[0,52 à 0,54]	0,41	[0,40 à 0,42]	+0,12
Set comportemental	0,52	[0,51 à 0,54]	0,44	[0,43 à 0,45]	+0,08
Set réduit	0,52	[0,51 à 0,53]	0,42	[0,41 à 0,43]	+0,10
Mère, CSP-					
Set complet	0,55	[0,54 à 0,56]	0,41	[0,41 à 0,42]	+0,14
Set comportemental	0,52	[0,51 à 0,53]	0,42	[0,41 à 0,42]	+0,11
Set réduit	0,54	[0,53 à 0,55]	0,43	[0,42 à 0,44]	+0,12
Mère, au foyer					
Set complet	0,55	[0,54 à 0,56]	0,42	[0,41 à 0,43]	+0,13
Set comportemental	0,52	[0,51 à 0,53]	0,42	[0,41 à 0,43]	+0,10
Set réduit	0,54	[0,53 à 0,55]	0,44	[0,43 à 0,44]	+0,11
Autre parent, CSP+					
Set complet	0,54	[0,53 à 0,55]	0,41	[0,41 à 0,43]	+0,13
Set comportemental	0,53	[0,52 à 0,54]	0,44	[0,43 à 0,44]	+0,09
Set réduit	0,53	[0,52 à 0,54]	0,42	[0,42 à 0,43]	+0,10
Autre parent, CSP-					
Set complet	0,55	[0,54 à 0,56]	0,42	[0,41 à 0,43]	+0,13
Set comportemental	0,51	[0,50 à 0,52]	0,41	[0,40 à 0,42]	+0,10
Set réduit	0,55	[0,54 à 0,56]	0,44	[0,43 à 0,44]	+0,11
Origine, Europe					
Set complet	0,55	[0,54 à 0,56]	0,42	[0,41 à 0,42]	+0,13
Set comportemental	0,53	[0,52 à 0,53]	0,42	[0,42 à 0,43]	+0,10
Set réduit	0,54	[0,53 à 0,55]	0,43	[0,42 à 0,44]	+0,11
Origine, Hors Europe					
Set complet	0,50	[0,48 à 0,52]	0,41	[0,39 à 0,43]	+0,09
Set comportemental	0,46	[0,45 à 0,48]	0,41	[0,39 à 0,42]	+0,06
Set réduit	0,52	[0,50 à 0,54]	0,43	[0,42 à 0,45]	+0,09

Nous donnons la Moyenne (m) et l'Intervalle de Confiance (IC) à 95% de la Moyenne (m), calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
H- F = Différence hommes-femmes sur la Moyenne (m) observée

7.4 EFFETS TOTAUX DU SEXE SUR LES BIOMARQUEURS

Mesures anthropométriques

Dans les deux cohortes, nous avons estimé l'Effet Total (ET) du sexe $ET = \mathbb{E}[Y_{S=homme} - Y_{S=femme}]$ sur deux mesures anthropométriques : l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le Ratio Taille/-Hanche (RTH). Les résultats sont décrits dans la table 17.

TABLE 17 – Effets totaux d'être né homme sur les mesures anthropométriques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Nées-Femmes	Échelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
IMC ($kg.m^{-2}$)	26,97 (5,1)	+0,91	[0,71 à 1,11]	+0,19	[0,14 à 0,23]	*
RTH (.)	0,82 (0,1)	+0,11	[0,11 à 0,12]	+1,36	[1,33 à 1,38]	*
Constances						
IMC ($kg.m^{-2}$)	25,04 (4,8)	+0,85	[0,61 à 1,06]	+0,19	[0,14 à 0,24]	*
RTH (.)	0,80 (0,1)	+0,11	[0,11 à 0,12]	+1,29	[1,26 à 1,32]	*

ET = Effet total d' être né homme plutôt que femme ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd. 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

L'IMC moyen des femmes de la cohorte NCDS-58 était plus élevé que celui des femmes de la cohorte Constances. Cependant, l'effet du sexe (l'écart entre les hommes et les femmes) était de +0,19 Déviation standard (sd) (soit environ 0,9 $kg.m^{-2}$) dans les deux populations. Le RTH était aussi significativement plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes d'environ +1,3 sd (soit 0,11 points) dans les deux populations.

Biomarqueurs cardiométaboliques

Dans les deux cohortes, nous avons estimé l'Effet Total (ET) du sexe sur des biomarqueurs cardio-vasculaires et métaboliques. Les résultats sont décrits dans le tableau 18.

TABLE 18 – Effets totaux d'être né homme sur les biomarqueurs cardiométaboliques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Nées-Femmes	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
PAS (mmHg)	121,02 (15,1)	+10,98	[10,25 à 11,7]	+0,68	[0,64 à 0,72]	*
PAD (mmHg)	76,06 (10,1)	+5,46	[4,97 à 5,96]	+0,51	[0,47 à 0,56]	*
FC (bpm)	73,08 (10,4)	-2,58	[-3,14 à -2,02]	-0,24	[-0,29 à -0,19]	*
CT (mmol/L)	5,77 (1,1)	+0,22	[0,18 à 0,26]	+0,20	[0,17 à 0,24]	*
c-LDL (mmol/L)	3,29 (0,9)	+0,19	[0,16 à 0,23]	+0,20	[0,17 à 0,24]	*
c-HDL (mmol/L)	1,67 (0,4)	-0,22	[-0,25 à -0,20]	-0,57	[-0,63 à -0,51]	*
Log (TG (mmol/L))	0,42 (0,5)	+0,28	[0,25 à 0,32]	+0,52	[0,46 à 0,59]	*
HbA1c (%)	5,22 (0,6)	+0,09	[0,05 à 0,12]	+0,12	[0,07 à 0,17]	*
Constances						
PAS (mmHg)	121,82 (14,1)	+11,55	[10,90 à 12,17]	+0,78	[0,74 à 0,82]	*
PAD (mmHg)	75,36 (9,6)	+5,24	[4,79 à 5,66]	+0,53	[0,48 à 0,57]	*
CT (mmol/L)	5,27 (0,9)	+0,32	[0,28 à 0,36]	+0,33	[0,29 à 0,38]	*
c-HDL (mmol/L)	1,61 (0,4)	-0,25	[-0,26 à -0,23]	-0,63	[-0,67 à -0,59]	*
Log (TG (mmol/L))	-0,14 (0,4)	+0,32	[0,30 à 0,34]	+0,67	[0,63 à 0,71]	*
GAJ (mmol/L)	5,17 (0,6)	+0,35	[0,32 à 0,38]	+0,55	[0,49 à 0,60]	*

ET = Effet total d' être né homme plutôt que femme ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd. 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Dans les 2 cohortes, les Pression Artérielle Systolique (PAS) et Pression Artérielle Diastolique (PAD) étaient significativement plus élevée chez les hommes : d'environ 0,7 à 0,8 sd pour la PAS (soit environ 11-12 mmHg) et d'environ 0,5 sd pour la PAD (soit environ 5 mmHg). La Fréquence cardiaque (FC) au contraire (Constances) était significativement plus élevée chez les femmes de 0,24 sd [-0,29 à -0,19] (soit 2,6 battements par minutes).

Concernant les biomarqueurs métaboliques, l'effet du sexe était significatif pour tous les biomarqueurs, avec des taux moyens plus élevés chez les hommes sauf pour le Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL). La taille de l'effet variait de 0,12 sd (HbA1c, NCDS-58) à 0,67 sd (Log(TG), Constances). Lorsque les biomarqueurs étaient mesurés dans les deux cohortes, l'effet du sexe semblait plus fort dans la cohorte Constances.

Biomarqueurs inflammatoires et neuroendocrines

Dans les deux cohortes, nous avons estimé l'Effet Total (ET) du sexe sur des biomarqueurs inflammatoires et, dans la cohorte NCDS-58, sur des marqueurs neuroendocriniens. Les résultats sont décrits dans le tableau 19.

TABLE 19 – Effets totaux d'être né homme sur les biomarqueurs inflammatoires et endocriniens à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Nées-Femmes	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
Log (CRP (mg/L))	0,14 (1,2)	-0,18	[-0,24 à -0,10]	-0,15	[-0,20 à -0,09]	*
Fib (g/L)	3,07 (0,7)	-0,18	[-0,22 à -0,15]	-0,29	[-0,35 à -0,24]	*
Log (IgE (KU/L))	3,27 (1,5)	+0,33	[0,25 à 0,41]	+0,22	[0,17 à 0,28]	*
Cortisol t1 (nmol/L)	21,53 (11,1)	-0,37	[-1,06 à 0,34]	-0,03	[-0,10 à 0,03]	
Cortisol t1-t2 (nmol/L)	13,50 (11,6)	-1,41	[-2,13 à -0,70]	-0,12	[-0,18 à -0,06]	*
Constances						
Log (GB (10^9/L))	1,83 (0,3)	-0,02	[-0,03 à -0,01]	-0,07	[-0,12 à -0,02]	*
Log (PNN (10^9/L))	1,30 (0,3)	-0,07	[-0,08 à -0,05]	-0,19	[-0,24 à -0,15]	*
Log (Ly (10^9/L))	0,59 (0,3)	+0,03	[0,01 à 0,04]	+0,09	[0,05 à 0,13]	*
Pq (10^9/L)	258,29 (57,12)	-21,23	[-23,52 à -18,99]	-0,38	[-0,43 à -0,34]	*

ET = Effet total d' être né homme plutôt que femme ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd.
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Concernant les marqueurs inflammatoires, l'effet du sexe était significatif pour tous les biomarqueurs analysés. Les taux étaient plus élevés chez les femmes pour le logarithme de la CRP, le Fibrinogène (Fib), le logarithme des Leucocytes (GB), le logarithme des PNN et les Plaquettes (Pq), avec des différences allant de 0,07sd [-0,12 à -0,02] (Log(GB), Constances)) à 0,38sd [-0,43 à -0,34] (Plaquettes (Pq), Constances). A l'inverse, le taux du logarithme des IgE et des Lymphocytes (Ly) étaient plus élevés chez les hommes de 0,22sd [0,17 à 0,28] et 0,09sd [0,05 à 0,13] respectivement.

Concernant les marqueurs neuroendocriniens, dans NCDS-58, le taux de cortisol moyen semblait légèrement plus élevé chez les femmes mais de façon non significative. L'ampleur de la variation entre deux mesures de cortisol était aussi plus élevée chez les femmes, de façon significative, de 0,12sd [-0,18 à -0,06] (soit 1,41 nmol/L).

Autres biomarqueurs

Dans les deux cohortes, nous avons estimé l'Effet Total (ET) du sexe sur des biomarqueurs d'autres systèmes qui sont parfois pris en compte dans des scores d'*usure biologique*. Les détails sont donnés dans la table 19.

TABLE 20 – Effets totaux d'être né homme sur les autres biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Nées-Femmes	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
DEP (L/min)	394,2 (88,2)	171,79	[166,36 à 177,23]	+1,22	[1,19 à 1,25]	*
Constances						
Hémoglobine (Hb) (g/L)	134,00 (9,9)	+17,41	[17,00 à 17,82]	+1,36	[1,32 à 1,39]	*
Log (Créatinine (µmol/L))	4,17 (0,1)	+0,23	[0,23 à 0,24]	+1,26	[1,22 à 1,31]	*
Log (ALAT (UI/L))	2,90 (0,4)	+0,52	[0,50 à 0,53]	+1,02	[0,98 à 1,06]	*
Log (GGT (UI/L))	2,89 (0,6)	+0,57	[0,54 à 0,59]	+0,91	[0,87 à 0,95]	*

ET = Effet total d' être né homme plutôt que femme ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd.
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Pour les 5 biomarqueurs analysés, les taux étaient significativement plus élevés chez les hommes de 0,91sd [0,87 à 0,95] (Log(GGT), Constances) à 1,36sd [1,32 à 1,39] (Hémoglobine, Constances).

7.5 EFFETS TOTAUX DU SEXE SUR LES SCORES BIOLOGIQUES

Dans les deux cohortes, nous avons estimé l'Effet Total (ET) du sexe sur les scores allostatiques AL, calculés selon 3 méthodes, et sur le score métabolique pour Constances. Les détails sont donnée dans la table 21.

TABLE 21 – Effets totaux d'être né homme sur les scores biologiques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Nées-Femmes	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
Sum-based AL	0,18 (0,3)	+0,13	[0,12 à 0,15]	+0,52	[0,48 à 0,57]	*
Count-based AL	0,20 (0,2)	+0,08	[0,07 à 0,09]	+0,40	[0,35 à 0,44]	*
Sex & count-based AL	0,24 (0,2)	+0,01	[-0,00 à 0,01]	+0,03	[-0,02 à 0,06]	
Constances						
Sum-based AL	0,21 (0,3)	+0,20	[0,18 à 0,21]	+0,70	[0,66 à 0,74]	*
Count-based AL	0,22 (0,2)	+0,13	[0,12 à 0,14]	+0,61	[0,56 à 0,64]	*
Sex & count-based AL	0,28 (0,2)	+0,01	[-0,00 à 0,02]	+0,04	[-0,01 à 0,08]	
Score Métabolique (SM)	0,23 (0,2)	+0,10	[0,09 à 0,11]	+0,40	[0,36 à 0,45]	*

ET = Effet total d'être né homme plutôt que femme ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd.
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Pour les deux scores non sexe-différenciés, l'effet du sexe était significatif et toujours plus élevé chez les hommes. Dans les deux cohortes, l'effet était plus fort avec le score basé sur la somme des z-scores qu'avec le nombre de biomarqueurs à risque. Pour un même score, l'effet du sexe était plus fort dans la cohorte Constances. Le score métabolique (Constances) était aussi significativement plus élevé chez les hommes. Lorsque le score était calculé de façon différente pour les hommes et les femmes, alors, logiquement, l'effet du sexe n'était pas significatif.

7.6 EFFETS TOTAUX DE DÉTERMINANTS SOCIAUX

Pour comparaison, nous avons estimé l'effet total de la défavorisation précoce (NCDS-58) ou d'avoir eu un père/autre parent CSP- (Constances), sur chacun des biomarqueurs et scores biologiques. Les détails sont donnés dans la table 22.

Un environnement social précoce défavorable était associé à des taux de biomarqueurs et des scores biologiques plus défavorable, sauf pour la Créatinine (Créat) sérique (plus favorable), les biomarqueurs neuroendocrines, le taux d'IgE, de Plaquettes (Pq) et d'Hémoglobine (Hb) (non significatifs). La taille de l'effet variait de 0,3sd [0,00 à 0,07] pour le Cholestérol Total (CT) dans la cohorte NCDS-58 (soit 0,04 mmol) à 0,19sd [0,14 à 0,25] pour l'IMC dans la cohorte Constances (soit 0,86 ($kg.m^2$)). Pour les biomarqueurs étudiés dans les deux cohortes, le sens et la taille des effets étaient cohérents. La taille de l'effet de la défavorisation sociale précoce était toujours inférieure à la taille de l'effet du sexe, sauf pour la CRP dans NCDS-58 et pour les Leucocytes (GB) dans la cohorte Constances.

L'effet de la défavorisation précoce sur les scores de charge allostatique était d'environ 0,15sd dans les deux cohortes quelques soit le type de scoring utilisé. Notamment, les *count-based* AL donnent les mêmes résultats qu'ils aient été calculés de façon sexe-spécifique ou non (le sexe étant aussi un facteur d'ajustement dans les modèles).

TABLE 22 – Effets totaux d'avoir été précocement défavorisé·e sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

	Favorisés	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	m (sd)	ET	95%IC	ET	95%IC	
NCDS-58						
IMC (kg.m^2)	26,98 (4,7)	+0,74	[0,55 à 0,93]	+0,15	[0,11 à 0,19]	*
RTH (.)	0,87 (0,1)	+0,01	[0,01 à 0,01]	+0,15	[0,11 à 0,18]	*
PAS (mmHg)	125,88 (15,9)	+1,23	[0,48 à 1,87]	+0,08	[0,03 à 0,12]	*
PAD (mmHg)	78,31 (10,6)	+0,90	[0,42 à 1,37]	+0,08	[0,04 à 0,13]	*
FC (bpm)	70,85 (10,5)	+1,49	[0,96 à 1,97]	+0,14	[0,09 à 0,18]	*
CT (mmol/L)	5,86 (1,1)	+0,04	[0,00 à 0,07]	+0,03	[0,00 à 0,07]	*
c-LDL (mmol/L)	3,36 (0,9)	+0,05	[0,01 à 0,08]	+0,05	[0,01 à 0,09]	*
c-HDL (mmol/L)	1,58 (0,4)	-0,05	[-0,07 à -0,03]	-0,13	[-0,18 à -0,08]	*
Log (TG (mmol/L))	0,54 (0,6)	+0,05	[0,02 à 0,07]	+0,09	[0,04 à 0,13]	*
HbA1c (%)	5,23 (0,6)	+0,06	[0,03 à 0,09]	+0,09	[0,04 à 0,13]	*
Log (CRP (mg/L))	-0,07 (1,2)	+0,20	[0,13 à 0,27]	+0,17	[0,11 à 0,22]	*
Log (IgE (g/L))	3,42 (1,5)	+0,02	[-0,05 à 0,10]	+0,02	[-0,03 à 0,07]	
Fib (KU/L)	2,9 (0,6)	+0,12	[0,09 à 0,15]	+0,20	[0,15 à 0,25]	*
Cortisol t1 (nmol/L)	21,0 (10,9)	+0,56	[-0,13 à 1,19]	+0,05	[-0,01 à 0,11]	
Cortisol t1-t2 (nmol/L)	12,65 (11,5)	+0,20	[-0,47 à 0,86]	+0,02	[-0,04 à 0,07]	
DEP (L/min)	494,48 (140,1)	-20,73	[-25,84 à -15,51]	-0,15	[-0,18 à -0,11]	*
Sum-based AL	0,22 (0,3)	+0,04	[0,03 à 0,05]	+0,16	[0,12 à 0,20]	*
Count-based AL	0,22 (0,2)	+0,03	[0,02 à 0,03]	+0,13	[0,09 à 0,17]	*
Sex & count-based AL	0,22 (0,2)	+0,03	[0,02 à 0,04]	+0,13	[0,10 à 0,18]	*
Constances						
IMC (kg.m^2)	25,98 (4,6)	+0,86	[0,62 à 1,11]	+0,19	[0,14 à 0,25]	*
RTH (.)	0,87 (0,1)	+0,01	[0,01 à 0,01]	+0,12	[0,09 à 0,16]	*
PAS (mmHg)	128,74 (15,0)	+2,00	[1,22 à 2,71]	+0,13	[0,08 à 0,18]	*
PAD (mmHg)	78,64 (10,1)	+0,98	[0,48 à 1,46]	+0,10	[0,05 à 0,15]	*
CT (mmol/L)	5,47 (1,0)	+0,05	[0,00 à 0,10]	+0,05	[0,00 à 0,10]	*
c-HDL (mmol/L)	1,46 (0,4)	-0,04	[-0,05 à -0,02]	-0,09	[-0,14 à -0,05]	*
Log (TG (mmol/L))	0,04 (0,5)	+0,02	[0,00 à 0,04]	+0,04	[0,00 à 0,09]	*
GAJ (mmol/L)	5,40 (0,7)	+0,08	[0,04 à 0,12]	+0,13	[0,07 à 0,19]	*
Log (GB (10^9/L))	1,83 (0,3)	+0,02	[0,01 à 0,04]	+0,08	[0,03 à 0,14]	*
Log (PNN (10^9/L))	1,27 (0,4)	+0,03	[0,01 à 0,04]	+0,07	[0,02 à 0,13]	*
Log (Ly (10^9/L))	0,62 (0,3)	+0,02	[0,00 à 0,03]	+0,06	[0,01 à 0,11]	*
Pq (10^9/L)	247,52 (56,0)	+0,38	[-2,10 à 2,79]	+0,01	[-0,04 à 0,05]	
Hb (g/L)	143,03 (12,9)	+0,25	[-0,23 à 0,74]	+0,02	[-0,02 à 0,06]	
Log (Créat (µmol/L))	4,27 (0,2)	-0,02	[-0,03 à -0,02]	-0,12	[-0,17 à -0,08]	*
Log (ALAT (UI/L))	3,18 (0,5)	+0,02	[0,00 à 0,05]	+0,05	[0,00 à 0,09]	*
Log (GGT (UI/L))	3,23 (0,7)	+0,06	[0,03 à 0,09]	+0,10	[0,05 à 0,15]	*
Sum-based AL	0,33 (0,3)	+0,04	[0,03 à 0,06]	+0,15	[0,10 à 0,20]	*
Count-based AL	0,30 (0,2)	+0,03	[0,02 à 0,04]	+0,13	[0,08 à 0,18]	*
Sex & count-based AL	0,30 (0,2)	+0,03	[0,02 à 0,04]	+0,15	[0,09 à 0,20]	*
Score Métabolique (SM)	0,31 (0,2)	+0,04	[0,02 à 0,05]	+0,15	[0,10 à 0,20]	*

ET = Effet total d'avoir été précocement défavorisé·e ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard (sd)" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd.
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

7.7 SYNTHÈSE

Dans les deux cohortes, on a observé un phénomène de genre puisque la plupart des caractéristiques sociales et comportementales étaient différemment distribuées entre les personnes nées hommes et les personnes nées femmes. Le score de genre permettait de mesurer à l'échelle d'un individu à quel point cette personne se conformait à des caractéristiques typiquement féminines (proche de 0) ou masculines (proche de 1) dans la population dont elle était issue. L'écart de score entre les hommes et les femmes variait selon la population étudié, variait plus légèrement selon le set de variable utilisé, et variait assez peu selon l'environnement social précoce, dans ces populations.

Dans les deux cohortes, on a observé que les taux de tous les biomarqueurs, sauf le cortisol t1, étaient en moyenne significativement différents entre les personnes nées femmes et les personnes nées hommes. La taille de l'effet du sexe variait de 0,12sd (Cortisol t1-t2, NCDS-58) à 1,36sd (RTH, NCDS-58 et Hb, Constances).
Globalement, les mesures anthropométriques et les taux des biomarqueurs cardio-vasculaires, métaboliques, hépatiques et rénaux étaient plus défavorables (plus élevés sauf c-HDL) chez les hommes que chez les femmes. La fonction respiratoire était cependant plus favorable (DEP plus élevé) chez les hommes, ainsi que le taux d'Hémoglobine (Hb) (aussi plus élevé). Le système neuroendocrinien semblait moins réactif chez les hommes (variation du cortisol t1-t2 plus faible). Concernant le système inflammatoire, les taux semblaient globalement plus défavorables chez les femmes avec des taux de CRP, Fibrinogène (Fib), Leucocytes (GB), PNN et Plaquettes (Pq) plus élevés chez elles par rapport aux personnes nées hommes. Cependant, les taux de Lymphocytes (Ly) (Constances) et d'IgE (NCDS-58) étaient plus élevés chez les hommes.

L'effet du sexe sur la Charge allostatique (AL) était significatif, cette charge étant plus élevée chez les hommes. L'effet était plus fort lorsque l'AL était mesurée avec une somme de z-score plutot qu'avec le nombre de biomarqueurs à risque. Il disparaissait cependant lorsque le mode de calcul était sexe-différencié. L'effet du sexe était plus fort dans la cohorte Constances par rapport à la cohorte NCDS-58 : +0,70sd [0,66 à 0,74] versus +0,52sd [0,48 à 0,57] respectivement (Sum-based AL).

Enfin, dans les deux cohortes, la défavorisation sociale précoce était aussi significativement associée à des biomarqueurs plus défavorables (sauf IgE, cortisol, Pq et Hb). Globalement, l'effet du sexe était plus fort que l'effet de la défavorisation sociale pour tous les biomarqueurs sauf la CRP et les Leucocytes (GB).

8

VARIATIONS DES DIFFÉRENCES

8.1 MÉTHODES

Objectif 2 : Les différences entre les hommes et les femmes varient-elles lorsque l'environnement social précoce varie ?

Pour répondre à l'objectif 2, nous avons analysé l'effet d'interaction entre le sexe et l'environnement social précoce sur les biomarqueurs et scores biologiques. Comme variable d'environnement précoce, nous avons utilisé la variable de défavorisation sociale précoce dans la cohorte NCDS-58 et la variable CSP paternelle dans la cohorte Constances.

Pour chaque outcome, nous présentons les résultats via différents paramètres avec :

- la valeur moyenne et les Intervalle de Confiance (IC) (percentiles 2,5 et 97,5) des moyennes (m), calculés sur 1 000 bases de données imputées par bootstrap (voir chapitre 6), pour chaque biomarqueur, dans chaque catégorie de sexe et d'environnement social précoce (description en sous-groupes).
- l'Effet Total (ET) du sexe lorsque l'environnement social est favorisé (E=0) ou défavorisé (E=1), tel que, respectivement :

$$ET^0(S) = \mathbb{E}[Y_{S=homme,E=0} - Y_{S=femme,E=0}]$$

$$ET^1(S) = \mathbb{E}[Y_{S=homme,E=1} - Y_{S=femme,E=1}]$$

- l'Effet Total (ET) de l'environnement social précoce lorsque le sexe de naissance est masculin ou féminin, tel que, respectivement :

$$ET^H(E) = \mathbb{E}[Y_{S=homme,E=1} - Y_{S=homme,E=0}]$$

$$ET^F(E) = \mathbb{E}[Y_{S=femme,E=1} - Y_{S=femme,E=0}]$$

- l'EI du sexe et de l'environnement social précoce, tel que :

$$\begin{aligned}
EI &= \mathbb{E}[Y_{S=H,E=1} - Y_{S=F,E=0}] - (\mathbb{E}[Y_{S=F,E=1} + Y_{S=F,E=0)}] + \mathbb{E}[Y_{S=H,E=0} + Y_{S=F,E=0)}]) \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=H,E=1} - Y_{S=H,E=0} - Y_{S=F,E=1} + Y_{S=F,E=0)}] \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=H,E=1} - Y_{S=H,E=0}] - \mathbb{E}[Y_{S=F,E=1} - Y_{S=F,E=0)}] = ET^H(E) - ET^F(E) \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=H,E=1} - Y_{S=F,E=1}] - \mathbb{E}[Y_{S=H,E=0} - Y_{S=F,E=0)}] = ET^1(S) - ET^0(S)
\end{aligned}$$

Dans les fonctions $\overline{Q}(S, E, L)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, E contenait la variable d'environnement social au début de la vie pour les données NCDS-58 et la CSP paternelle dans Constances, L contenait l'âge, la CSP maternelle et l'origine géographique pour les données Constances. Nous avons inclus un terme d'interaction entre S et L et S et E.

8.2 INTERACTIONS, BIOMARQUEURS

Mesures anthropométriques

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sexe*environnement social précoce sur les deux mesures anthropométriques. Les résultats sont décrits dans la table 23.

TABLE 23 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les mesures anthropometriques à 44-45 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271) et à 40-50 ans, cohorte Constances (N = 20 384)

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
IMC	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	27,53	[27,35 à 27,71]	28,11	[27,93 à 28,29]	+0,57	[0,34 à 0,81]
	Nées-Femmes (moyenne)	26,41	[26,20 à 26,61]	27,33	[27,11 à 27,53]	+0,92	[0,67 à 1,17]
	ET d'être né homme	+1,12	[0,88 à 1,37]	+0,78	[0,53 à 1,02]	**(-0,34)**	**[-0,65 à -0,05]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,02	[-0,01 à 0,05]	0,14	[0,11 à 0,17]	+0,12	[0,07 à 0,17]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,21	[-0,25 à -0,17]	-0,02	[-0,05 à 0,01]	+0,19	[0,14 à 0,24]
	ET d'être né homme	+0,23	[0,18 à 0,28]	+0,16	[0,11 à 0,21]	**(-0,07)**	**[-0,13 à -0,01]**
RTH	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,92	[0,92 à 0,92]	0,93	[0,93 à 0,94]	+0,01	[0,01 à 0,01]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,81	[0,80 à 0,81]	0,82	[0,82 à 0,82]	+0,01	[0,01 à 0,02]
	ET d'être né homme	+0,11	[0,11 à 0,12]	+0,11	[0,11 à 0,12]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,58	[0,55 à 0,61]	0,72	[0,70 à 0,74]	+0,14	[0,10 à 0,18]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,79	[-0,82 à -0,76]	-0,63	[-0,66 à -0,61]	+0,16	[0,0,12 à 0,20]
	ET d'être né homme	+1,37	[1,33 à 1,41]	+1,35	[1,32 à 1,38]	**(-0,02)**	**[-0,06 à 0,03]**
Constances							
IMC	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	25,61	[24,43 à 25,81]	26,21	[25,21 à 26,45]	+0,26	[0,18 à 0,35]
	Nées-Femmes (moyenne)	24,37	[24,17 à 25,59]	25,73	[25,49 à 25,98]	+0,49	[0,39 à 1,59]
	ET d'être né homme	+1,24	[0,94 à 1,56]	+0,85	[0,61 à 1,06]	**(-0,33)**	**[-0,57 à -0,10]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,14	[0,10 à 0,18]	0,28	[0,23 à 0,32]	+0,05	[0,02 à 0,09]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,14	[-0,18 à -0,09]	0,17	[0,11 à 0,22]	+0,13	[0,09 à 0,17]
	ET d'être né homme	+0,28	[0,21 à 0,35]	+0,19	[0,14 à 0,24]	**(-0,07)**	**[-0,13 à -0,02]**
RTH	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,91	[0,91 à 0,91]	0,92	[0,92 à 0,92]	0,00	[0,00 à 0,01]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,79	[0,79 à 0,80]	0,81	[0,81 à 0,81]	+0,01	[0,00 à 0,01]
	ET d'être né homme	+0,12	[0,11 à 0,12]	+0,11	[0,11 à 0,12]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,70	[0,67 à 0,73]	0,84	[0,81 à 0,87]	+0,05	[0,02 à 0,07]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,61	[-0,64 à -0,58]	-0,43	[-0,47 à -0,40]	+0.07	[0,05 à 0,10]
	ET d'être né homme	+1,32	[1,21 à 1,35]	+1,29	[1,26 à 1,32]	**(-0,03)**	**[-0,06 à 0,04]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

Dans les deux cohortes, l'effet de la défavorisation sociale précoce est plus forte chez les femmes sur l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (ce qui réduit l'écart entre les femmes et les hommes dans le groupe défavorisé). On ne montre pas de différences d'effet sur le Ratio Taille/-Hanche (RTH).

Biomarqueurs cardiovasculaires

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sur les marqueurs cardiovasculaires. Les résultats sont décrits dans la table 24.

TABLE 24 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs cardio-vasculaires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384)

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
PAS	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	131,3	[130,6 à 132,0]	132,4	[131,8 à 133,1]	+1,1	[0,3 à 1,9]
	Nées-Femmes (moyenne)	120,2	[119,5 à 120,9]	121,6	[120,9 à 122,2]	+1,4	[0,5 à 2,1]
	ET d'être né homme	+11,1	[10,3 à 12,0]	+10,9	[10,1 à 11,7]	**(-0,24)**	**[-0,65 à 1,11]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,29	[0,25 à 0,33]	0,36	[0,33 à 0,39]	+0,07	[0,02 à 0,12]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,40	[-0,44 à -0,36]	-0,32	[-0,34 à -0,29]	+0,08	[0,03 à 0,13]
	ET d'être né homme	+0,69	[0,64 à 0,74]	+0,67	[0,63 à 0,72]	**(-0,01)**	**[-0,04 à 0,07]**
PAD	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	81,03	[80,53 à 81,51]	81,85	[81,41 à 82,29]	+0,82	[0,27 à 1,41]
	Nées-Femmes (moyenne)	75,47	[75,01 à 75,97]	76,44	[76,03 à 76,87]	+0,97	[0,41 à 1,52]
	ET d'être né homme	+5,56	[4,96 à 6,15]	+5,41	[4,84 à 5,94]	**(-0,15)**	**[-0,46 à 0,76]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,20	[0,16 à 0,24]	0,28	[0,25 à 0,31]	+0,07	[0,02 à 0,12]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,32	[-0,36 à -0,28]	-0,23	[-0,26 à -0,20]	+0,09	[0,04 à 0,14]
	ET d'être né homme	+0,52	[0,47 à 0,58]	+0,51	[0,46 à 0,56]	**(-0,01)**	**[-0,04 à 0,07]**
FC	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	69,50	[68,97 à 70,02]	71,14	[70,70 à 71,60]	+1,64	[1,02 à 2,25]
	Nées-Femmes (moyenne)	72,26	[71,79 à 72,75]	73,60	[73,15 à 74,01]	+1,34	[0,77 à 1,90]
	ET d'être né homme	-2,76	[-3,44 à -2,09]	-2,46	[-3,04 à -1,84]	**(-0,30)**	**[-0,92 à 0,32]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,21	[-0,26 à -0,17]	-0,06	[-0,09 à -0,02]	+0,15	[0,10 à 0,21]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,05	[0,00 à 0,09]	0,17	[0,14 à 0,20]	+0,13	[0,07 à 0,18]
	ET d'être né homme	-0,26	[-0,32 à -0,20]	-0,23	[-0,28 à -0,17]	**(-0,03)**	**[-0,08 à 0,03]**
Constances							
PAS	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	132,6	[132,1 à 133,3]	134,2	[133,5 à 134,9]	+0,79	[0,27 à 1,30]
	Nées-Femmes (moyenne)	120,5	[120,0 à 121,1]	123,2	[122,5 à 123,8]	+1,15	[0,69 à 1,64]
	ET d'être né homme	+12,0	[11,2 à 12,9]	+11,6	[10,9 à 12,2]	**(-0,27)**	**[-1,01 à 0,41]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,46	[0,42 à 0,51]	0,57	[0,52 à 0,62]	+0,05	[0,02 à 0,09]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,35	[-0,39 à -0,31]	-0,17	[-0,22 à -0,13]	+0,08	[0,05 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,81	[0,75 à 0,87]	+0,78	[0,74 à 0,82]	**(-0,02)**	**[-0,07 à 0,03]**
PAD	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	80,10	[79,69 à 80,55]	81,15	[80,63 à 81,65]	+0,39	[0,01 à 0,76]
	Nées-Femmes (moyenne)	74,68	[74,29 à 75,03]	76,07	[75,63 à 86,52]	+0,56	[0,26 à 0,86]
	ET d'être né homme	+5,44	[4,85 à 6,04]	+5,24	[4,79 à 5,66]	**(-0,16)**	**[-0,65 à 0,31]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,35	[0,31 à 0,39]	0,45	[0,40 à 0,50]	+0,04	[0,02 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,20	[-0,24 à -0,17]	-0,06	[-0,11 à -0,02]	+0,05	[0,03 à 0,07]
	ET d'être né homme	+0,55	[0,49 à 0,61]	+0,53	[0,48 à 0,57]	**(-0,02)**	**[-0,07 à 0,03]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

On ne montre pas de différence d'effets sur les biomarqueurs cardio-vasculaires.

Biomarqueurs métaboliques

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sur les marqueurs métaboliques. Les résultats sont décrits dans les tables 25 et 26.

TABLE 25 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs métaboliques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
CT	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	5,99	[5,94 à 6,03]	5,99	[5,95 à 6,03]	+0,01	[-0,05 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	5,73	[5,68 à 5,77]	5,79	[5,75 à 5,83]	+0,07	[0,02 à 0,12]
	ET d'être né homme	+0,26	[0,21 à 0,32]	+0,20	[0,15 à 0,25]	**(-0,06)**	**[-0,12 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,10	[0,06 à 0,13]	0,10	[0,07 à 0,13]	+0,01	[-0,04 à 0,05]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,14	[-0,17 à -0,11]	-0,08	[-0,11 à -0,05]	+0,06	[0,02 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,24	[0,19 à 0,29]	+0,18	[0,14 à 0,23]	**(-0,06)**	**[-0,11 à 0,00]**
c-LDL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	3,48	[3,44 à 3,52]	3,49	[3,45 à 3,52]	+0,01	[-0,04 à 0,05]
	Nées-Femmes (moyenne)	3,24	[3,20 à 3,28]	3,33	[3,29 à 3,36]	+0,09	[0,04 à 0,13]
	ET d'être né homme	+0,24	[0,19 à 0,29]	+0,16	[0,12 à 0,20]	**(-0,07)**	**[-0,13 à -0,02]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,09	[0,06 à 0,13]	0,10	[0,08 à 0,13]	+0,01	[-0,04 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,16	[-0,19 à -0,13]	-0,07	[-0,10 à -0,04]	+0,09	[0,04 à 0,14]
	ET d'être né homme	+0,25	[0,20 à 0,30]	+0,17	[0,13 à 0,22]	**(-0,08)**	**[-0,14 à -0,02]**
c-HDL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	1,46	[1,44 à 1,48]	1,43	[1,41 à 1,45]	-0,03	[-0,05 à -0,01]
	Nées-Femmes (moyenne)	1,71	[1,69 à 1,73]	1,64	[1,62 à 1,66]	-0,07	[-0,10 à -0,05]
	ET d'être né homme	-0,25	[-0,28 à -0,23]	-0,21	[-0,23 à -0,18]	**(0,05)**	**[0,02 à 0,07]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,23	[-0,27 à -0,19]	-0,31	[-0,34 à -0,27]	-0,07	[-0,13 à -0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,41	[0,36 à 0,46]	0,22	[0,18 à 0,26]	-0,19	[-0,25 à -0,13]
	ET d'être né homme	-0,64	[-0,71 à -0,57]	-0,53	[-0,59 à -0,46]	**(0,12)**	**[0,06 à 0,18]**
Constances							
CT	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	5,57	[5,52 à 5,62]	5,62	[5,57 à 5,67]	+0,02	[-0,02 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	5,23	[5,20 à 5,27]	5,32	[5,28 à 5,36]	+0,03	[0,00 à 0,06]
	ET d'être né homme	0,33	[0,27 à 0,40]	0,32	[0,28 à 0,36]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,04]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,22	[0,18 à 0,27]	0,27	[0,22 à 0,33]	+0,02	[-0,02 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,13	[-0,16 à -0,10]	-0,04	[-0,08 à -0,00]	+0,03	[0,00 à 0,06]
	ET d'être né homme	+0,35	[0,28 à 0,41]	+0,33	[0,29 à 0,38]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,05]**
c-HDL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	1,37	[1,35 à 1,38]	1,35	[1,33 à 1,37]	-0,01	[-0,02 à 0,01]
	Nées-Femmes (moyenne)	1,64	[1,63 à 1,66]	1,58	[1,56 à 1,59]	-0,03	[-0,04 à -0,02]
	ET d'être né homme	-0,28	[-0,30 à -0,25]	-0,25	[-0,26 à -0,23]	**(0,03)**	**[0,01 à 0,04]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,29	[-0,33 à -0,26]	-0,33	[-0,38 à -0,29]	-0,01	[-0,05 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,41	[0,37 à 0,44]	0,24	[0,20 à 0,28]	-0,07	[-0,10 à -0,04]
	ET d'être né homme	-0,70	[-0,76 à -0,64]	-0,63	[-0,67 à -0,59]	**(0,07)**	**[0,03 à 0,11]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

TABLE 26 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs métaboliques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
Log(TG)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,69	[0,66 à 0,72]	0,72	[0,68 à 0,75]	+0,02	[-0,01 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,38	[0,35 à 0,40]	0,45	[0,43 à 0,48]	+0,07	[0,04 à 0,10]
	ET d'être né homme	+0,31	[0,28 à 0,35]	+0,27	[0,23 à 0,30]	**(-0,05)**	**[-0,08 à -0,02]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,23	[0,19 à 0,27]	0,27	[0,23 à 0,32]	+0,05	[-0,01 à 0,10]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,35	[-0,40 à -0,30]	-0,22	[-0,25 à -0,18]	+0,13	[0,08 à 0,18]
	ET d'être né homme	+0,75	[0,51 à 0,65]	+0,49	[0,42 à 0,56]	**(-0,09)**	**[-0,14 à -0,03]**
HbA1c	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	5,27	[5,24 à 5,31]	5,32	[5,29 à 5,36]	+0,05	[0,01 à 0,9]
	Nées-Femmes (moyenne)	5,18	[5,15 à 5,20]	5,25	[5,22 à 5,28]	+0,07	[0,04 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,10	[0,06 à 0,14]	+0,08	[0,04 à 0,12]	**(-0,02)**	**[-0,06 à 0,02]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,02	[-0,03 à 0,06]	0,09	[0,05 à 0,12]	+0,07	[0,01 à 0,13]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,12	[-0,16 à -0,09]	-0,02	[-0,06 à 0,01]	+0,10	[0,06 à 0,15]
	ET d'être né homme	+0,14	[0,08 à 0,20]	+0,11	[0,05 à 0,17]	**(-0,03)**	**[-0,09 à 0,03]**
Constances							
Log(TG)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,17	[0,15 à 0,20]	0,19	[0,17 à 0,22]	+0,00	[-0,02 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,17	[-0,18 à -0,15]	-0,11	[-0,13 à -0,10]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	ET d'être né homme	+0,34	[0,31 à 0,37]	+0,32	[0,30 à 0,34]	**(-0,02)**	**[-0,04 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,23	[0,19 à 0,27]	0,42	[0,37 à 0,47]	+0,00	[-0,04 à 0,04]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,35	[-0,40 à -0,30]	-0,29	[-0,32 à -0,26]	+0,04	[0,02 à 0,07]
	ET d'être né homme	+0,72	[0,65 à 0,78]	+0,67	[0,63 à 0,71]	**(-0,04)**	**[-0,09 à 0,01]**
GAJ	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	5,45	[5,42 à 5,48]	5,59	[5,55 à 5,63]	+0,04	[0,03 à 0,04]
	Nées-Femmes (moyenne)	5,14	[5,11 à 5,17]	5,20	[5,17 à 5,24]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	ET d'être né homme	+0,31	[0,27 à 0,36]	+0,35	[0,32 à 0,38]	**(0,04)**	**[0,00 à 0,07]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,34	[0,30 à 0,39]	0,56	[0,50 à 0,62]	+0,09	[0,05 à 0,14]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,15	[-0,19 à -0,09]	-0,05	[-0,10 à 0,01]	+0,04	[-0,01 à 0,07]
	ET d'être né homme	+0,49	[0,42 à 0,56]	+0,55	[0,49 à 0,60]	**(0,06)**	**[0,00 à 0,11]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

On ne montre pas de différence d'effets sur le cholestérol total, mais l'effet de la défavorisation sociale est plus défavorable chez les femmes sur le taux de c-LDL et de Triglycérides (TG) (augmentent plus) et plus défavorable chez les hommes pour le c-HDL (diminue moins) et la Glycémie A Jeun (GAJ) (augmente plus).

Biomarqueurs inflammatoires

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sexe*environnement social précoce sur les biomarqueurs inflammatoires. Les résultats sont décrits dans les tables 27 et 28.

TABLE 27 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs inflammatoires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
Log(CRP)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,11	[-0,18 à -0,04]	0,02	[-0,03 à 0,08]	+0,13	[0,05 à 0,21]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,02	[-0,10 à 0,04]	0,25	[0,19 à 0,31]	+0,28	[0,19 à 0,35]
	ET d'être né homme	-0,09	[-0,17 à 0,00]	-0,23	[-0,30 à -0,15]	**(-0,14)**	**[-0,21 à -0,06]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,14	[-0,19 à -0,09]	-0,03	[-0,06 à 0,01]	+0,11	[0,05 à 0,17]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,17	[-0,12 à -0,01]	-0,03	[-0,06 à 0,01]	+0,23	[0,16 à 0,29]
	ET d'être né homme	-0,07	[-0,14 à 0,00]	-0,19	[-0,26 à -0,13]	**(-0,12)**	**[-0,18 à -0,05]**
Fib	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	2,83	[2,80 à 2,86]	2,97	[2,94 à 3,01]	+0,09	[0,05 à 0,12]
	Nées-Femmes (moyenne)	2,92	[2,89 à 2,95]	3,13	[3,10 à 3,16]	+0,16	[0,12 à 0,20]
	ET d'être né homme	-0,14	[-0,18 à -0,10]	-0,21	[-0,25 à -0,17]	**(-0,07)**	**[-0,11 à -0,03]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,23	[-0,27 à -0,18]	-0,09	[-0,05 à 0,04]	+0,14	[0,08 à 0,20]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,00	[-0,12 à -0,05]	0,25	[0,21 à 0,29]	+0,25	[0,19 à 0,32]
	ET d'être né homme	-0,22	[-0,29 à -0,16]	-0,34	[-0,40 à -0,28]	**(-0,12)**	**[-0,17 à -0,06]**
Log(IgE)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	3,59	[3,51 à 3,67]	3,61	[3,54 à 3,68]	+0,02	[-0,07 à 0,12]
	Nées-Femmes (moyenne)	3,25	[3,18 à 3,33]	3,28	[3,21 à 3,35]	+0,03	[-0,06 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,33	[0,24 à 0,43]	+0,33	[0,24 à 0,42]	**(-0,00)**	**[-0,09 à 0,10]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,10	[0,05 à 0,14]	0,11	[0,08 à 0,15]	+0,02	[-0,02 à 0,08]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,12	[-0,17 à -0,08]	-0,11	[-0,14 à -0,07]	+0,02	[-0,04 à 0,07]
	ET d'être né homme	+0,22	[0,16 à 0,28]	+0,22	[0,16 à 0,28]	**(-0,00)**	**[-0,06 à 0,06]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

TABLE 28 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs inflammatoires, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
Log(GB)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	1,80	[1,79 à 1,81]	1,82	[1,81 à 1,83]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	1,82	[1,81 à 1,83]	1,84	[1,83 à 1,85]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	ET d'être né homme	-0,02	[-0,04 à 0,00]	-0,02	[-0,03 à -0,01]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,05	[0,00 à 0,09]	0,12	[0,07 à 0,17]	+0,04	[0,01 à 0,08]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,11	[0,06 à 0,16]	0,20	[0,15 à 0,25]	+0,04	[0,00 à 0,07]
	ET d'être né homme	-0,07	[-0,14 à -0,01]	-0,07	[-0,12 à -0,02]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,04]**
Log(PNN)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	1,22	[1,20 à 1,23]	1,24	[1,22 à 1,25]	+0,01	[0,01 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	1,28	[1,27 à 1,30]	1,31	[1,29 à 1,33]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	ET d'être né homme	-0,07	[-0,09 à -0,05]	-0,07	[-0,08 à -0,05]	**(0,00)**	**[-0,02 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,02	[-0,06 à 0,02]	0,04	[-0,01 à 0,08]	+0,04	[0,00 à 0,08]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,16	[0,12 à 0,21]	0,24	[0,20 à 0,29]	+0,03	[0,00 à 0,07]
	ET d'être né homme	-0,19	[-0,26 à -0,13]	-0,19	[-0,24 à -0,15]	**(0,00)**	**[-0,02 à 0,01]**
Log(Ly)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,61	[0,60 à 0,62]	0,63	[0,62 à 0,64]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,58	[0,57 à 0,60]	0,60	[0,59 à 0,61]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	ET d'être né homme	0,02	[0,00 à 0,04]	0,03	[0,01 à 0,04]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,02]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,07	[0,03 à 0,12]	0,14	[0,10 à 0,18]	+0,04	[0,00 à 0,08]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,02	[-0,06 à 0,02]	0,04	[-0,00 à 0,09]	+0,02	[-0,01 à 0,06]
	ET d'être né homme	+0,08	[0,01 à 0,15]	+0,09	[0,05 à 0,13]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,02]**
Pq	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	237,9	[235,7 à 239,9]	236,1	[233,8 à 238,6]	-0,61	[-2,31 à 1,17]
	Nées-Femmes (moyenne)	257,4	[255,2 à 259,6]	259,3	[256,9 à 261,7]	+0,90	[-0,83 à 2,57]
	ET d'être né homme	-19,66	[-22,97 à -16,51]	-21,23	[-23,52 à -18,99]	**(-1,23)**	**[-3,63 à 1,20]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,19	[-0,23 à -0,15]	-0,22	[-0,26 à -0,18]	-0,01	[-0,04 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,17	[0,13 à 0,21]	0,20	[0,16 à 0,24]	+0,02	[-0,02 à 0,05]
	ET d'être né homme	-0,36	[-0,41 à -0,30]	-0,38	[-0,43 à -0,34]	**(-0,02)**	**[-0,07 à 0,02]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

L'effet de la défavorisation sociale précoce est plus défavorable chez les femmes pour la CRP et le Fibrinogène (Fib) (taux plus élevés). Comme les taux sont en moyenne plus élevés chez les femmes, cela se traduit par une augmentation des différences H-F lorsque l'environnement social précoce est défavorisé. On ne montre pas de différences d'effets concernant les autres biomarqueurs inflammatoires.

Biomarqueurs endocriniens

Dans la cohorte NCDS-58, nous avons analysé l'interaction sexe*environnement social précoce sur les biomarqueurs neuroendocriniens. Les résultats sont décrits dans les tables 29.

TABLE 29 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les biomarqueurs endocriniens, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384)

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
Cortisol t1	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	20,83	[20,15 à 21,46]	21,38	[20,77 à 21,98]	+0,55	[-0,17 à 1,28]
	Nées-Femmes (moyenne)	21,19	[20,60 à 21,84]	21,75	[21,12 à 22,40]	+0,56	[-0,22 à 1,25]
	ET d'être né homme	-0,37	[-1,12 à 0,42]	-0,37	[-1,06 à 0,34]	**(0,00)**	**[-0,71 à 0,75]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,05	[-0,09 à 0,01]	0,00	[-0,04 à 0,04]	+0,05	[-0,02 à 0,11]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,01	[-0,06 à 0,04]	0,04	[-0,01 à 0,08]	+0,05	[-0,02 à 0,11]
	ET d'être né homme	-0,03	[-0,02 à 0,06]	-0,03	[-0,02 à 0,06]	**-0,00)**	**[-0,06 à 0,07]**
Cortisol t1-t2	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	12,02	[11,34 à 12,69]	12,13	[11,49 à 12,78]	+0,11	[-0,67 à 0,87]
	Nées-Femmes (moyenne)	13,31	[12,63 à 13,97]	13,62	[12,98 à 14,30]	+0,31	[-0,46 à 1,01]
	ET d'être né homme	-1,29	[-2,12 à -0,49]	-1,49	[-2,25 à -0,74]	**(-0,20)**	**[-0,91 à 0,53]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,06	[-0,11 à -0,02]	-0,06	[-0,10 à -0,02]	+0,01	[-0,06 à 0,07]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,05	[0,00 à 0,10]	0,07	[0,03 à 0,11]	+0,03	[-0,04 à 0,09]
	ET d'être né homme	-0,11	[-0,18 à -0,04]	-0,13	[-0,20 à -0,06]	**(-0,02)**	**[-0,08 à 0,05]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

On ne montre pas de différences d'effets sur les biomarqueurs endocriniens.

Autres biomarqueurs

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sexe*environnement social précoce sur d'autres biomarqueurs. Les résultats sont décrits dans les tables 30.

TABLE 30 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les autres biomarqueurs, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384)

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
DEP	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	579,6	[573,8 à 585,5]	557,2	[551,65 à 562,8]	-22,3	[-30,1 à -15,1]
	Nées-Femmes (moyenne)	405,8	[401,5 à 409,8]	386,7	[383,3 à 390,3]	-19,0	[-23,9 à -14,2]
	ET d'être né homme	+173,8	[167,4 à 180,7]	+170,5	[164,2 à 177,0]	**(-3,31)**	**[-10,95 à 3,37]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,69	[0,66 à 0,73]	0,53	[0,50 à 0,56]	-0,16	[-0,21 à -0,11]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,54	[-0,57 à -0,52]	-0,68	[-0,70 à -0,66]	-0,14	[-0,17 à -0,10]
	ET d'être né homme	+1,24	[1,20 à 1,28]	+1,21	[1,18 à 1,25]	**(-0,02)**	**[-0,08 à 0,03]**
Constances							
Hb	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	151,2	[150,8 à 151,7]	151,5	[151,9 à 151,9]	+0,10	[-0,23 à 0,44]
	Nées-Femmes (moyenne)	133,7	[133,3 à 134,1]	134,3	[133,9 à 134,8]	+0,14	[-0,15 à 0,44]
	ET d'être né homme	+17,5	[16,8 à 18,1]	+17,4	[17,0 à 17,8]	**(-0,12)**	**[-0,54 à 0,31]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,69	[0,66 à 0,72]	0,71	[0,67 à 0,74]	+0,01	[-0,02 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,68	[-0,71 à -0,65]	-0,63	[-0,67 à -0,60]	+0,01	[-0,01 à 0,03]
	ET d'être né homme	+1,36	[1,31 à 1,41]	+1,36	[1,32 à 1,39]	**(-0,01)**	**[-0,04 à 0,02]**
Log(Créat)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	4,41	[4,41 à 4,42]	4,39	[4,38 à 4,40]	-0,01	[-0,01 à -0,01]
	Nées-Femmes (moyenne)	4,18	[4,17 à 4,18]	4,16	[4,15 à 4,16]	-0,01	[-0,01 à -0,01]
	ET d'être né homme	+0,24	[0,23 à 0,25]	+0,23	[0,23 à 0,24]	**(-0,00)**	**[-0,01 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,72	[0,68 à 0,77]	0,56	[0,52 à 0,60]	-0,08	[-0,12 à -0,05]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,58	[-0,61 à -0,55]	-0,66	[-0,70 à -0,62]	-0,04	[-0,06 à -0,02]
	ET d'être né homme	+1,30	[1,25 à 1,36]	+1,26	[1,22 à 1,31]	**(-0,04)**	**[-0,08 à 0,00]**
Log(ALAT)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	3,39	[3,37 à 3,42]	3,43	[3,41 à 3,46]	+0,01	[-0,01 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	2,88	[2,87 à 2,90]	2,92	[2,90 à 2,93]	+0,01	[0,00 à 0,03]
	ET d'être né homme	+0,52	[0,49 à 0,55]	+0,52	[0,50 à 0,53]	**(0,00)**	**[-0,02 à 0,02]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,51	[0,47 à 0,56]	0,59	[0,55 à 0,63]	+0,02	[-0,02 à 0,05]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,51	[-0,54 à -0,48]	-0,44	[-0,48 à -0,40]	+0,03	[0,00 à 0,05]
	ET d'être né homme	+1,04	[0,98 à 1,09]	+1,02	[0,98 à 1,06]	**(-0,01)**	**[-0,05 à 0,03]**
Log(GGT)	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	3,42	[3,39 à 3,44]	3,51	[3,48 à 3,55]	+0,03	[0,01 à 0,06]
	Nées-Femmes (moyenne)	2,86	[2,84 à 2,88]	2,93	[2,91 à 2,95]	+0,03	[0,02 à 0,05]
	ET d'être né homme	+0,52	[0,50 à 0,61]	+0,52	[0,54 à 0,59]	**(0,00)**	**[-0,03 à 0,03]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,48	[0,43 à 0,53]	0,63	[0,58 à 0,69]	+0,05	[0,01 à 0,09]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,42	[-0,44 à -0,38]	-0,30	[-0,34 à -0,26]	+0,05	[0,02 à 0,08]
	ET d'être né homme	+0,91	[0,85 à 0,97]	+0,91	[0,87 à 0,95]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,05]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

On ne montre pas de différences d'effets.

8.3 INTERACTIONS, SCORES BIOLOGIQUES

Dans les deux cohortes, nous avons analysé l'interaction sexe*environnement social précoce sur les scores biologiques. Les résultats sont décrits dans les tables 31 et 32.

TABLE 31 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les scores biologiques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [1]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
Count-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,27	[0,26 à 0,27]	0,29	[0,28 à 0,29]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,18	[0,17 à 0,19]	0,21	[0,21 à 0,22]	+0,03	[0,02 à 0,04]
	ET d'être né homme	+0,09	[0,07 à 0,10]	+0,07	[0,06 à 0,09]	**(-0,01)**	**[-0,02 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,13	[0,09 à 0,16]	0,24	[0,21 à 0,27]	+0,11	[0,06 à 0,16]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,30	[-0,33 à -0,26]	-0,14	[-0,17 à -0,11]	+0,16	[0,11 à 0,21]
	ET d'être né homme	+0,43	[0,38 à 0,48]	+0,38	[0,33 à 0,42]	**(-0,05)**	**[-0,11 à 0,01]**
Sex & Count-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,23	[0,22 à 0,24]	0,25	[0,24 à 0,26]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,21	[0,21 à 0,22]	0,25	[0,24 à 0,25]	+0,04	[0,03 à 0,04]
	ET d'être né homme	+0,02	[0,00 à 0,03]	+0,00	[-0,01 à 0,01]	**(-0,02)**	**[-0,03 à 0,00]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	-0,05	[-0,09 à -0,01]	0,05	[0,02 à 0,08]	+0,10	[0,05 à 0,15]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,12	[-0,16 à -0,08]	0,06	[0,03 à 0,09]	+0,18	[0,13 à 0,22]
	ET d'être né homme	+0,08	[0,01 à 0,13]	+0,00	[-0,06 à 0,04]	**(-0,08)**	**[-0,13 à -0,01]**
Constances							
Count-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,38	[0,37 à 0,39]	0,43	[0,42 à 0,44]	+0,01	[0,01 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,18	[0,17 à 0,19]	0,23	[0,22 à 0,25]	+0,01	[0,01 à 0,02]
	ET d'être né homme	+0,13	[0,12 à 0,15]	+0,13	[0,12 à 0,1]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,47	[0,43 à 0,51]	0,63	[0,59 à 0,68]	+0,06	[0,03 à 0,11]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,25	[-0,28 à -0,21]	-0,06	[-0,10 à -0,01]	+0,07	[0,04 à 0,10]
	ET d'être né homme	+0,61	[0,55 à 0,68]	+0,61	[0,56 à 0,65]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,05]**
Sex & Count-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,31	[0,30 à 0,32]	0,35	[0,34 à 0,36]	+0,01	[0,01 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,21	[0,20 à 0,22]	0,26	[0,25 à 0,27]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	ET d'être né homme	+0,01	[0,00 à 0,03]	+0,01	[0,00 à 0,02]	**(0,00)**	**[-0,01 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,25	[0,20 à 0,29]	0,41	[0,37 à 0,46]	+0,07	[0,03 à 0,11]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,18	[-0,22 à -0,15]	0,03	[-0,01 à 0,08]	+0,08	[0,04 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,06	[-0,01 à 0,13]	+0,04	[-0,01 à 0,08]	**(-0,01)**	**[-0,06 à 0,04]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

TABLE 32 – Effets du sexe et de la défavorisation sociale précoce sur les scores biologiques, NCDS-58 (N= 17 271) et Constances (N= 20 384) [2]

		Né·e·s-Avantagé·e·s		Né·e·s désavantagé·e·s		ET du désavantage précoce	
NCDS-58							
Sum-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,30	[0,29 à 0,31]	0,33	[0,32 à 0,34]	+0,03	[0,02 à 0,04]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,15	[0,14 à 0,16]	0,20	[0,19 à 0,21]	+0,05	[0,04 à 0,07]
	ET d'être né homme	+0,15	[0,13 à 0,16]	+0,12	[0,11 à 0,14]	**(-0,02)**	**[-0,04 à -0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,18	[0,14 à 0,22]	0,30	[0,27 à 0,33]	+0,12	[0,07 à 0,17]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,39	[-0,43 à -0,36]	-0,18	[-0,22 à -0,15]	+0,21	[0,16 à 0,26]
	ET d'être né homme	+0,58	[0,52 à 0,63]	+0,49	[0,43 à 0,54]	**(-0,09)**	**[-0,14 à -0,03]**
Constances							
Sum-based AL	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,30	[0,29 à 0,31]	0,33	[0,32 à 0,34]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,15	[0,14 à 0,16]	0,20	[0,19 à 0,21]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	ET d'être né homme	+0,20	[0,18 à 0,22]	+0,20	[0,18 à 0,21]	**(0,00)**	**[-0,02 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,18	[0,14 à 0,22]	0,30	[0,27 à 0,33]	+0,07	[0,04 à 0,11]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,39	[-0,43 à -0,36]	-0,18	[-0,22 à -0,15]	+0,08	[0,04 à 0,11]
	ET d'être né homme	+0,71	[0,64 à 0,77]	+0,70	[0,66 à 0,74]	**(0,00)**	**[-0,05 à 0,04]**
SM	Échelle originale						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,31	[0,30 à 0,32]	0,35	[0,34 à 0,36]	+0,01	[0,00 à 0,02]
	Nées-Femmes (moyenne)	0,21	[0,20 à 0,22]	0,26	[0,25 à 0,27]	+0,02	[0,01 à 0,03]
	ET d'être né homme	+0,11	[0,09 à 0,12]	+0,10	[0,09 à 0,11]	**(-0,01)**	**[-0,02 à 0,01]**
	Déviation standard (sd)						
	Nés-Hommes (moyenne)	0,25	[0,20 à 0,29]	0,41	[0,37 à 0,46]	+0,06	[0,02 à 0,09]
	Nées-Femmes (moyenne)	-0,18	[-0,22 à -0,15]	0,03	[-0,01 à 0,08]	+0,09	[0,06 à 0,12]
	ET d'être né homme	+0,44	[0,38 à 0,51]	+0,40	[0,36 à 0,45]	**(-0,03)**	**[-0,08 à 0,02]**

ET = Effet total ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
Le résultat en gras entre parenthèse est l'Effet d'Interaction (EI) additive $(Y_{11} - Y_{10}) - (Y_{01} - Y_{00})$.

On retrouve une différence d'effets significative seulement pour le score allostatique calculé à partir de la somme des z-scores (Sum-based), et seulement dans la cohorte NCDS-58 : l'effet de la défavorisation précoce est plus fort chez les femmes par rapport aux hommes. Dans cette même cohorte, l'effet de la défavorisation précoce les scores basés sur le nombre de paramètres à risques (Count-based) tendent aussi à être plus élevés chez les femmes, à la limite de la significativité.

8.4 SYNTHÈSE

L'effet de la défavorisation sociale précoce est globalement plus défavorable chez les femmes concernant les marqueurs métaboliques, c'est-à-dire l'IMC, le c-HDL, les Triglycérides (TG) (mais pas pour la Glycémie A Jeun (GAJ) plus défavorable chez les hommes). Comme les taux des biomarqueurs sont en moyenne plus élevés chez les hommes, cette différence d'effet se traduit par un écart H-F réduit lorsque l'environnement socio-économique précoce est défavorisé. On ne retrouve pas cette différence d'effet sur le score métabolique. L'effet de la défavorisation sociale précoce est aussi plus défavorable chez les femmes pour la CRP et Fibrinogène (taux plus élevé), ce qui se traduit pas une augmentation de l'écart H-F lorsque l'environnement socio-économique précoce est défavorisé. On ne montre pas de différences d'effets concernant les biomarqueurs hématologiques, cardiovasculaires, respiratoires, endocriniens, hépatiques et rénaux.

On retrouve cet effet plus défavorable chez les femmes de la défavorisation sociale précoce sur les scores allostatiques, mais seulement dans la cohorte NCDS-58. *A noter que nous avons, dans Constances, décrit les interactions avec la CSP paternelle, tandis que l'âge, l'origine et la CSP maternelle étaient considérés comme des facteurs de confusion. Le phénomène capturé était donc différent que celui capturé dans NCDS-58, qui était la contexte socio-économique familial et pas seulement paternel. Lorsqu'on n'ajustait pas sur la CSP maternelle (voir Annexe B.2), les résultats n'étaient cependant pas très différents.*

D'un point de vue pratique, l'interprétation des résultats est complexe et nécessite de donner de nombreuses informations pour bien comprendre l'effet d'interaction. En terme de présentation des résultats, nous nous sommes inspirés des propositions de Knol et VanderWeele (KNOL et VANDERWEELE, 2012), qui recommandaient pour présenter un effet interaction entre X et V :

- Présenter un rapport de risques (risque relatif, rapport de cotes, différences de risques) pour chaque strate de X et V avec une seule catégorie de référence (Ici nous avons plutôt présenté les moyennes observées dans chaque strate, ce qui, de notre point de vue, donnait plus d'information).
- Présenter un rapport de risques avec les IC de l'effet de X dans les strates de V et de l'effet de V dans les strates de X (nous avons ici présenté les différences de risques de cette façon).
- Présenter les mesures d'interactions sur les échelles additives et multiplicatives (nous avons ici utilisé l'échelle additive uniquement, comme expliqué dans la section 4.4,).
- Enumérer les facteurs de confusion pour lesquels la relation entre X et Y et entre V et Y ont été ajustés (les facteurs de confusion sont donnés dans les méthodes).

9

EXPLIQUER LES DIFFÉRENCES

9.1 MÉTHODES

Objectif 3 : Les différences entre les hommes et les femmes s'expliquent-elles par des mécanismes de genre ?

Pour répondre à l'objectif 3, nous avons réalisé une analyse de la médiation de l'effet du sexe sur les biomarqueurs et scores biologiques par le genre selon les 3 conceptualisations identifiées.

Stratégie (a) : médiation par un score de genre

Dans la stratégie (a), le genre étant conceptualisé comme une caractéristique individuelle, l'estimand correspondait à la proportion de l'Effet Total (ET) du sexe sur les biomarqueurs qui disparaissait lorsque tous les individus étaient *genrés* de la même manière. Cela correspondait à la *Proportion Eliminée (PE)* par le score de genre G, notée PE^G.

L'*effet restant du sexe lorsque toute la population est genrée de la même manière* correspond à l'Effet Direct Contrôlé (CDE), défini ici comme la différence entre le résultat moyen si toute la population était née de sexe masculin et le médiateur (score de genre) fixé à une valeur donnée (ici 0,5) et le résultat moyen si toute la population était née de sexe féminin et le médiateur (score de genre) fixé à la même valeur (0,5) (Pearl, 2022), et noté CDE^G.

$$CDE^G = \mathbb{E}[Y_{S=homme,G=0,5} - Y_{S=femme,G=0,5)}]$$

L'*effet du sexe qui disparaît lorsque toute la population est genrée de la même manière* correspond à l'Effet Eliminé (EE) et correspond à la différence entre l'Effet Total (ET) du sexe et l'Effet Direct Contrôlé (CDE), i.e. l'effet restant du sexe lorsque toute la population était genrée de la même manière. Enfin, la Proportion Eliminée (PE), notée ici PE^G, correspond à la part de l'ET qui est éliminée (VanderWeele, 2013b), soit :

$$PE^G = \frac{EE^G}{ET} = \frac{ET - CDE^G}{ET}$$

Dans les fonctions $\overline{Q}(S, L)$ et $\overline{Q}(S, G, L)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, L contenait la variable d'environnement social au début de la vie pour les données NCDS-58 et contenait l'âge, les CSPs parentales et l'origine géographique pour les données Constances. Nous avons inclus un terme d'interaction entre S et L, mais pas avec G.

Stratégie (b) : médiation par les caractéristiques sociales

Dans la stratégie (b), le genre étant conceptualisé comme un effet du sexe sur les caractéristiques socio-comportementales, l'estimand correspondait à la proportion de l'Effet Total (ET) du sexe sur les biomarqueurs qui disparaissait lorsque tous les individus ont les mêmes caractéristiques socio-comportementales. Cela correspondait à la *PE* par par l'ensemble des caractéristiques socio-comportementales Σ, notée CDE^{Σ}.

L'*effet restant du sexe lorsque toute la population est genrée de la même manière* correspond à l'Effet Direct Contrôlé (CDE), défini ici comme la différence entre le résultat moyen si toute la population était née de sexe masculin et les caractéristiques socio-comportementales fixées à une valeur donnée ε^* et le résultat moyen si toute la population était née de sexe féminin et les caractéristiques socio-comportementales fixées à la même valeur ε^* (voir l'annexe C.1 pour les valeurs fixes détaillées ε^* pour chaque variable) (Pearl, 2022), et noté CDE^{Σ}.

$$\text{CDE}^{\Sigma} = \mathbb{E}[Y_{S=\text{homme},\Sigma=\varepsilon^*} - Y_{S=\text{femme},\Sigma=\varepsilon^*)}]$$

L'*effet du sexe qui disparaît lorsque toute la population présente les mêmes caractéristiques socio-comportementales* correspond à l'Effet Eliminé (EE) et correspond à la différence entre l'Effet Total (ET) du sexe et l'Effet Direct Contrôlé (CDE), i.e. l'effet restant du sexe lorsque toute la population présente les mêmes caractéristiques socio-comportementales. Enfin, la Proportion Eliminée (PE), notée ici PE^{Σ}, correspond à la part de l'ET qui est éliminée (VanderWeele, 2013b), soit :

$$\text{PE}^{\Sigma} = \frac{\text{EE}^{\Sigma}}{\text{ET}} = \frac{\text{ET} - \text{CDE}^{\Sigma}}{\text{ET}}$$

Dans les fonctions $\overline{Q}(S, L)$ et $\overline{Q}(S, \Sigma, L)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, L contenait la variable d'environnement social au début de la vie pour les données NCDS-58 et contenait l'âge, les CSPs parentales et l'origine géographique pour les données Constances. Nous avons inclus un terme d'interaction entre S et L, mais pas avec Σ.

Stratégie (c) : modération par l'environnement social précoce

Dans la stratégie (c), le genre étant conceptualisé comme une interaction entre le sexe et l'environnement social, l'estimand correspondait à la proportion de l'Effet Total (ET) du sexe sur les biomarqueurs qui disparaît lorsque tous les individus ont un environnement social non genré. Nous avons considéré qu'un environnement social non genré observé n'était pas réaliste, nous avons donc plutôt considéré

un "environnement moins genré". Ici, pour définir l'environnement social, nous avons considéré uniquement l'environnement social précoce : l'environnement socio-économique familial dans NCDS-58 et la CSP paternelle dans Constances.

Nous avons fait l'hypothèse a priori que le groupe non défavorisé était moins genré que le groupe défavorisé. Par conséquent, l'Effet Eliminé (EE) EE^E a été mesuré comme la différence entre l'Effet Total (ET) du sexe et l'effet restant du sexe lorsque toute la population a été exposée à un environnement social précoce non défavorisé E = 0. L'effet *restant lorsque toute la population a été exposée à un environnement social précoce non défavorisé* correspond à l'effet total du sexe lorsque E=0, noté ET^0 et défini comme la différence entre le résultat moyen si toute la population était née de sexe masculin et que l'environnement social précoce était non défavorisé et le résultat moyen si toute la population était née de sexe féminin et que l'environnement social précoce était non défavorisé.

$$ET^0 = \mathbb{E}[Y_{S=homme,E=0} - Y_{S=femme,E=0}]$$

L'*effet du sexe qui disparaît lorsque toute la population a été exposée à un environnement social précoce non défavorisé* correspond à l'Effet Eliminé (EE) et correspond à la différence entre l'Effet Total (ET) du sexe et ET^0. Enfin, la Proportion Eliminée (PE), notée ici PE^E, correspond à la part de l'ET qui est éliminée, soit :

$$PE^E = \frac{ET - ET^0}{ET}$$

Dans les fonctions $\overline{Q}(S, E, L)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, E contenait la variable d'environnement social au début de la vie pour les données NCDS-58 et la CSP paternelle dans Constances, L contenait l'âge, la CSP maternelle et l'origine géographique pour les données Constances. Nous avons inclus un terme d'interaction entre S et L et S et E.

Remarque : pour cette cette dernière stratégie, on présente les mêmes résultats que ceux décrits dans la section précédente, mais avec une autre type d'indicateur, qui permet de comparer le résultat à ceux des autres stratégies.

9.2 PROPORTIONS ÉLIMINÉES, BIOMARQUEURS

Mesures anthropométriques

Dans les deux cohortes, nous avons la Proportion Eliminée (PE) par le genre de l'effet du sexe sur les deux mesures anthropométriques. Les résultats sont décrits dans la table 33.

TABLE 33 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les mesures anthropométriques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
NCDS-58									
IMC							-23,5	[-47,9 à -3,3]	*
Set complet	47,0	[1,1 à 96,6]	*	64,5	[13,1 à 118,2]	*			
Set comportemental	13,8	[-0,3 à 28,6]		13,7	[-0,2 à 28,4]				
Set réduit	0,1	[-10,5 à 10,3]		-0,1	[-10,7 à 10,2]				
RTH							-0,8	[-2,9 à 1,2]	
Set complet	5,3	[0,4 à 10,2]	*	4,2	[-0,8 à 9,1]				
Set comportemental	0,3	[-1,2 à 1,9]		0,2	[-1,3 à 1,8]				
Set réduit	2,4	[1,2 à 3,6]	*	2,4	[1,2 à3,6]	*			
Constances									
IMC							-47,8	[-86,3 à -16,9]	*
Set complet	5,6	[-5,9 à 17,3]		2,8	[-10,5 à 16,7]				
Set comportemental	-3,4	[-13,9 à 7,0]		-4,4	[-15,9 à 7,1]				
Set réduit	9,1	[-1,0 à 20,1]		6,5	[-2,7 à 17,4]				
RTH							-2,3	[-5,3 à 0,4]	
Set complet	2,9	[1,8 à 3,9]	*	2,8	[1,7 à 4,0]	*			
Set comportemental	2,2	[1,2 à 3,1]	*	2,3	[1,4 à 3,3]	*			
Set réduit	2,7	[1,7 à 3,7]	*	2,6	[1,7 à 3,6]	*			

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
** = IC n'inclut pas 0.*

On explique une partie des différences d'IMC par des différences de genre ou de caractéristiques socio-comportementales (cohorte NCDS-58, set complet). L'écart H-F pour l'IMC se réduit dans les deux cohortes lorsque l'environnement précoce était défavorisé (ce qui s'explique par l'effet de la défavorisation plus fort chez les femmes comme on l'a vu dans la section précédente). On explique aussi de 2 à 5% des différences de Ratio Taille/Hanche (RTH) par des différences de genre ou de caractéristiques socio-comportementales. L'écart cependant ne variait pas selon l'environnement social précoce, comme décrit chapitre 8.

Biomarqueurs cardiovasculaires

Dans les deux cohortes, nous avons la Proportion Eliminée (PE) par le genre de l'effet du sexe sur les biomarqueurs cardiovasculaires. Les résultats sont décrits dans la table 34.

TABLE 34 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs cardiovasculaires, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)	
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC
NCDS-58								
PAS							-1,3	[-6,2 à 3,6]
Set complet	9,3	[-3,6 à 21,7]		9,0	[-3,8 à 21,9]			
Set comportemental	2,5	[-1,4 à 6,6]		2,4	[-1,5 à 6,5]			
Set réduit	4,2	[1,2 à 7,0]	*	4,1	[1,1 à 7,1]	*		
PAD							-1,7	[-8,5 à 5,2]
Set complet	11,4	[-6,9 à 29,0]		14,4	[-4,6 à 31,6]			
Set comportemental	2,7	[-2,8 à 8,6]		2,7	[-2,7 à 8,6]			
Set réduit	5,7	[1,7 à 9,8]	*	5,6	[1,5 à 9,5]	*		
FC							-7,1	[-21,8 à 7,4]
Set complet	9,6	[-33,3 à 51,2]		36,3	[-6,0 à 78,2]			
Set comportemental	2,3	[-10,9 à 14,9]		2,7	[-10,2 à 15,6]			
Set réduit	-10,5	[-20,4 à -1,3]	*	-9,9	[-19,8 à -0,5]	*		
Constances								
PAS							-3,3	[-10,4 à 2,1]
Set complet	5,3	[3,0 à 7,9]	*	4,0	[1,6 à 6,8]	*		
Set comportemental	4,5	[2,4 à 6,8]	*	2,8	[0,8 à 5,2]	*		
Set réduit	7,2	[5,1 à 9,7]	*	5,6	[3,3 à 8,1]	*		
PAD							-3,9	[-14,1 à 5,1]
Set complet	9,4	[5,6 à 13,7]	*	7,8	[3,8 à 12,1]	*		
Set comportemental	8,1	[4,7 à 11,9]	*	5,6	[2,3 à 9,3]	*		
Set réduit	11,5	[7,9 à 15,6]	*	9,2	[5,7 à 13,4]	*		

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
** = IC n'inclut pas 0.*

On explique 3 à 12% des différences de PAS et PAD par des différences de genre ou de caractéristiques socio-comportementales. Concernant la Fréquence cardiaque (FC) cependant, si les femmes et les hommes avaient été genré·e·s de la même façon ou avaient eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales, les différences H-F auraient été plus larges d'environ 10%. Comme observé dans le chapitre 8, l'écart ne varie pas en fonction de l'environnement social précoce.

Biomarqueurs métaboliques

Les résultats sont décrits dans la table 35.

TABLE 35 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs métaboliques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
NCDS-58									
Cholestérol Total (CT)							-16,8	[-34,9 à 0,7]	
Set complet	5,0	[-37,2 à 43,0]		-3,7	[-49,2 à 35,7]				
Set comportemental	5,5	[-7,2 à 18,7]		5,7	[-7,3 à 18,4]				
Set réduit	1,9	[-7,5 à 11,6]		2,2	[-7,6 à 12,0]				
c-LDL							-24,0	[-43,0 à -6,4]	*
Set complet	-10,0	[-52,6 à 31,5]		-23,5	[-68,4 à 20,7]				
Set comportemental	-6,7	[-20,1 à 5,2]		-6,7	[-19,8 à 5,4]				
Set réduit	-8,6	[-18,3 à 0,4]		-8,5	[-18,0 à 0,8]				
c-HDL							-12,3	[-19,1 à -6,4]	*
Set complet	-12,4	[-28,3 à 3,4]		-17,2	[-33,9 à -0,6]	*			
Set comportemental	-9,0	[-14,6 à -3,1]	*	-9,0	[-14,6 à -3,2]	*			
Set réduit	-6,7	[-10,6 à -2,7]	*	-6,6	[-10,6 à -2,6]	*			
Log(TG)							-10,2	[-17,3 à -3,5]	*
Set complet	0,6	[-15,8 à 18,2]		-2,8	[-20,7 à 14,9]				
Set comportemental	1,4	[-4,0 à 6,9]		1,3	[-4,0 à 6,7]				
Set réduit	1,0	[-3,1 à 5,2]		1,2	[-2,9 à 5,3]				
HbA1c							-15,7	[-56,7 à 15,0]	
Set complet	-7,5	[-98,8 à 77,6]		-40,6	[-142,7 à 44,9]				
Set comportemental	-17,1	[-45,6 à 7,3]		-19,0	[-48,3 à 4,2]				
Set réduit	8,1	[-11,0 à 30,3]		8,1	[-10,6 à 30,2]				
Constances									
Cholestérol Total (CT)							-3,8	[-18,4 à 10,3]	
Set complet	8,6	[3,2 à 14,3]	*	4,0	[-2,7 à 10,2]				
Set comportemental	6,9	[1,7 à 12,4]	*	2,3	[-3,9 à 8,3]				
Set réduit	10,0	[4,8 à 10,3]	*	4,8	[-0,9 à 10,9]				
c-HDL							-10,7	[-17,3 à -4,2]	*
Set complet	-7,8	[-11,0 à -5,1]	*	-3,1	[-7,1 à 0,5]				
Set comportemental	-8,1	[-11,3 à -5,5]	*	-3,3	[-7,1 à 0,1]				
Set réduit	-9,2	[-12,2 à -6,5]	*	-4,3	[-8,2 à -0,9]	*			
Log(TG)							-6,5	[-13,7 à 0,7]	
Set complet	7,2	[4,0 à 10,3]	*	8,2	[5,0 à 11,5]	*			
Set comportemental	6,2	[3,4 à 9,2]	*	6,8	[3,7 à 9,7]	*			
Set réduit	7,0	[4,0 à 10,0]	*	7,4	[4,3 à 10,4]	*			
Glycémie A Jeun (GAJ)							10,4	[-0,2 à 20,6]	
Set complet	7,7	[3,5 à 11,9]	*	6,9	[2,5 à 11,5]	*			
Set comportemental	3,6	[0,0 à 7,5]	*	2,9	[-0,6 à 6,8]				
Set réduit	8,4	[4,4 à 12,4]	*	7,3	[3,4 à 11,5]	*			

PE = Proportion Éliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

Si les femmes et les hommes avaient été génré·e·s de la même façon, l'écart H-F aurait été moins large pour le Cholestérol Total (CT), les TG et la Glycémie A Jeun (GAJ) (dans Constances) et plus larges pour les c-HDL. Pour la stratégie (c), on retrouve les résultats décrits dans la section précédente.

Biomarqueurs inflammatoires

Dans les deux cohortes, nous avons la Proportion Eliminée (PE) par le genre de l'effet du sexe sur les biomarqueurs inflammatoires. Les résultats sont décrits dans la table 36.

TABLE 36 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs inflammatoires, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
NCDS-58									
Log(CRP)							51,5	[21,3 à 97,2]	*
Set complet	-9,7	[-90,7 à 63,2]		16,2	[-60,9 à 94,8]				
Set comportemental	1,5	[-23,3 à 24,0]		1,7	[-23,0 à 24,4]				
Set réduit	-10,2	[-31,0 à 6,6]		-10,0	[-30,7 à 6,8]				
Fibrinogène (Fib)							24,0	[11,2 à 37,0]	*
Set complet	25,0	[-10,2 à 65,1]		61,3	[23,3 à 102,3]	*			
Set comportemental	17,0	[5,7 à 28,7]	*	17,4	[6,5 à 29,2]	*			
Set réduit	1,5	[-6,9 à 10,4]		1,5	[-7,2 à 10,8]				
Log(IgE)							-0,6	[-19,4 à 15,8]	
Set complet	-13,8	[-69,5 à 33,6]		-33,1	[-90,4 à 17,2]				
Set comportemental	11,2	[-2,7 à 26,7]		10,9	[-3,3 à 26,3]				
Set réduit	6,2	[-4,2 à 17,0]		6,4	[-4,2 à 17,3]				
Constances									
Log(GB)							-9,0	[-104,4 à 80,3]	
Set complet	-81,9	[-213,6 à -33,43]	*	-122,4	[-318,9 à -52,9]	*			
Set comportemental	-90,2	[-235,5 à -39,6]	*	-122,5	[-317,3 à -57,5]	*			
Set réduit	-73,1	[-183,7 à -28,5]	*	-101,2	[-276,5 à -43,3]	*			
Log(PNN)							-1,3	[-27,4 à 25,4]	
Set complet	-21,7	[-34,6 à -10,7]	*	-33,9	[-50,6 à -21,3]	*			
Set comportemental	-22,5	[-34,0 à -12,1]	*	-32,7	[-46,9 à -21,2]	*			
Set réduit	-20,6	[-33,5 à -9,9]	*	-30,4	[-45,8 à -18,4]	*			
Log(Ly)							18,2	[-40,8 à 25,4]	
Set complet	28,1	[3,5 à 61,6]	*	39,9	[11,0 à 82,6]	*			
Set comportemental	39,4	[14,2 à 83,0]	*	47,2	[19,8 à 96,0]	*			
Set réduit	15,8	[-7,1 à 44,2]		21,7	[-6,0 à 55,1]				
Plaquettes (Pq)							7,4	[-4,6 à 19,5]	
Set complet	-4,1	[-9,0 à 0,6]		-4.9	[-10,1 à 0,0]				
Set comportemental	-4,4	[-8,7 à -0,1]	*	-4.9	[-9,3 à -0,6]	*			
Set réduit	-3,1	[-7,6 à 1,4]		-3,2	[-7,8 à 1,2]				

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
* = *IC n'inclut pas 0.*

Si les femmes et les hommes avaient eu les mêmes comportements ou les mêmes caractéristiques socio-comportementales, l'écart H-F concernant le Fibrinogène (Fib) aurait été réduit de 17% et 61% respectivement. L'écart aurait aussi été réduit de 30 à 50% concernant les Lymphocytes (Ly). Par contre, l'écart aurait été plus larges pour les Leucocytes (GB) globalement (73% à 122%), les PolyNucléaires Neutrophiles (PNN) (21% à 34%) et les Plaquettes (Pq) (4-5%). Pour la stratégie (c), on retrouve les résultats décrits dans la section précédente.

Biomarqueurs neuroendocrines

Dans la cohorte NCDS-58, nous avons la Proportion Eliminée (PE) par le genre de l'effet du sexe sur les deux biomarqueurs neuroendocrines. Les résultats sont décrits dans la table 37.

TABLE 37 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs neuroendocrines, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272)

	Stratégie (a)		Stratégie (b)			Stratégie (c)	
	PE (%)	95%IC	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC
NCDS-58							
Cortisol t1						–	–
Set complet	–	–	–	–			
Set comportemental	–	–	–	–			
Set réduit	–	–	–	–			
Cortisol t1-t2						9,0	[-25,1 à 46,4]
Set complet	18,2	[-86,5 à 132,5]	5,8	[-15,2 à 27,2]			
Set comportemental	17,9	[-15,6 à 59,3]	1,8	[-4,8 à 8,3]			
Set réduit	9,8	[-13,0 à 37,6]	4,9	[0,4 à 9,2]	*		

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.
* = *IC n'inclut pas 0.*

L'effet du sexe (et dénominateur de la PE) sur le cortisol t1 est très faible, les estimations étaient donc trop instables pour être données. Si les femmes et les hommes avaient eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales (set réduit), l'écart H-F aurait été réduit d'environ 5%.

Autres biomarqueurs

Dans la cohorte NCDS-58, nous avons la Proportion Eliminée (PE) par le genre de l'effet du sexe sur les autres biomarqueurs. Les résultats sont décrits dans la table 38.

TABLE 38 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs neuroendocrines, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)	
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC
NCDS-58								
DEP							-1,2	[-3,9 à 1,3]
Set complet	0,5	[-6,3 à 7,4]		3,6	[-6,3 à 7,4]			
Set comportemental	0,3	[-1,7 à 2,3]		0,4	[-1,7 à 2,3]			
Set réduit	-3,8	[-5,4 à -2,4]	*	-3,8	[-5,3 à -2,2]	*		
Constances								
Hémoglobine (Hb)							-0,3	[-2,9 à 2,2]
Set complet	1,0	[-0,0 à 2,0]		1,0	[-0,1 à 2,0]			
Set comportemental	0,6	[-0,3 à 1,6]		0,6	[-0,3 à 1,6]			
Set réduit	1,2	[0,25 à 2,1]	*	1,1	[0,1 à 2,0]	*		
Log(Créat)							-3,0	[-6,3 à 0,3]
Set complet	-3,8	[-5,0 à -2,6]	*	-3,7	[-4,8 à -2,6]	*		
Set comportemental	-2,7	[-3,7 à -1,6]	*	-2,7	[-3,7 à -1,7]	*		
Set réduit	-4,0	[-5,1 à -2,9]	*	-3,8	[-4,8 à -2,9]	*		
Log(ALAT)							-1,2	[-5,0 à 3,3]
Set complet	5,0	[3,3 à 6,9]	*	4,4	[2,6 à 6,3]	*		
Set comportemental	4,0	[2,4 à 5,8]	*	3,5	[1,9 à 5,2]	*		
Set réduit	5,2	[3,6 à 7,0]	*	4,6	[2,9 à 6,4]	*		
Log(GGT)							-0,2	[-5,4 à 5,2]
Set complet	13,1	[10,7 à 15,5]	*	11,0	[8,6 à 13,4]	*		
Set comportemental	12,5	[10,3 à 14,8]	*	10,1	[7,9 à 12,5]	*		
Set réduit	13,9	[11,7 à 16,2]	*	11,4	[9,2 à 13,77]	*		

Si les femmes et les hommes avaient été genré·e·s de la même façon ou eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales, l'écart H-F aurait été réduit pour l'hémoglobine (1%), l'ALAT (4-5%) et les GGT (10-14%). Il aurait cépendant été plus large pour le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) d'environ 4% et la Créatinine (Créat) (3-4%).

9.3 PROPORTIONS ÉLIMINÉES, SCORES BIOLOGIQUES

Les résultats sont décrits dans la table 39.

TABLE 39 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les scores biologiques, selon les 3 stratégies, NCDS-58 (N=17 272) et Constances (N=20 384)

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
NCDS-58									
Sum-based AL							-10,5	[-17,1 à 3,7]	*
Set complet	4,8	[-12,6 à 21,3]		-0,8	[-19,0 à 16,3]				
Set comportemental	1,4	[-3,5 à 7,0]		1,2	[-3,8 à 6,8]				
Set réduit	5,2	[1,2 à 9,0]	*	5,2	[1,2 à 8,9]	*			
Count-based AL							-8,3	[-17,7 à 1,4]	
Set complet	5,8	[-15,2 à 27,2]		-1,0	[-22,1 à 19,9]				
Set comportemental	1,8	[-4,8 à 8,3]		1,2	[-4,7 à 8,0]				
Set réduit	4,9	[0,4 à 9,2]	*	5,2	[0,2 à 9,2]	*			
Sex & Count-based AL							–	–	
Set complet	–	–		–	–				
Set comportemental	–	–		–	–				
Set réduit	–	–		–	–				
Constances									
Sum-based AL							-1,2	[-8,6 à 5,9]	
Set complet	10,0	[7,3 à 12,8]	*	10,0	[7,1 à 13,3]	*			
Set comportemental	8,6	[6,1 à 11,3]	*	8,0	[5,4 à 11,0]	*			
Set réduit	10,7	[8,1 à 13,5]	*	10,0	[7,4 à 12,9]	*			
Count-based AL							-1,1	[-10,2 à 7,1]	
Set complet	11,3	[8,0 à 14,6]	*	11,1	[7,8 à 14,6]	*			
Set comportemental	9,9	[7,1 à 12,9]	*	9,1	[6,4 à 12,1]	*			
Set réduit	12,3	[9,3 à 15,5]	*	11,4	[8,3 à 14,3]	*			
Sex & Count-based AL							–	–	
Set complet	–	–		–	–				
Set comportemental	–	–		–	–				
Set réduit	–	–		–	–				
SM							-9,9	[-22,3 à 2,2]	
Set complet	10,1	[5,8 à 14,8]	*	9,9	[4,9 à 15,0]	*			
Set comportemental	7,4	[3,5 à 11,4]	*	6,7	[2,1 à 11,1]	*			
Set réduit	12,0	[7,9 à 16,2]	*	11,1	[7,0 à 15,4]	*			

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

** = IC n'inclut pas 0.*

L'effet du sexe (et dénominateur de la PE) sur le score calculé de façon sexe-différenciée est très faible, les estimations étaient donc trop instables pour être données. Si les femmes et les hommes avaient été genré·e·s ou avaient eu les mêmes caractéristiques sociocomportementales, l'effet du sexe sur les scores allostatiques et sur le score métabolique aurait été réduit de 5 à 12%. On remarque que si l'effet de la défavorisation sociale précoce est différente selon le sexe dans NCDS-58 et pas dans Constances, les caractéristiques sociocomportementales et les scores de genre ont un effet plus fort dans Constances que dans NCDS-58.

9.4 SYNTHÈSE

Des mécanismes de genre expliquent une partie des différences pour certains biomarqueurs. Ces mécanismes sont de trois types.

— *Médiation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre* : si les individus avait été *genrés* de la même façon (score de genre fixé, stratégie (a)) ou avait eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales (statégie (b)), l'écart entre les hommes et les femmes aurait été moins élevé pour certains biomarqueurs. C'est le cas des mesures anthropométriques, des mesures de pression artérielle, des biomarqueurs métaboliques (sauf c-HDL), du Score Métabolique (SM), du Fibrinogène (Fib), des Lymphocytes (Ly) et des biomarqueurs hépatiques.

— *Atténuation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre* : si les individus avait été *genrés* de la même façon (score de genre fixé, stratégie (a)) ou avait eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales (statégie (b)), l'écart entre les hommes et les femmes aurait été plus élevé pour certains biomarqueurs. C'est le cas pour la Fréquence cardiaque (FC), le c-HDL, les biomarqueurs inflammatoires (sauf Fib et Ly) et la Créatinine (Créat).

— *Différence d'effet selon l'environnement social précoce* : on retrouve les résultats décrits dans le chapitre 8 précédent, c'est-à-dire un écart qui augmente (IMC, c-LDL c-HDL, Triglycérides (TG), sum-based AL) ou diminue (CRP, Fib) avec la défavorisation sociale précoce. Comme décrit dans le chapitre précédent, cette variation s'explique par un effet plus fort de la défavorisation précoce chez les femmes.

En terme de stratégies et mesures, on remarque que la présentation des résultats de la stratégie (c), qui avait été pensée ainsi pour être comparable aux deux autres, ne donne pas assez de détails pour être interprétable et comprise directement. Les informations données dans le chapitre 8 précédent sont nécessaires pour comprendre les mécanismes en jeu. On remarque que les stratégies (a) et (b) donnent globalement des résultats similaires. Concernant les sets de variables utilisés pour ces stratégies, même s'ils ne donnent pas de résultats extrêmement différents, les tailles d'effet varient d'un set à l'autre. Les médiateurs pouvant avoir des effets opposés, leur présence ou absence dans le set peut expliquer une partie de cette variabilité.

10

VARIATIONS DES EXPLICATIONS

10.1 MÉTHODES

Enjeux et objectifs

Les résultats des sections précédentes ont permis d'identifier des mécanismes de genre mais ont également ouvert de nombreuses questions, qui soulèvent elles-mêmes des enjeux méthodologiques complexes. Tout d'abord, il semblait intéressant d'explorer plus finement les voies de médiation impliquées. Par exemple, nous avons expliqué 5 à 10% des différences de PAS entre les hommes et les femmes par des mécanismes de genre, mais à quoi cela est-il dû exactement ? De plus, les effets variaient selon le set de variables utilisé, suggérant que certains médiateurs pouvaient avoir des effets opposés qui s'annulaient lorsqu'ils étaient analysés ensemble. L'étape suivante semblait donc d'explorer plus finement les mécanismes en jeu. Nous avons voulu commencer à explorer le rôle spécifique de certains médiateurs. Dans l'analyse préliminaire que nous présentons dans ce chapitre, nous nous sommes donc intéressés plus spécifiquement au niveau d'éducation et à la consommation d'alcool.

De plus, nous avons voulu étendre la conceptualisation (c) (le genre comme une interaction sexe*environnement social), au social *tout au long de la vie* et non plus seulement à l'environnement social précoce. Les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie n'ont en effet probablement pas le même impact chez les femmes et chez les hommes. Par exemple, le fait d'avoir un niveau d'éducation bas n'a probablement pas le même impact sur la vie d'une femme que sur celle d'un homme, car il n'a peut-être pas la même "valeur" socialement. Il était donc potentiellement important d'explorer aussi l'interaction entre le sexe et les médiateurs. L'interaction entre le sexe et ces caractéristiques socio-comportementales définies au cours de la vie est cependant plus complexe à analyser car elles dépendent aussi du sexe.

Objectif 4 : Les différences entre les hommes et les femmes varient-elles lorsque les caractéristiques socio-comportementales au cours de la vie varient ?

L'objectif était donc d'étudier plus précisément des chemins de médiation tout en prenant en compte l'interaction possible du médiateur avec l'exposition. Pour commencer nous avons choisi deux médiateurs : le niveau d'éducation et la consommation d'alcool.

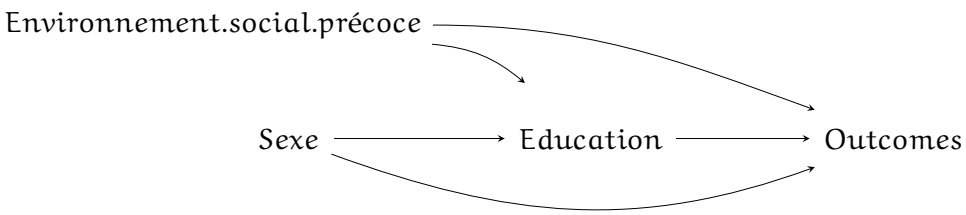
Remarque : ce chapitre concerne un travail encore préliminaire, tant sur l'approche, les analyses, l'interprétation et la présentation des résultats.

Hypothèses préalables

Jusqu'ici l'ensemble des facteurs intermédiaires (descendants du sexe S et ascendant des outcomes Y) étaient analysés "en bloc". Lorsque l'on étudie plus précisément l'un de ces facteurs, disons M, il nous faut préciser nos hypothèses quant aux relations entre le facteur M et les autres facteurs intermédiaires L1. Ces derniers peuvent en effet jouer le rôle de facteurs de confusion intermédiaires lorsqu'ils descendent de S, mais sont des causes communes de M et Y (VanderWeele, Vansteelandt et Robins, 2014). Pour identifier cela, il était nécessaire de faire des DAG spécifiques à chaque analyse pour préciser nos hypothèses préalables.

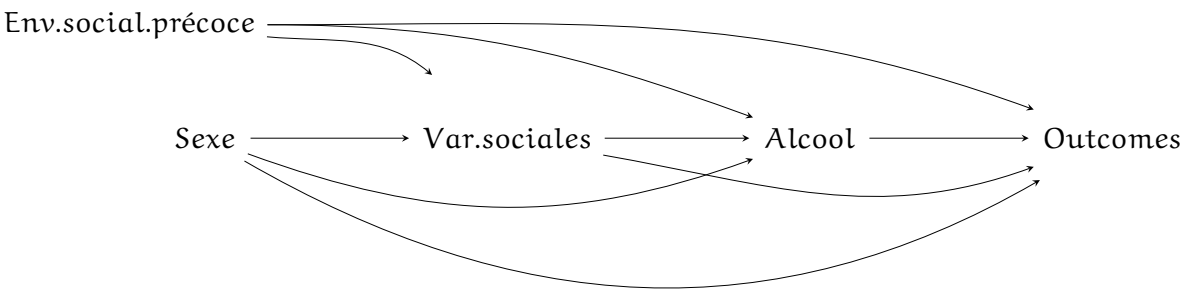
Concernant le *niveau d'éducation*, nous faisons l'hypothèse ici que le niveau d'éducation est un ascendant des autres variables sociales (emploi, CSP, statut marital, etc.) et des comportements (tabagisme, consommation d'alcool, etc.). Le DAG est décrit Figure 12. Pour cette analyse, on considère donc qu'il n'y avait pas de confusion intermédiaire.

Figure 12 – DAG, Niveau d'éducation comme médiateur



Concernant la *consommation d'alcool*, nous faisons l'hypothèse ici que les variables sociales intermédiaires (niveau d'éducation, statut marital ainsi que toutes les variables sociales utilisées précédemment pour décrire les capitaux culturels, économiques et sociaux) ainsi qu'un comportement (la prise de risque) en sont des ascendants. Le DAG est décrit Figure 13. Pour cette analyse, toutes ces variables ont donc été considérées comme des facteurs de confusion intermédiaires.

Figure 13 – DAG, Consommation d'alcool comme médiateur



Analyse

Cette analyse étant au stade exploratoire, nous l'avons effectuée seulement sur la cohorte NCDS-58 et seulement sur 100 échantillons bootstrappés et imputés. Les mécanismes d'intérêt étaient :

— Le *niveau d'éducation*, i.e. un niveau d'éducation inférieur ou supérieur au niveau "O" à 23 ans.
— La *consommation d'alcool*, i.e. une consommation quotidienne ou non à 33 ans.

Pour répondre à l'objectif, nous avons abordé l'effet d'interaction de deux façons.

D'abord, nous avons analysé les médiateurs (dans l'analyse principale) d'intérêt comme des expositions (dans cette analyse spécifique). Pour simplifier, nous avons donc désigné ces facteurs (niveau d'éducation puis consommation d'alcool) comme des *mécanismes* d'intérêt. Les estimands étaient :

— L'Effet Total (ET) du mécanisme dans chaque catégorie de sexe, fixée par intervention, soit :

$$\mathrm{ET}^{\mathrm{F}}(M) = \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=1} - Y_{S=\mathrm{H},M=0}]$$

$$\mathrm{ET}^{\mathrm{H}}(M) = \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{F},M=1} - Y_{S=\mathrm{F},M=1}]$$

— L'Effet d'Interaction (EI) entre le mécanisme et le sexe, correspondant à la différence de l'effet du mécanisme quand la catégorie de sexe change, théoriquement équivalent à la différence de l'effet du sexe quand la catégorie du mécanisme change, soit :

$$\begin{aligned}
\mathrm{EI}(S*M) &= \mathrm{ET}^{\mathrm{H}}(M) - \mathrm{ET}^{\mathrm{F}}(M) \\
&= \mathrm{ET}^{1}(S) - \mathrm{ET}^{0}(S) \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=1} - Y_{S=\mathrm{H},M=0}] - \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{F},M=1} - Y_{S=\mathrm{F},M=0}] \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=0} - Y_{S=\mathrm{F},M=0}] - \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=1} - Y_{S=\mathrm{F},M=1}] \\
&= \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=1} - Y_{S=\mathrm{H},M=0} - Y_{S=\mathrm{F},M=1} + Y_{S=\mathrm{F},M=0}]
\end{aligned}$$

Les différents effets sont donnés en écart-type, sauf pour l'effet d'interaction donné dans les deux échelles (écart-types et échelle originale).

Ensuite, nous avons considéré le mécanisme d'intérêt comme un médiateur. Nous avons alors utilisé la méthode de décomposition en 4 chemins proposés par VanderWeele (VanderWeele, 2014) pour identifier les effets de médiation et d'interaction entre le sexe et le mécanisme. Les estimands étaient donc :

— L'Effet Direct Contrôlé (CDE) du sexe, dans la catégorie de référence du mécanisme (niveau d'éducation haut ou pas de consommation d'alcool)

$$\mathrm{CDE}(S) = \mathbb{E}[Y_{S=\mathrm{H},M=0} - Y_{S=\mathrm{F},M=0}]$$

— L'Effet d'Interaction de Référence (RIE) du sexe, la différence d'effet direct du sexe, lorsque le mécanisme change de niveau (niveau d'éducation bas ou consommation d'alcool)

$$RIE(S) = \mathbb{E}[(Y_{S=H,M=1} - Y_{S=H,M=0} - Y_{S=F,M=1} + Y_{S=F,M=0}) \times (M_{S=F})]$$

— L'Effet Naturel Indirect Pur (PNIE) ou Effet Médié Principal (PME) du sexe, l'effet médié du sexe par le mécanisme, lorsque le mécanisme est fixé à son niveau de référence (niveau d'éducation haut ou pas de consommation d'alcool)

$$PME(S) = \mathbb{E}[(Y_{S=H,M=1} - Y_{S=H,M=0}) \times (M_{S=H} - M_{S=F})])$$

— L'Effet d'Interaction Médié (MIE) du sexe, la différence d'effet médié du sexe par le mécanisme, lorsque le mécanisme change de niveau (niveau d'éducation bas ou consommation d'alcool)

$$MIE(S) = \mathbb{E}[(Y_{S=H,M=1} - Y_{S=H,M=0} - Y_{S=F,M=1} + Y_{S=F,M=0}) \times (M_{S=H} - M_{S=F})]$$

Les différents effets sont calculés à partir des z-scores et donc exprimés en Déviation standard (sd).

Dans les fonctions $f(Y|S, L0, L1, M)$ utilisées pour estimer les résultats potentiels, S contenait la variable de Sexe, L0 contenait la variable d'environnement social au début de la vie, L1 contenait les facteurs de confusion intermédiaire lorsqu'il y en avait (lorsque M est la consommation d'alcool), et M contenait le mécanisme d'intérêt (niveau d'éducation ou consommation d'alcool). Nous avons inclus des termes d'interaction entre S et L0 et entre S et M, mais pas entre S et L1, ni entre L0 et L1, ni entre L0 et M, ni entre les variables contenues dans une même catégories (L0, L1).

Dans les fonctions $f(M|S, L0)$ utilisées pour estimer les mécanismes potentiels, S contenait la variable de Sexe et L0 contenait la variable d'environnement social au début de la vie. Nous avons inclus des termes d'interaction entre S et L0.

Pour prendre en compte la confusion intermédiaire, nous avons utilisé la méthode des effets interventionnels (VanderWeele, Vansteelandt et Robins, 2014), dont le principe pour calculer les effets directs n'est plus de fixer le médiateur à une valeur donnée (CDE), ni à une valeur *qui aurait été observée sous une certaine exposition* (effets naturels), mais plutôt à un niveau choisi de façon aléatoire dans la distribution du médiateur sous une certaine exposition et conditionnellement aux facteurs de confusion de base (non intermédiaires).

Une partie des codes R de cette section est donnée en Annexes C.1.

10.2 MÉDIATION ET INTERACTION, NIVEAU D'ÉDUCATION

Effets du niveau d'éducation

Concernant l'effet d'interaction entre le niveau d'éducation et le sexe, les résultats sont donnés dans la Table 40.

TABLE 40 – Effets totaux selon le sexe d'avoir eu un faible niveau d'éducation à 23 ans sur les biomarqueurs à 44-45 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte NCDS-58 (N = 17 271)

	Effet Total (ET) d'un niveau d'éducation bas						Effet d'Interaction (EI) Sexe*Education					
	do(Femmes) (sd)			do(Hommes) (sd)			Déviation standard (sd)			Échelle originale		
	ET^F	95%IC		ET^H	95%IC		EI	95%IC		EI	95%IC	
IMC	+0,14	[0,09 à 0,19]	*	+0,07	[0,02 à 0,11]	*	-0,07	[-0,13 à -0,01]	*	-0,36	[-0,67 à -0,03]	*
RTH	+0,24	[0,20 à 0,29]	*	+0,23	[0,18 à 0,28]	*	-0,01	[-0,06 à 0,04]		-0,00	[-0,01 à 0,00]	
PAS	+0,07	[0,01 à 0,14]	*	+0,07	[0,01 à 0,14]	*	-0,01	[-0,06 à 0,06]		-0,13	[-1,01 à 1,01]	
PAD	+0,07	[0,00 à 0,14]	*	+0,05	[-0,01 à 0,11]		-0,02	[-0,09 à 0,04]		-0,26	[-0,94 à 0,42]	
FC	+0,09	[0,02 à 0,16]	*	+0,14	[0,08 à 0,20]	*	+0,05	[-0,02 à 0,10]		+0,51	[-0,16 à 1,09]	
CT	+0,06	[0,02 à 0,11]	*	-0,03	[-0,08 à 0,04]		-0,09	[-0,15 à -0,04]	*	-0,10	[-0,16 à -0,04]	*
c-LDL	+0,07	[0,01 à 0,12]	*	-0,01	[-0,07 à 0,05]		-0,08	[-0,14 à -0,04]	*	-0,08	[-0,13 à -0,04]	*
c-HDL	-0,19	[-0,25 à -0,12]	*	-0,11	[-0,15 à -0,06]	*	+0,08	[0,02 à 0,14]	*	+0,03	[0,01 à 0,06]	*
Log (TG)	+0,16	[0,11 à 0,22]	*	+0,04	[-0,01 à 0,11]		-0,12	[-0,18 à -0,05]	*	-0,06	[-0,09 à -0,03]	*
HbA1c	+0,15	[0,08 à 0,21]	*	+0,14	[0,07 à 0,21]	*	-0,01	[-0,07 à 0,06]		-0,00	[-0,05 à 0,04]	
Log (CRP)	+0,27	[0,21 à 0,33]	*	+0,21	[0,14 à 0,28]	*	-0,06	[-0,13 à -0,01]	*	-0,08	[-0,15 à -0,01]	*
Log (IgE)	+0,07	[0,00 à 0,14]	*	+0,00	[-0,06 à 0,07]		-0,07	[-0,13 à 0,01]		-0,10	[-0,20 à 0,02]	
Fib	+0,36	[0,28 à 0,44]	*	+0,28	[0,22 à 0,36]	*	-0,07	[-0,14 à 0,01]		-0,05	[-0,09 à 0,00]	
Cort. t1	+0,01	[-0,08 à 0,08]		-0,01	[-0,09 à 0,07]		-0,02	[-0,01 à 0,04]		-0,26	[-1,09 à 0,47]	
Cort. t1-t2	-0,08	[-0,16 à -0,01]	*	-0,09	[-0,16 à -0,03]	*	-0,01	[-0,08 à 0,05]		-0,16	[-0,09 à 0,55]	
DEP	-0,19	[-0,22 à -0,16]	*	-0,31	[-0,36 à -0,26]	*	-0,12	[-0,17 à -0,06]	*	-16,78	[-24,09 à -8,87]	*
S-AL	+0,22	[0,17 à 0,28]	*	+0,13	[0,07 à 0,20]	*	-0,09	[-0,15 à -0,03]	*	-0,02	[-0,04 à -0,01]	*
C-AL	+0,19	[0,13 à 0,24]	*	+0,11	[0,05 à 0,17]	*	-0,08	[-0,13 à -0,01]	*	-0,02	[-0,03 à -0,00]	*
S&C-AL	+0,19	[0,13 à 0,24]	*	+0,10	[0,06 à 0,16]	*	-0,09	[-0,15 à -0,02]	*	-0,02	[-0,03 à -0,00]	*

ET^S = Effet total (en sd) d'avoir eu un bas niveau d'éducation sur les biomarqueurs et scores lorsque le sexe est fixé ;
*EI = Intéraction Sexe*Niveau d'éducation = différence d'ET lorsque le sexe change pour masculin $ET^M - ET^F$;*
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

Le niveau d'éducation a un effet défavorable pour tous les biomarqueurs sauf le cortisol t1 chez les femmes et sur tous les biomarqueurs sauf le cortisol t1, la PAD, le Cholestérol Total (CT), Triglycérides (TG) et IgE chez les hommes.

L'effet défavorable du faible niveau d'éducation est plus fort chez les femmes de façon significative pour l'IMC, le CT, le c-HDL, les TG, la CRP et sur les scores allostatiques, quelque soit le mode de calcul. L'effet est cependant plus fort chez les hommes pour le Débit Expiratoire de Pointe (DEP).

Décomposition de l'effet du sexe

Nous avons ensuite décomposé l'effet total du sexe sur les biomarqueurs et les scores via le niveau d'éducation à 23 ans en 4 chemins. Les résultats sont donnés table 41

TABLE 41 – Décomposition de l'effet du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans via le niveau d'éducation à 23 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271)

	Effets directs (sd)						Effets indirects (sd)					
	CDE			RIE			PME			MIE		
	Effets	95%IC		Effets	95%IC		Effets	95%IC		Effets	95%IC	
IMC	+0,21	[0,15 à 0,25]	*	-0,03	[-0,05 à 0,00]		+0,01	[0,01 à 0,01]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
RTH	+1,35	[1,32 à 1,38]	*	0,00	[-0,02 à 0,00]		+0,02	[0,01 à 0,02]	*	0,00	[0,00 à 0,00]	
PAS	+0,68	[0,64 à 0,72]	*	0,00	[-0,02 à 0,02]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[0,00 à 0,00]	
PAD	+0,52	[0,47 à 0,56]	*	-0,01	[-0,03 à 0,01]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,00]	
FC	-0,27	[-0,32 à -0,20]	*	0,02	[-0,01 à 0,04]		+0,01	[0,00 à 0,01]		0,00	[0,00 à 0,01]	
CT	+0,24	[0,20 à 0,27]	*	-0,03	[-0,05 à -0,01]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		-0,01	[-0,01 à 0,00]	
c-LDL	+0,23	[0,20 à 0,27]	*	-0,03	[-0,05 à -0,01]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		-0,01	[-0,01 à 0,00]	
c-HDL	-0,59	[-0,66 à -0,54]	*	+0,03	[0,01 à 0,05]	*	+0,05	[0,03 à 0,06]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
Log (TG)	+0,56	[0,50 à 0,62]	*	-0,04	[-0,06 à -0,02]	*	+0,01	[0,01 à 0,02]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
HbA1c	+0,12	[0,08 à 0,16]	*	0,00	[-0,02 à 0,02]		+0,01	[0,00 à 0,02]		0,00	[0,00 à 0,00]	
Log (CRP)	-0,13	[-0,19 à -0,07]	*	-0,02	[-0,05 à 0,00]		+0,02	[0,01 à 0,02]	*	0,00	[-0,01 à 0,00]	
Log (IgE)	+0,25	[0,19 à 0,25]	*	-0,02	[-0,05 à 0,00]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,00]	
Fib	-0,28	[-0,33 à -0,23]	*	-0,03	[-0,05 à 0,00]		+0,02	[0,02 à 0,03]	*	0,00	[-0,01 à 0,00]	
Cort. t1	-0,03	[-0,08 à 0,04]		-0,01	[-0,04 à 0,02]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,00]	
Cort. t1-t2	-0,11	[-0,17 à -0,06]	*	-0,01	[-0,03 à 0,02]		-0,01	[-0,01 à 0,00]		0,00	[0,00 à 0,00]	
DEP	+1,29	[1,23 à 1,31]	*	-0,04	[-0,06 à -0,02]	*	-0,01	[-0,02 à -0,01]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
S-AL	+0,55	[0,51 à 0,58]	*	-0,03	[-0,05 à -0,01]	*	+0,01	[0,01 à 0,02]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
C-AL	+0,42	[0,38 à 0,46]	*	-0,03	[-0,05 à -0,00]	*	+0,01	[0,01 à 0,02]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	
S&C-AL	+0,06	[0,00 à 0,10]		-0,03	[-0,05 à -0,01]	*	+0,01	[0,01 à 0,02]	*	-0,01	[-0,01 à 0,00]	

95%IC = Intervalle de Confiance à 95% de la moyenne, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.
CDE = Effet Direct Contrôlé ; RIE = Effet d'Interaction de Référence ; PME = Effet Médié Principal ; MIE = Effet d'Interaction Médié

On observe que, pour tous les médiateurs pour lesquels l'effet du sexe était significatif, la quasi totalité de l'effet ne passe pas par le niveau d'éducation (CDE très large par rapport aux autres chemins).

L'effet du sexe est modifié par le niveau d'éducation (RIE significatif) pour les lipides, le DEP et les scores : l'écart diminue (CT, c-LDL, TG, DEP, scores) ou augmente (c-HDL) lorsque le niveau d'éducation est bas (probablement parce que l'effet du niveau d'éducation est plus fort chez les femmes, comme on l'a vu plus haut).

Une partie des différences entre les hommes et les femmes passe par des différences de niveau d'éducation à 23 ans (PME significatif) pour les mesures anthropométriques, le c-HDL, les TG, la CRP, le Fibrinogène (Fib) et les scores. L'écart entre les hommes et les femmes concernant le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) est atténué *lorsque* le niveau d'éducation est bas.

On ne montre pas que l'effet du sexe sur les biomarqueurs cardiovasculaires, les biomarqueurs neuroendocrines et les IgE est modifié par ou passe par le niveau d'éducation. On ne montre d'effet d'interaction médiée pour aucun des biomarqueurs.

On remarque que le mode de calcul des scores de Charge allostatique (AL) ne fait varier que l'Effet Direct Contrôlé (CDE).

10.3 MÉDIATION ET INTERACTION, CONSOMMATION D'ALCOOL

Effets de la consommation quotidienne d'alcool

Concernant l'effet d'interaction entre la consommation d'alcool et le sexe, les résultats sont donnés dans la Table 42.

TABLE 42 – Effets totaux selon le sexe d'avoir une consommation quotidienne d'alcool à 33 ans sur les biomarqueurs à 44-45 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte NCDS-58 (N = 17 271)

	Effet Total (ET) de la consommation d'alcool						Effet d'Interaction (EI) Sexe*Alcool					
	do(Femmes) (sd)			do(Hommes) (sd)			Déviation standard (sd)			Échelle originale		
	ET^F	95%IC		ET^H	95%IC		EI	95%IC		EI	95%IC	
IMC	-0,15	[-0,26 à -0,05]	*	-0,04	[-0,12 à 0,04]		+0,11	[0,00 à 0,22]	*	+0,53	[0,01 à 1,06]	*
RTH	+0,03	[-0,05 à 0,10]		+0,04	[-0,02 à 0,09]		+0,01	[-0,06 à 0,10]		0,00	[-0,00 à 0,01]	
PAS	+0,08	[-0,02 à 0,18]		+0,15	[0,07 à 0,22]	*	+0,06	[-0,03 à 0,14]		+1,02	[-0,46 à 2,31]	
PAD	+0,12	[0,01 à 0,23]	*	+0,19	[0,10 à 0,27]	*	+0,06	[-0,03 à 0,16]		+0,65	[-0,34 à 1,66]	
FC	+0,02	[-0,09 à 0,14]		+0,07	[-0,04 à 0,14]		+0,05	[-0,05 à 0,14]		+0,55	[-0,52 à 1,49]	
CT	+0,06	[-0,02 à 0,15]		+0,07	[0,00 à 0,14]	*	+0,01	[-0,09 à 0,11]		+0,01	[-0,10 à 0,12]	
c-LDL	-0,10	[-0,18 à -0,02]	*	-0,06	[-0,14 à 0,03]		+0,04	[-0,05 à 0,13]		+0,04	[-0,05 à 0,12]	
c-HDL	+0,43	[0,32 à 0,56]	*	+0,30	[0,19 à 0,39]	*	-0,13	[-0,24 à -0,03]	*	-0,05	[-0,09 à -0,01]	*
Log (TG)	-0,07	[-0,18 à 0,02]		0,00	[-0,08 à 0,08]		+0,06	[-0,05 à +0,14]		+0,03	[-0,03 à 0,08]	
HbA1c	-0,15	[-0,20 à -0,08]	*	-0,15	[-0,21 à -0,07]	*	-0,01	[-0,08 à 0,05]		0,00	[-0,06 à 0,04]	
Log (CRP)	-0,13	[-0,20 à 0,00]	*	+0,01	[-0,08 à 0,10]		+0,13	[0,03 à 0,14]	*	+0,16	[0,04 à -0,28]	*
Log (IgE)	+0,06	[-0,03 à 0,14]		+0,11	[0,01 à 0,21]	*	+0,05	[-0,03 à 0,13]		+0,07	[-0,04 à 0,19]	
Fib	-0,29	[-0,39 à -0,18]	*	-0,12	[-0,20 à -0,04]	*	+0,17	[0,07 à 0,26]	*	+0,10	[0,05 à 0,16]	*
Cort. t1	+0,03	[-0,14 à 0,16]		+0,07	[-0,06 à 0,18]		-0,04	[-0,09 à 0,03]		+0,43	[-0,72 à 1,42]	
Cort. t1-t2	-0,02	[-0,17 à 0,10]		+0,02	[-0,10 à 0,11]		-0,04	[-0,07 à 0,13]		+0,43	[-0,77 à 1,49]	
DEP	-0,01	[-0,07 à 0,05]		-0,06	[-0,14 à 0,02]		-0,05	[-0,13 à 0,03]		-7,05	[-18,99 à 3,73]	
S-AL	-0,01	[-0,11 à 0,10]		+0,09	[0,00 à 0,18]	*	+0,10	[0,00 à 0,20]	*	+0,03	[0,00 à 0,05]	*
C-AL	-0,01	[-0,10 à 0,08]		+0,08	[0,00 à 0,17]	*	+0,09	[0,00 à 0,17]	*	+0,02	[0,00 à 0,03]	*
S&C-AL	+0,02	[-0,08 à 0,11]		+0,08	[0,00 à 0,18]	*	+0,06	[-0,03 à 0,15]		+0,01	[-0,01 à 0,03]	

ET^S = Effet total (en sd) d'avoir une consommation d'alcool quotidienne sur les biomarqueurs et scores lorsque le sexe est fixé ;
*EI = Intéraction Sexe*Consommation d'alcool = différence d'ET lorsque le sexe change pour masculin $ET^M - ET^F$;*
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

L'effet de la consommation quotidienne est diverse : elle tend à diminuer l'IMC, les biomarqueurs métabolique (sauf c-HDL et CT) les biomarqueurs inflammatoires (sauf IgE), elle tend à augmenter les PAS, PAD, CT, c-HDL et IgE.

L'effet est variable selon le sexe, par exemple la consommation quotidienne d'alcool diminue la CRP chez les femmes, alors qu'on ne montre aucun effet chez les hommes. De la même façon, la consommation quotidienne d'alcool augmente la Charge allostatique (AL), quelque soit le mode de calcul, chez les hommes, mais pas chez les femmes. Globalement, la consommation d'alcool quotidienne est significativement moins favorable chez les hommes pour l'IMC, le c-HDL, la CRP, le Fib et les scores AL.

Décomposition de l'effet du sexe

Nous avons ensuite décomposé l'effet total du sexe sur les biomarqueurs et les scores via la consommation quotidienne d'alcool à 33 ans en 4 chemins. Les résultats sont donnés table 43

TABLE 43 – Décomposition de l'effet du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans via la consommation quotidienne d'alcool à 33 ans, cohorte NCDS-58 (N = 17 271)

	Effets directs (sd)						Effets indirects (sd)					
		CDE			RIE			PME			MIE	
	Effets	95%IC		Effets	95%IC		Effets	95%IC		Effets	95%IC	
IMC	+0,19	[0,14 à 0,23]	*	+0,01	[0,00 à 0,02]		-0,02	[-0,03 à -0,01]	*	+0,01	[0,00 à 0,02]	
RTH	+1,35	[1,33 à 1,38]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
PAS	+0,66	[0,62 à 0,70]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]		+0,01	[0,00 à 0,02]	
PAD	+0,49	[0,45 à 0,53]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]		+0,01	[0,00 à 0,02]	
FC	-0,25	[-0,29 à -0,20]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,01]	
CT	+0,20	[0,16 à 0,23]	*	0,00	[-0,01 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
c-LDL	+0,21	[0,17 à 0,25]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		-0,01	[-0,02 à 0,00]		+0,00	[0,00 à 0,01]	
c-HDL	-0,59	[-0,66 à -0,54]	*	-0,01	[-0,02 à 0,00]		+0,05	[0,03 à 0,06]	*	-0,01	[-0,03 à 0,00]	
Log (TG)	+0,52	[0,46 à 0,57]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		-0,01	[-0,02 à 0,00]		+0,01	[-0,01 à 0,02]	
HbA1c	+0,14	[0,10 à 0,19]	*	0,00	[-0,01 à 0,00]		-0,02	[-0,02 à -0,01]	*	0,00	[-0,01 à 0,00]	
Log (CRP)	-0,15	[-0,20 à -0,09]	*	+0,01	[0,00 à 0,02]		-0,01	[-0,03 à 0,00]	*	+0,01	[0,00 à 0,03]	
Log (IgE)	+0,21	[0,16 à 0,26]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]		+0,01	[0,00 à 0,01]	
Fib	-0,29	[-0,34 à -0,24]	*	+0,01	[0,01 à 0,02]	*	-0,03	[-0,04 à -0,02]	*	+0,02	[0,01 à 0,03]	*
Cort. t1	-0,05	[-0,10 à 0,02]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,02]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
Cort. t1-t2	-0,13	[-0,18 à -0,06]	*	0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,02 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
DEP	+1,23	[1,20 à 1,27]	*	0,00	[-0,01 à 0,00]		0,00	[-0,01 à 0,00]		-0,01	[-0,01 à 0,00]	
S-AL	+0,51	[0,46 à 0,54]	*	+0,01	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]	
C-AL	+0,38	[0,34 à 0,43]	*	+0,01	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]	
S&C-AL	+0,02	[-0,04 à 0,06]		0,00	[0,00 à 0,01]		0,00	[-0,01 à 0,01]		+0,01	[0,00 à 0,02]	

95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

On observe que, pour tous les médiateurs pour lesquels l'effet du sexe était significatif, la quasi totalité de l'effet ne passe pas par la consommation quotidienne d'alcool (CDE très large par rapport aux autres chemins).

L'effet du sexe est modifié par la consommation d'alcool (RIE significatif) seulement pour le Fibrinogène (Fib) : le taux de Fib est plus élevé chez les femmes (ET négatif), cette différence diminue *lorsque* la consommation d'alcool est quotidienne (RIE positif), ce qui s'explique par le fait que le taux de Fib est plus diminué par la consommation quotidienne d'alcool chez les femmes par rapport aux hommes (voir Table 42). Une partie de cette différence est aussi expliquée par les différences de consommation d'alcool entre les hommes et les femmes (PME négative), même si lorsque la consommation d'alcool est quotidienne en raison du sexe, l'écart est réduit (MIE positive).

Une partie des différences entre les hommes et les femmes passe par des différences de consommation d'alcool à 33 ans (PME significatif)

pour l'IMC, le c-HDL, la CRP et le Fibrinogène (Fib). L'écart entre les hommes et les femmes concernant l'HbA1c est atténué par un niveau d'éducation est bas.

On ne montre pas que l'effet du sexe sur les biomarqueurs cardiovasculaires, sur les biomarqueurs neuroendocriniens, sur le biomarqueur respiratoire et sur les scores est modifié par ou passe par le niveau d'éducation.

10.4 SYNTHÈSE

Cette section présente un travail exploratoire, réalisé sur une seule base de données pour deux mécanismes. Il est prévu de répliquer cette analyse sur 1 000 bases de données bootstrappées, sur la base de données Constances et d'explorer d'autres mécanismes.

Nous avons choisi deux mécanismes à explorer : le niveau d'éducation, un marqueur du capital culturel, et la consommation d'alcool, un comportement a priori très genré. Le fait de décomposer l'effet du sexe sur des biomarqueurs en chemins liés à un seul phénomène induit des effets de taille très faible (voir Table 43 et 41). Cependant, nous avons pu identifier qu'un niveau d'éducation faible a un effet plus défavorable chez les femmes et explique en partie l'écart homme-femme concernant certains lipides et les scores de Charge allostatique (AL) (voir Table 41 et Table 40).

La consommation d'alcool a un effet plus complexe, mais on a observé qu'une consommation quotidienne augmente significativement l'AL seulement chez les hommes, même si on ne retrouve pas cette interaction dans la décomposition en 4 chemins.
A noter qu'une "consommation d'alcool quotidienne" ne représente probablement pas la même quantité d'alcool consommée ni le même type de consommation selon le sexe de naissance, ce qui peut avoir un impact sur les résultats. Ceci est discuté dans la section de la partie 12.3 de la partie Discussion.

Quatrième partie

DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans cette partie, nous reprenons les principaux résultats, que nous mettons en perspective par rapport à la littérature, par type de biomarqueurs. Nous discutons ensuite des forces et limites de cette thèse pour quatre aspects : populations, stratégies, mesures et analyses. Nous terminons par les implications et perspectives ouvertes par ce travail pour la prise en compte du sexe et pour la prise en compte du genre, mais aussi sur le plan méthodologique.

11 SYNTHÈSE GÉNÉRALE

11.1 RÉSULTATS PRINCIPAUX

Dans les deux cohortes, nous avons observé que la distribution de tous les biomarqueurs, sauf le cortisol t1, étaient en moyenne significativement différentes entre les personnes nées femmes et les personnes nées hommes (voir chapitre 7). La taille de l'effet du sexe variait de 0,1 Déviation standard (sd) à 1,4sd. Pour chaque biomarqueur, la taille de l'effet du sexe de naissance était plus importante que la taille de l'effet de la défavorisation sociale précoce, sauf pour la CRP et les Leucocytes (GB). Globalement, les mesures biologiques étaient plus défavorables chez les hommes par rapport aux femmes, sauf pour la fonction respiratoire et la plupart des biomarqueurs inflammatoires, plus défavorables chez les femmes.

La taille de l'effet du sexe variait en fonction de l'environnement social précoce pour certains biomarqueurs (voir chapitre 8). On a en effet observé que la défavorisation sociale précoce a un effet plus défavorable chez les femmes sur le taux de lipides, l'IMC, la CRP, le Fibrinogène (Fib) et les scores. Selon le sens global de l'effet du sexe, cela a pour conséquence de réduire (marqueurs métaboliques, scores) ou augmenter (marqueurs inflammatoire) les différences hommes-femmes lorsque l'environnement social précoce est défavorisé.

Dans le chapitre 9, nous avons identifié trois types de mécanisme de genre : (1) *Médiation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre* : si les individus avait été *genré·e·s* de la même façon ou avait eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales, l'écart entre les hommes et les femmes aurait été moins élevé pour certains biomarqueurs. (2) *Atténuation de l'effet du sexe par des mécanismes de genre* : si les individus avait été *genré·e·s* de la même façon ou avait eu les mêmes caractéristiques socio-comportementales, l'écart entre les hommes et les femmes aurait été plus élevé pour certains biomarqueurs. (3) *Différence d'effet selon l'environnement ou les caractéristiques sociales* : l'effet du sexe peut être réduit ou augmenté selon l'exposition sociale précoce, mais aussi selon des caractéristiques sociales au cours de la vie comme le niveau d'éducation (voir chapitre 10).

11.2 COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

Mesures anthropométriques et biomarqueurs cardiométaboliques

Dans notre étude, les mesures anthropométriques, les biomarqueurs cardiovasculaires, métaboliques et le score métabolique étaient en moyenne plus défavorables chez les individus nés de sexe masculin (sauf la Fréquence cardiaque (FC)). Ces différences s'expliquaient en partie par des mécanismes de genre : soit elles variaient en fonction de l'environnement social précoce (lipides, IMC), du niveau d'éducation (lipides, IMC), soient elles diminuaient lorsqu'on fixait une partie des mécanismes de genre (toutes sauf la FC et le c-HDL).

On rappelle que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est un rapport entre le poids et la taille permettant d'identifier une situation de surpoids ($\geqslant$25) ou d'obésité ($\geqslant$30) (Weir et Jan, 2019). Le Ratio Taille/-Hanche (RTH) est un rapport entre le tour de taille et le tour de hanche, il donne une indication sur la répartition des graisses corporelles (plutôt androïde/abdominale ou gynoïde, dans les fesses et les cuisses), l'obésité abdominale (RTH élevé) étant plus défavorable (Gill et al., 2003).
Les mesures de pression artérielle correspondent à la pression avec laquelle le sang circule dans les artères, la Pression Artérielle Systolique (PAS) étant la pression maximale pendant la systole (contraction du ventricule cardiaque gauche) et la Pression Artérielle Diastolique (PAD) étant la pression minimale pendant la diastole (remplissage du ventricule cardiaque gauche). Une pression artérielle haute est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (Poulter, Prabhakaran et Caulfield, 2015). La Fréquence cardiaque (FC) correspond au nombre moyen de systoles (battements cardiaques) par minutes. La fréquence cardiaque est un prédicteur de mortalité et morbidité cardiovasculaire (Kannel et al., 1987).
Les lipides sont composés des Triglycérides (TG) et du Cholestérol Total (CT), lui même composés, entre autres, du Cholestérol High-Density Lipoprotein (c-HDL) et du Cholestérol Low-Density Lipoprotein (c-LDL). Ils sont fabriqués par le foie ou apportés par l'alimentation. Ils constituent les réserves en énergie pour l'organisme, mais, en excès dans le sang, ils se déposent sur les parois des artères (athérosclérose) et sont associés à un risque élevé de mortalité et morbidité cardiovasculaire (Andersson et al., 2014). Le c-HDL ayant un rôle d'élimination des lipides, c'est un taux bas qui est défavorable (Andersson et al., 2014).
La Glycémie A Jeun (GAJ) correspond à la concentration de glucose dans le sang. Une glycémie élevée témoigne d'une anomalie de régulation qui peut être liée notamment à une insuffisance de sécrétion de l'insuline (diabète insulino-dépendant) ou à une résistance des récepteurs cellulaires à l'insuline (diabète non insulino-dépendant),

l'insuline étant l'hormone responsable de l'entrée du glucose dans les cellules (Roden et Shulman, 2019). L'Hémoglobine Glyquée (HbA1c) est un autre marqueur de la régulation du glucose. Il correspond à la quantité de glucose fixé sur l'hémoglobine. Un taux élevé témoigne d'une glycémie élevée non pas en instantané comme la GAJ mais en moyenne sur une période de 3-4 mois (durée de vie d'un érythrocyte, cellule sanguine qui contient l'hémoglobine) (Makris et Spanou, 2011).

Nos résultats sont cohérents avec les connaissances antérieures : si les facteurs biologiques innés expliquent une partie de la variabilité des niveaux des biomarqueurs (Chang et al., 2010 ; Poulter, Prabhakaran et Caulfield, 2015) ainsi que les hormones sexuelles (Xu et al., 2022), le mode de vie joue également un rôle important sur tout le système cardiovasculaire et métabolique. En effet, les médicaments, le tabac, la consommation d'alcool, l'alimentation, la sédentarité, etc. sont des facteurs de risque identifiés d'obésité, dyslipidémie (Eliasson et al., 2006 ; Hegsted et al., 1965 ; Wilson, 1989), d'hypertension artérielle (Desai, 2020 ; Pazoki et al., 2018 ; Poulter, Prabhakaran et Caulfield, 2015) et de diabète (Forouhi et Wareham, 2014 ; Jannasch, Kröger et Schulze, 2017). Ces comportements variant selon le sexe de naissance, par le biais du phénomène de genre, il semble cohérent qu'une partie des différences entre les sexes puisse être expliquée par des mécanismes socio-comportementaux.

Nous avons aussi observé que la défavorisation sociale précoce et un niveau d'éducation bas ont un impact plus fort chez les femmes par rapport aux hommes. Nous faisons l'hypothèse que ces expositions ne représentent pas exactement la même chose chez les hommes et chez les femmes et sont plus ou différemment défavorables chez les femmes, ce qui explique qu'elles aient un impact plus fort sur le taux de lipides ou l'IMC dans ce groupe. Nous reviendrons sur ce point dans la section 12.3 de la discussion.

Biomarqueurs inflammatoires

Dans notre étude, les taux des biomarqueurs inflammatoires étaient en moyenne plus élevés chez les personnes nées de sexe féminin, sauf les taux d'IgE et de Lymphocytes (Ly), plus élevés chez les hommes. Les taux de ces biomarqueurs étaient en partie influencés par des mécanismes de genre : soit les différences de sexe diminuaient lorsqu'on contrôlait un partie des mécanismes de genre (Fibrinogène (Fib), Lymphocytes (Ly)), soit elles augmentaient (Leucocytes (GB), PolyNucléaires Neutrophiles (PNN), Plaquettes (Pq)), soient elles variaient en fonction de l'environnement social précoce (CRP, Fib), selon le niveau d'éducation (CRP), selon la consommation d'alcool (CRP, Fib).

La CRP et le Fibrinogène (Fib) sont des protéines fabriquées par le foie. Les Immunoglobuline E (IgE) sont des anticorps sécrétés par les lymphocytes B. Les Leucocytes (GB) (qui sont composés des polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles ; des Lymphocytes (Ly) et des monocytes) et les plaquettes sont des cellules sanguines fabriquées dans la moelle épinière. Ces biomarqueurs sont impliqués dans la réponse inflammatoire, notamment l'hémostase (Fib et Pq) et la lutte contre les infections virales (Ly notamment), bactériennes (PNN notamment) ou parasitaires (IgE notamment) (Amarasekera, 2011 ; Colman, 2006 ; Tarallo, 1981). S'ils sont impliqués à la phase aigue de l'inflammation, des taux élevés de ces biomarqueurs sont aussi observés en cas d'inflammation latente (*low-grade*) chronique (Greenfield et al., 2004 ; Kopec et al., 2017 ; Orio Jr et al., 2005 ; Purdy et Shatzel, 2021). Les IgE sont aussi connus pour être des marqueurs d'un terrain allergique (Amarasekera, 2011).

Les facteurs génétiques expliquent en partie la variabilité des taux, a priori 40-50% des niveaux de CRP (Greenfield et al., 2004) et moins de 50% des taux de Fibrinogène (Fib) (Colman, 2006). Des gènes liés à l'immunité ont d'ailleurs été identifiés sur le chromosomes X, et expliqueraient certaines différences immunitaires entre les hommes et les femmes, notamment la réactivité immunitaire plus fortes et le risque plus élevé de pathologies auto-immunes chez les femmes (Libert, Dejager et Pinheiro, 2010). Les niveaux d'œstrogènes, notamment au cours de la grossesse ou de la ménopause, sont aussi connus pour interférer avec les concentrations de CRP (Greenfield et al., 2004) et du Fib (Colman, 2006). Cependant, indépendemment ou en interaction avec les facteurs génétiques, les taux de ces biomarqueurs sont plus élevés en cas d'obésité, de diabète (Colman, 2006 ; Greenfield et al., 2004), de tabagisme (Colman, 2006 ; Greenfield et al., 2004 ; Kao, Shiesh et Wu, 2006), d'hypertension (Colman, 2006). Ils diminuent cependant avec certaines carences et avec la consommation d'alcool (ce qu'on retrouve ici) (Colman, 2006). Ils varient enfin selon l'alimentation et l'activité physique (Colman, 2006 ; Greenfield et al., 2004 ; Kao, Shiesh et Wu, 2006), et avec la prise de certains médicaments (Greenfield et al., 2004 ; Kao, Shiesh et Wu, 2006 ; Ridker et al., 2005). Ces déterminants socio-comportementaux variant selon le sexe de naissance, par le biais des processus de genre, il semble cohérent qu'une partie des différences hommes-femmes puisse varier.

Biomarqueurs neuroendocrines

Dans notre étude, les différences de taux de cortisol étaient très faibles et elles n'étaient notamment pas significatives à t1. La variation t1-t2 était légèrement moins élevée chez les hommes de -0,12sd [-0,18 à -0,06], de façon stable selon l'environnement social précoce. Cinq pourcent [0,4 à 9,2] de cet écart disparaissait lorsque les caractéris-

tiques socio-comportementales (set réduit) était similaires chez les nés-hommes et les nées-femmes. Un faible niveau d'éducation diminuait aussi la variation t1-t2 au cortisol.

Les différences entre hommes et femmes dans la réponse du cortisol au stress ont été largement décrites (Juster et al., 2016c). Le rôle des hormones sexuelles (œstrogène, testostérone) pour expliquer ces différences a été identifié. En particulier, les niveaux de cortisol varient lorsque les niveaux d'œstrogène varient (cycle menstruel, grossesse, utilisation de contraceptifs) (Kirschbaum et al., 1995). Ils existent cependant des facteurs socio-comportementaux en jeu dans les variabilités des taux de cortisol : le nombre et l'intensité des situations de stress (Juster et al., 2019), la perception du stress (Dickerson et Kemeny, 2004 ; Stroud, Salovey et Epel, 2002), le contexte (House, Robbins et Metzner, 1982 ; Kaplan et al., 1988 ; Kirschbaum et al., 1995 ; Seeman et al., 1994 ; Seeman et McEwen, 1996).

Au final, si des différences ont été observées sur des situations expérimentales de stress aigu, le cortisol salivaire semble assez peu sensible pour identifier des différences dans le quotidien de la population générale. Alors que le cortisol est un biomarqueur au centre de la théorie de la charge allostatique, il est pourtant l'un des seuls biomarqueurs qui n'augmente pas significativement avec la défavorisation sociale précoce, ni avec un faible niveau d'éducation, comme on aurait pu s'y attendre.

Autres biomarqueurs

Dans notre étude, les biomarqueurs hépatiques (ALAT, GGT), rénaux (Créat), respiratoires (DEP) et Hémoglobine (Hb) étaient tous plus élevés chez les hommes avec les écarts les plus élevés (sauf le RTH). Les écarts étaient stables selon l'environnement social précoce. Les taux de ces biomarqueurs étaient en partie influencés par des mécanismes de genre : soit les différences de sexe diminuaient lorsqu'on contrôlait une partie des mécanismes de genre (Hb et biomarqueurs hépatiques), soit elles augmentaient (Créatinine (Créat), Débit Expiratoire de Pointe (DEP)), soient elles variaient en fonction du niveau d'éducation (DEP).

Le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) est le débit maximal à la bouche atteint au cours d'une expiration, délivré avec une force maximale à partir du niveau d'inflation pulmonaire maximale (Pedersen, 1997). Le DEP est diminué en cas de pathologies respiratoires telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (Mergoni et Rossi, 2001). Les valeurs normales du DEP varient principalement entre fonction de l'âge, du sexe, de la taille et du volume de la cage thoracique (longueur et largeur du tronc) (Hankinson, Odencrantz et Fedan, 1999 ; Pedersen, 1997). Une partie des différences de sexe

serait d'ailleurs expliquée par les différences de volume thoracique liées à la stature (Pedersen, 1997), mais aussi les différences observées selon la race/ethnicité (Hankinson, Odencrantz et Fedan, 1999). Le DEP varie aussi en fonction du pourcentage de masse grasse, de la musculature, de l'exercice physique, du tabagisme et de facteurs environnementaux tels que la température ambiante, la pollution aérienne, la pression atmosphérique (Pedersen, 1997). Il serait intéressant d'envisager une analyse des différences observées contrôlées sur la stature (a minima à partir de la taille), tout en prenant en compte le fait que ces différences de stature peuvent aussi en partie s'expliquer par des mécanismes sociaux.

L'Alanine-Aminotransférase (ALAT) et les Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) sont des enzymes cellulaires utilisées dans la pratique clinique comme marqueurs de pathologies hépatiques (hépatites infectieuses, toxiques, ischémiques, cirrhoses, stéatoses, etc.) (Gao et al., 2021). La variation des taux, hors pathologies cliniques, seraient déterminés de 20 à 60% par des facteurs génétiques (Gao et al., 2021). Les taux varient aussi en fonction du sexe et de l'âge (Elinav et al., 2005). Un IMC élevé ou un tour de taille élevé, l'activité physique, la prise de contraceptifs oraux, de certains médicaments et la consommation d'alcool augmentent les taux (Clark, Brancati et Diehl, 2003 ; Elinav et al., 2005 ; Padda, Dev et Giannikopoulos, 2006). Certaines carences et la grossesse diminuent les taux (Bacq, 2013).

La Créatinine (Créat) sérique est un produit du métabolisme musculaire utilisée comme marqueur de la fonction rénale (Tsinalis et Binet, 2006). Ses taux augmentent lorsqu'il y a une insuffisance rénale (Tsinalis et Binet, 2006). Mais ils dépendent aussi fortement de la masse musculaire. Une valeur haute peut donc refléter simplement une forte masse musculaire et être donc plutôt favorable (Tsinalis et Binet, 2006). Il serait intéressant d'envisager une analyse des différences observées contrôlées sur la masse musculaire, tout en prenant en compte le fait que les différences de masse musculaire peuvent s'expliquer aussi en partie par des mécanismes sociaux.

L'Hémoglobine (Hb) est une protéine présente dans les érythrocytes et dont le rôle est de fixer et transporter l'oxygène des poumons aux tissus périphériques. Un taux bas d'Hb (anémie) est un marqueur du statut nutritionnel et général et est un prédicteur de mortalité et morbidité cardiovasculaire (Horwich et al., 2002 ; Su et al., 2023). Un taux élevé est aussi associé à une augmentation de la pression artérielle (Su et al., 2023 ; Xuan et al., 2018). Les taux dépendent de l'âge, du sexe, de l'alimentation (apport en fer), de l'IMC, du statut hormonal (Su et al., 2023). Le taux d'Hb est aussi diminué en cas d'inflammation. Une inflammation chronique est d'ailleurs la première cause d'anémie chez les personnes âgées et les personnes atteintes d'une pathologie chronique (Fraenkel, 2017).

Scores allostatiques

L'effet du sexe sur la Charge allostatique (AL) était significatif (Sum-based et count-based AL), cette charge étant plus élevée chez les hommes. L'effet était plus fort lorsque l'AL était mesurée avec une somme de z-score plutôt qu'avec le nombre de biomarqueurs à risque. Parmi les études rapportant le lien entre le sexe et la Charge allostatique (AL), environ la moitié ne rapporte pas de différences entre les hommes et les femmes, l'autre moitié retrouve constamment une charge plus haute chez les hommes (Kerr et al., 2020). On peut supposer que ces différences de résulats peut s'expliquer par les méthodes de calcul sexe-différenciés ou non, méthodes très variables d'une étude à une autre (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020) et pas toujours précisées (Duong et al., 2017). Ici, l'effet du sexe sur les biomarqueurs disparaissait en effet lorsque le mode de calcul du score était sexe-différencié.

Si les femmes et les hommes avaient été genré·e·s ou avaient eu les mêmes caractéristiques sociocomportementales, l'effet du sexe sur les scores allostatiques et sur le score métabolique aurait été réduit de 5 à 12%. Juster et al. avait aussi montré que des scores de masculinité élevés étaient associés à une AL plus haute chez les personnes de sexe masculin et chez les personnes de sexe féminin (Juster et Lupien, 2012a), ce qui va dans le même sens.

L'effet de la défavorisation précoce et d'un niveau d'éducation bas est plus fort chez les femmes par rapport aux hommes. Une consommation quotidienne d'alcool augmente la Charge allostatique (AL), quelque soit le mode de calcul, chez les hommes, mais pas chez les femmes. Nous faisons l'hypothèse que ces expositions ne représentent pas exactement la même chose chez les hommes et chez les femmes et sont plus ou différemment défavorables chez les femmes, ce qui explique qu'elles aient un impact plus fort sur les scores dans ce groupe. Nous reviendrons sur ce point dans la section 12.3 de la discussion. Nous remarquons que si l'effet direct du sexe disparaît quand le calcul des scores est sexe-différencié, les effets d'interactions avec l'environnement social précoce, le niveau d'éducation ou la consommation d'alcool ne disparaissaient pas.

Remarque : Les biomarqueurs et scores sont décrits pour une population d'âge moyen (40-50 ans et 44-45 ans). Le type et les tailles des effets ne sont donc bien sur pas généralisables aux autres tranches d'âge, pour lesquelles les processus physiologiques et sociologiques sont différents.

12 FORCES ET LIMITES

12.1 POPULATIONS

Dans cette étude, nous avons utilisé deux cohortes de grandes tailles et bien connues, avec une collecte prospective (NCDS-58) et transversale (vague d'inclusion de Constances) de données sociales et de santé. L'étude de ces cohortes comporte cependant plusieurs limites.

Dans la cohorte NCDS-58, une grande partie des participant·e·s a été perdue de vue, et ils·elles sont plus défavorisé·e·s que les participant·e·s ayant poursuivi, ce qui peut entraîner un biais de sélection. Nous avons donc choisi d'inclure tous les sujets vivants (aucune donnée manquante pour le statut de décès) au moment de la collecte des résultats afin de limiter ces biais de sélection. Cependant, en raison de l'inclusion de participant·e·s non présents, certaines données sont manquantes, notamment en ce qui concerne les biomarqueurs. Pour y remédier, nous avons effectué des imputations stochastiques uniques sur 1 000 bases de données bootstrappées. Nous avons également effectué une analyse de sensibilité uniquement sur les participant·e·s ayant assisté aux quatre vagues de collecte de données que nous avons utilisées, ce qui a donné des résultats similaires (voir Annexes B.1).

Dans la cohorte Constances, l'inclusion a été faite sur la base du volontariat, après invitation. Il existe aussi un biais de sélection, avec des patient·e·s plus jeunes, plus favorisé·e·s et plus souvent des femmes par rapport à la population générale. Nous avons donc utilisé la pondération fournie par les investigateurs (Santin et al., 2016) même si celle-ci n'était disponible que pour une partie de la cohorte. Cette pondération permettait de redresser une partie de la sélection (voir chapitre 4). Nous avons également effectué une analyse de sensibilité sur toute la population de la classe d'âge étudiée, sans pondération, ce qui a donné des résultats similaires (voir Annexes B.1). Dans cette base de données aussi nous avons effectué des imputations stochastiques uniques sur 1 000 bases de données bootstrappées afin de ne pas exclure de participant·e·s pour données manquantes tout en maintenant la variabilité.

12.2 STRATÉGIES

Notre approche est restée centrée sur une définition du genre centrée sur l'individu. Nous n'avons pas abordé ici les questions de l'impact structurel du genre, du sexisme, de la discrimination touchant les personnes queer, etc., qui font bien sûr partie de la problématique du genre, et qui ont évidemment aussi un impact sur la biologie et la santé. Dans cette thèse, nous n'avons pas non plus abordé le genre en tant qu'expérience de soi (identité de genre) ou en tant que type donné de psyché (personnalité de genre) - voir tableau 2. Les mécanismes de genre que nous souhaitions identifier concernaient spécifiquement le genre comme distributeur différentiel (le fait que, ou le processus par lequel, des caractéristiques sociales et comportements sont différemment distribués en fonction du sexe binaire de naissance) et le résultat de ce processus (niveau auquel les caractéristiques sociales et les comportements observables d'un individu correspondent aux stéréotypes/normes de masculinité ou de féminité de la population dont il·elle est issu·e).

Dans le cadre du champ d'étude que nous avions spécifié, nous avions défini trois stratégies méthodologiques pour explorer comment le genre pouvait expliquer les différences de santé entre les hommes et les femmes. L'utilisation de plusieurs stratégies, avec plusieurs ensembles de variables, nous a permis de saisir différents phénomènes, d'explorer la robustesse de nos analyses et de révéler les avantages et les inconvénients de ces différentes approches, comme le résume le Tableau 44.

TABLE 44 – Comment capturer le genre : avantages et inconvénients des 3 stratégies

Approaches	**Avantages principaux**	**Inconvénients principaux**
(a) Le genre comme une caractéristique individuelle	- Peut permettre la mesure d'un effet total du genre avec une seule mesure	- Sensible aux types et nombre de variables utilisées pour calculer le score - Difficile à interpréter et conceptuellement discutable
(b) Le genre comme une distribution différentielle des caractéristiques socio-comportementales en fonction du sexe de naissance	- Moins d'informations perdues - Moins difficile à interpréter - Différents chemins peuvent être analysés séparément	- Aussi sensible aux types et nombre de variables utilisées - L'*effet du genre* n'est pas directement mesurable
(c) Le genre comme une différence d'effet de l'environnement social en fonction du sexe de naissance	- Plus cohérent avec le concept systémique et intersectionnel du genre	- Dépend de l'hétérogénéité des processus de genre entre les groupes sociaux dans la population étudiée - Complexité dans le choix du groupe de référence, de l'échelle, de la présentation des résultats et de l'interprétation - Lorsque les variables sont des potentiels médiateurs du sexe, la confusion intermédiaire doit être prise en compte

Spécifiquement ici, les populations étudiées semblaient être relativement homogènes en termes de processus de genre, ce qui a réduit la pertinence de l'approche d'interaction avec la défavorisation sociale précoce. L'étude de l'intersection avec l'ethnicité/la race n'a pas été réalisée dans un premier temps en raison du faible nombre de migrants de première et deuxième génération dans la cohorte NCDS-58 et de personnes se déclarant d'une origine non Européenne dans la cohorte Constances. Il serait cependant intéressant de reproduire cette analyse dans d'autres populations, car la dynamique des phénomènes de genre peut varier considérablement selon la génération, l'âge, la culture, le contexte, etc., et l'impact sur les différences biologiques et de santé entre les femmes et les hommes sont probablement aussi très divers d'une population à l'autre.

12.3 MESURES

Scores allostatiques

Concernant la mesure de la charge allostatique, deux décisions étaient nécessaires concernant les scores : choisir les biomarqueurs à utiliser et choisir la méthodes de calcul. Le choix des biomarqueurs a été réalisé en l'absence de consensus dans la littérature, selon deux critères principaux : (1) représenter les 3 systèmes secondaires (cardiovasculaire, métabolique et inflammatoire) et le système neuroendocrien, si possible, de façon la plus équilibrée possible (1 à 2 biomarqueurs par système) ; et (2) que les scores soient basés sur les mêmes types de variables dans chaque cohorte quand cela était possible, afin de pouvoir les comparer. Nous n'avons pas inclus de mesures anthropométriques dans les scores, ni de biomarqueurs hépatiques ou rénaux, car ils ne répondaient pas à la définition originale de la charge allostatique. Mais nous avons choisis de les inclure dans l'analyse biomarqueurs par biomarqueurs car ils sont parfois utilisés. Les biomarqueurs ont été sélectionnés a priori, ce qui a peut-être réduit la sensibilité des scores, par exemple avec l'inclusion du cortisol t1 qui s'est montré finalement peu sensible dans les analyses biomarqueurs par biomarqueurs.

Au final, comme dans beaucoup d'analyse de la Charge allostatique (AL) (voir section 1.4), de nombreux biomarqueurs cardiométaboliques étaient disponibles alors qu'on disposait de biomarqueurs endocriniens seulement dans la cohorte NCDS-58. Pour le système inflammatoire, la CRP est le biomarqueur le plus utilisé dans la littérature et les Leucocytes (GB) et Plaquettes (Pq) semblent rarement utilisés (voir section 1.4). Cependant, nous ne disposions que de ces mesures comme marqueurs de l'inflammation dans la cohorte Constances, et ils avaient été décrits comme étant augmentés, comme la CRP, en cas d'inflammation latente (*low-grade*) chronique (Greenfield et al., 2004 ; Kopec et al., 2017 ; Orio Jr et al., 2005 ; Purdy et Shatzel, 2021). Nos résultats semblent en partie le confirmer car ils sont augmentés en cas de défavorisation sociale précoce, comme la CRP, sauf les Pq.

L'utilisation des trois méthodes de calcul a permit de comparer l'impact sur les résultats d'une méthode basée sur la somme des z-scores versus le compte des biomarqueurs à risque et de comparer l'impact d'une méthode basée sur des seuils sexe-spécifiques ou non. Nous reviendrons sur ce point dans la section 13 de la discussion. Cependant ces trois méthodes de calculs dépendent de la distribution dans la population (z-scores ou seuils), ce qui limite la généralisabilité et la comparaison des résultats entre plusieurs populations. Il y aurait peut-être un intérêt à définir des normes (moyenne/écart-type) de référence pour le calcul des z-scores afin de pouvoir comparer les scores d'une population à une autre.

Score de genre

La mesure qui pose peut-être le plus question ici est le score de genre. Pour le calculer, nous avons utilisé la méthode déjà utilisée par ailleurs du "diagnostic de genre" (Lippa, Martin et Friedman, 2000 ; Pelletier, Ditto et Pilote, 2015 ; Smith et Koehoorn, 2016). Le score de genre produit par cette méthode correspond à une mesure du niveau auquel un individu se conforme à un ensemble d'éléments constitutifs de la féminité ou de la masculinité dans une population, un lieu et un temps donnés, c'est-à-dire à la probabilité d'être "prédit homme ou femme" à partir de dimensions sociales (Colineaux et al., 2022). Habituellement cependant, les variables choisies parmi les variables disponibles (analyses secondaires de données) pour calculer ce score sont des variables connues pour être très genrées et en rapport avec la sphère professionnelle ou domestique (type de profession, rapport à la charge domestique, aux soins, etc.) ou liés à la personnalité (voir les exemples donnés en introduction 2.4). Cela peut probablement s'expliquer par le fait que ces scores ont été développés dans les champs de la santé mentale et de la santé au travail. Nous avons choisi de considérer ici que le système ou processus de genre n'impacte pas seulement ces aspects de la vie classiquement décrits comme genrés mais diffuse dans toutes les dimensions socio-comportementales de la vie. Nous avons donc choisi d'utiliser un ensemble plus large de caractéristiques individuelles socio-comportementales, pour lesquelles nous faisions l'hypothèse *a priori* que la distribution pouvait être différente selon le sexe de naissance en raison du phénomène de genre, ce qui peut en théorie concerner tout phénomène socio-comportemental.

Le choix d'inclure les mêmes variables pour calculer le score ou séparément selon la stratégie (a) ou (b) est peut-être plus discutable. Le score (stratégie a) a en effet pour ambition de capturer le phénomène latent, diffus, de la performance de genre qui aurait un impact sur la santé par divers mécanismes, mécanismes qui n'impliqueraient pas directement les variables utilisées pour calculer ce score. Utiliser ces variables de façon séparée (stratégie b), en tant qu'ensemble de médiateurs, implique au contraire des hypothèses plus causales, mécanistiques, c'est à dire que l'effet puisse passer effectivement par chacune des variables identifiées et non seulement par le phénomène latent qu'elles représentent ensemble.

Nous avons quand même choisi d'inclure les mêmes variables, afin de pouvoir comparer les résultats des stratégies. Nous avons donc choisi les variables sur la base de critères intermédiaires entre ces deux approches. Dans la cohorte NCDS-58 par exemple, nous avions des variables relatives à l'activité de loisirs (faire de la danse, jouer d'un instrument de musique,...) qui auraient pu être pertinentes pour calculer le score de genre mais qui étaient plus difficilement justi-

fiables en tant que médiateurs causaux de l'effet du sexe sur les biomarqueurs.

Cependant, à un moindre niveau, la stratégie (b) qui supposait de garder les médiateurs séparés ne s'affranchit pas complètement de l'idée de capturer un phénomène latent et non uniquement des chemins mécanistiques, causaux. En effet, les variables étaient utilisées comme des marqueurs de capitaux sociaux, intellectuels, économiques ou de types de comportements. Même sans passer par un score, on cherchait donc à qualifier un type de profil à travers ces variables, sans faire l'hypothèse stricte que l'effet passait effectivement par le fait de faire la lessive, posséder son logement, avoir des enfants, etc. Cela pose la question, dans le cadre de la méthodologie d'inférence causale, de la consistance des mesures utilisées.

Consistance des mesures

Une des conditions d'identifiabilité d'un effet causal est en effet la consistance/ cohérence (*consistency*), qui renvoit à la façon dont sont définis les expositions et médiateurs (variables sur lesquelles on intervient). Il faut rappeler que ces méthodes ont été implémentées en épidémiologie avec l'idée de produire, à partir de données observationnelles, des preuves de l'efficacité ou non d'interventions, sur le modèle de l'essai clinique. Pour Hernàn et al., par exemple, les approches causales sont définivement tournées vers l'action, vers l'identification de causes en tant que leviers d'action concrets et immédiats pour la médecine ou la santé publique (Hernán, 2016). Dans cette optique, ces interventions, même contrefactuelles, en tant que potentiels leviers d'action, doivent être définies de façon la plus précise possible.

"La comparaison d'études a montré qu'il existe une concordance proche entre les essais et les études observationnelles lorsque l'exposition est précisément définie, comme un traitement médical. [...] Bien que l'hypothèse d'échangeabilité soit généralement supposée expliquer les différences entre les essais cliniques et les résultats d'études observationnelles, les violations de l'hypothèse de consistence peuvent également jouer un rôle". (Rehkopf, Glymour *et* Osypuk, *2016)*

Cette question est centrale et complexe en épidémiologie sociale, car l'intervention n'est souvent pas définies de façon consistante (Rehkopf, Glymour et Osypuk, 2016). Par exemple, lorsqu'on définit une exposition "Etre ou ne pas être propriétaire de son logement", on ne définit pas implicitement une intervention du type "donner à un individu la propriété de sa résidence ou lui la retirer" mais plutôt une exposition du type "avoir ou non un contexte et une histoire de vie qui a abouti au fait d'être ou non propriétaire de sa résidence à un moment donné". On ne peut pas dire que ce type d'exposition est équivalent qu'elle soit observée ou réalisée par intervention, elle n'est donc pas consistante.

Pourtant, c'est bien un effet causal que l'on cherche à mesurer, mais non pas seulement celui de posséder ou pas son logement mais plutôt l'effet de tout ce qui est capturé par le fait de posséder ou pas son logement. Il s'agit donc d'être précis sur les hypothèses de ce qui est capturé par une variable. Sachant que cela ne dépend pas seule-

ment de la mesure en elle-même mais aussi des variables prises en compte comme facteurs de confusion : ajuster ou non sur la variable CSP maternelle ne donne pas la même signification à l'effet de la CSP de l'autre parent. On ne capture pas le même phénomène latent non plus lorsqu'on estime l'effet du "contexte socio-économique général" de la famille, comme réalisé dans la cohorte NCDS-58. Une réflexion sur la façon d'intégrer ces variables proxy d'un phénomène latent et complexe, fréquentes en épidémiologie sociale, au cadre méthodologique d'inférence causale serait à poursuivre.

Les analyses d'interaction posent la question de la consistance de façon renouvelée car ce que capture une variable devrait aussi être consistant dans chaque catégorie. En effet, lorsqu'on observe une interaction entre deux variables, on peut faire deux hypothèses d'interprétation : cette interaction existe soit parce que le phénomène, décrit de façon consistante par la variable, n'a concrètement pas le même effet dans chaque groupe (par exemple, la quantité de nicotine inhalée représente exactement la même chose dans chaque groupe mais n'aurait pas physiologiquement le même effet selon le sexe de naissance) ; soit le phénomène décrit n'est pas consistant, i.e. ne représente pas la même chose dans chaque groupe, ce qui explique pourquoi on n'observe pas le même effet (par exemple, une molécule de nicotine aurait physiologiquement le même effet, mais la façon d'inhaler la nicotine modifierait le volume auquel l'individu serait réellement exposé en fonction du sexe). Cette deuxième hypothèse est peut-être ici la plus probable pour interpréter les interactions entre le sexe et l'environnement social, et c'est même le postulat de la stratégie (c). Par exemple, l'environnement social précoce défavorisé, même mesuré de la même façon, ne représente pas la même chose pour les individus selon leur sexe (ou selon d'autres caractéristiques) et donc n'agit pas de la même façon (Stringhini et al., 2011) ; la "consommation quotidienne d'alcool" n'est pas comparable en termes de quantité, de type de consommation (solitaire, festive, etc) ; "avoir un emploi rémunéré" ne représente pas les mêmes emplois, les mêmes rémunérations, n'a pas la même valeur sociale, ni n'implique pas la même histoire, les mêmes circonstances sociales selon le sexe de naissance ; "avoir eu des enfants" n'implique pas non plus le même vécu physique, psychique et social selon le sexe, etc. Une réflexion sur la façon de prendre en compte la consistance différentielle des variables en épidémiologie sociale serait là aussi à poursuivre.

12.4 ANALYSES

Les objectifs de cette thèse étant de type causal et nécessitant des analyses de médiation, nous avons choisi d'utiliser le cadre de l'analyse causale et de médiation proposé par Pearl et développé principalement par VanderWeele et al. Cette approche permet d'avoir une démarche transparente, rigoureuse et précise pour répondre à nos objectifs.

Essayer de mesurer l'effet causal d'un phénomène qui ne peut être manipulé (nous ne pouvons pas vraiment intervenir sur le sexe à la naissance) est discutable et débattu (Glymour et Spiegelman, 2017 ; VanderWeele et Hernán, 2012). Cependant, les méthodes d'inférence causale sont utiles pour effectuer des recherches observationnelles bien formulées et bien menées (Glymour et Spiegelman, 2017), ce qui est nécessaire pour étudier les disparités en matière de santé fondées sur le sexe, la race ou d'autres caractéristiques structurelles mais non manipulables (Glymour et Spiegelman, 2017). L'objectif ici était de comprendre les mécanismes expliquant les disparités entre les hommes et les femmes. L'intervention est donc purement conceptuelle, théorique, comme une expérience de pensée qui nous permettrait d'imaginer, de manière purement contrefactuelle, ce qui se serait passé si les individus étaient nés différemment. Les analyses n'ont pas été conçues pour mesurer l'efficacité d'une intervention potentielle, mais comme des générateurs de connaissances, connaissances qui pourraient avoir un impact sur les hypothèses fondamentales sur lesquelles se baseront ensuite d'autres recherches ou interventions.

Concernant le respect des conditions d'identifiabilité, nous avons déjà parlé de la consistance dans la section précédente. La condition d'échangeabilité implique l'hypothèse d'absence de confusion résiduelle, ce qui est bien sur impossible à assurer totalement. Notamment lorsque les effets sont petits comme dans la dernière application, la non prise en compte d'un facteur de confusion, même de petite taille, pourrait avoir un impact sur les conclusions. L'utilisation de DAG nous permet cependant d'optimiser la prise en compte de la confusion. L'utilisation de la E-value afin d'estimer la taille de la confusion résiduelle nécessaire pour effacer un effet identifié et d'évaluer son réalisme (Haneuse, VanderWeele et Arterburn, 2019 ; VanderWeele et Ding, 2017 ; VanderWeele et Mathur, 2020) sera un complément pertinent aux analyses présentées dans cette thèse.

La condition de positivité est surtout importante lorsqu'elle est théorique. Nous avons utilisé des variables dont toutes les modalités pouvaient *a priori* être observées dans les sous-groupes définis par les modalités des autres. Au regard du nombre de variables utilisées, notamment dans la stratégie (b), il existait des combinaisons non ob-

servées et donc une absence de positivité observée. Une partie des résultats a donc été inférée à partir des autres combinaisons.

Les analyses d'interaction posent de nombreuses problématiques méthodologiques (choix des échelles, modification d'effet ou interaction, consistance différentielle, etc.) mais aussi d'interprétation des résultats (nécessité de décrire de nombreux paramètres pour comprendre le phénomène, difficile à saisir lorsque les effets ne vont pas dans le même sens, etc.). On peut aussi poser la question de la signification d'un effet d'interaction lorsque l'effet d'au moins une variable est très forte : est-ce qu'une variation de 3 L/min de DEP a la même valeur quand le débit moyen est de 400 L/min versus plus de 550 L/min ?

Enfin, nous avons utilisé des modèles linéaires pour modéliser les outcomes et prédire les outcomes contrefactuels. Cela a probablement abouti à une simplification des mécanismes et nous a peut-être empêché de détecter des effets plus complexes. Nous avons cependant transformé certaines variables dont la distribution n'était pas gaussienne, vérifié graphiquement les conditions d'application des modèles et intégré des termes d'interactions afin de rendre la modélisation plus flexible.

13

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

13.1 POUR LA PRISE EN COMPTE DU SEXE

La conclusion principale de cette thèse est que, si la plupart des biomarqueurs sont différemment distribués entre les hommes et les femmes, les mécanismes en jeu pour expliquer ces différences ne sont pas purement liés à la dimorphie sexuelle, mais sont aussi en partie des mécanismes sociaux de genre.

Une implication importante de ces résultats concerne les méthodes de calcul de la charge allostatique en épidémiologie. Comme décrit en introduction dans la section 1.4, les méthodes de mesure de la Charge allostatique (AL) à partir de biomarqueurs sont diverses et toujours débattues (Beckie, 2012 ; Loucks, Juster et Pruessner, 2008 ; McEwen et al., 2012). Dans notre étude (l'AL étant un outcome), l'utilisation de la somme des z-scores (*sum-based method*) semble plus sensible (effets estimés plus forts) que la somme des paramètres à risque. En règle générale, la dichotomisation devrait être évitée, principalement parce qu'elle conduit à une perte d'information (Altman et Royston, 2006).

Cependant, lorsque des seuils de risque sont utilisés (*count-based method*), la question avait aussi été soulevée de savoir si ces seuils doivent être définis globalement ou spécifiquement pour chaque sexe (McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Les auteurs qui utilisent des seuils sexe-spécifiques justifient cette approche en raison des différences de taux moyens des biomarqueurs attribué à une dimorphie sexuelle qu'ils voudraient contrôler (D'Amico, Amestoy et Fiocco, 2020 ; Juster et al., 2019 ; McLoughlin, Kenny et McCrory, 2020). Cependant, comme on l'observe dans cette étude, ces différences ne sont pas purement attribuables des mécanismes biologiques innées. Selon l'objectif, contrôler l'effet total du sexe au moment de la construction de la mesure pourrait donc biaiser les résultats.
Si le sexe est l'exposition d'intérêt et la Charge allostatique (AL) l'outcome ou le médiateur, cette méthode de calcul n'a pas d'intérêt puisque l'effet du sexe n'est pas mesurable. Mais cette approche n'est pas la plus fréquente.
Si le sexe est un facteur de confusion et la Charge allostatique (AL) l'outcome (comme dans l'application chapitre 10 dans lequel on étudie l'effet du niveau d'éducation), le mode de calcul ne semble pas changer les résultats (table 40). Cependant, on observe que l'effet d'interaction du sexe avec un médiateur sur l'AL sexe-différencié ne disparaît pas ou pas complètement (table 41, mais aussi 31). De notre

point de vue, ce mode de calcul pourrait donc convenir seulement pour des analyses stratifiées par sexe (mais les effets estimés ne seront alors pas comparables entre les groupes).

Nous recommandons donc d'utiliser plutôt des méthodes de calcul non sexe-différenciées, préférentiellement sans dichotomisation (pour éviter une perte d'information) mais d'ajuster sur le sexe, en incluant un terme d'interaction entre le sexe et l'exposition d'intérêt. Comme nous avons observé que des expositions (défavorisation sociale précoce, niveau d'éducation, consommation d'alcool) peuvent ne pas avoir le même effet en fonction du sexe, il y a un intérêt à décrire l'effet de l'exposition dans chaque groupe de sexe (ou la différence d'effet), ce qui est possible si l'on a inclut un terme d'interaction dans le modèle (sinon l'effet est moyenné). Bien sur, dans l'absolu, il serait utile d'appliquer cette démarche non pas seulement au sexe mais aussi à d'autres facteurs structuraux, comme la classe ou la race/éthnicité (Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019).
Nous n'avons pas réalisé d'analyse dans laquelle la Charge allostatique (AL) est l'exposition d'intérêt. Nous n'avons donc pas exploré l'impact du mode de calcul sur ce type d'objectif, mais cela est une perspective pour la suite de ce travail.

Remarque : on rappelle, comme expliqué dans la section 2.5 de l'introduction, que lorsque nous parlons de l'effet du sexe, *nous ne désignons pas uniquement l'*effet biologique inné du sexe *mais* toutes les différences observées entre les catégories de la variable sexe, *qu'elles soient expliquées par des mécanismes physiologiques ou sociaux.*

Cependant, notre approche ne permet pas de mesurer quelle part des différences entre les hommes et les femmes est effectivement expliquée par des mécanismes biologiques innés, liés au dimorphisme sexuel. Certaines différences entre les sexes sont cependant importantes, plus importantes qu'un déterminant social a priori assez fort tel que la défavorisation sociale au début de la vie. C'était le cas ici pour la Pression Artérielle Systolique (PAS) par exemple. Pour ce biomarqueur, on peut de plus noter que, si des mécanismes de genre expliqueraient au moins 12% des différences (table 34), les différences H-F sont stables entre les deux cohortes (table 18) et elles ne varient pas en fonction de la défavorisation précoce (table 24) ou du niveau d'éducation (table 40). On peut faire l'hypothèse qu'une part de ces différences repose sur le dimorphisme sexuel aussi parce qu'il existe des arguments physiologiques : par exemple, on sait que les hormones telles que l'oestrogène et la testostérone ont une action sur la dilatation ou constriction des vaisseaux et donc sur la régulation de la tension artérielle (Colafella et Denton, 2018) ; et on observe aussi des différences sur les modèles animaux (Ahmed et al., 2019 ; Sandberg et Ji, 2012).

Pourtant, contrairement à d'autres biomarqueurs, les normes cliniques pour la tension artérielle ne sont pas sexe-différenciées : l'hypertension est définie par une PAS $\geqslant$140 et/ou une PAD $\geqslant$90, quelque soit le sexe. On peut donc se poser la question d'un possible sous-diagnostic et donc d'un sous-traitement de l'hypertension chez les femmes.
La pertinence des seuils sexe-spécifiques devraient cependant être discutés, non pas à partir des différences de distributions, mais plutôt à partir des impacts différentiels des taux de biomarqueurs sur la santé : est-ce qu'un même taux de Cholestérol Total (CT), une même valeur de Pression Artérielle Systolique (PAS), etc. a le même impact sur le risque d'évènement cardiovasculaire, la santé globale ou la mortalité, selon le sexe ? Par exemple, il semble que, effectivement, une même valeur de tension artérielle ne semble pas avoir la même conséquence selon le sexe (Port et al., 2000 ; Wei et al., 2017).

13.2 POUR LA PRISE EN COMPTE DU GENRE

L'apport de ce travail pour la prise en compte du genre en épidémiologie est d'avoir décentrer la problématique d'une question de *mesure* du genre, pour proposer une approche plus dynamique et structurelle, centrée sur la stratégie. Nous pouvons en effet analyser l'impact du genre sans variable de genre, en le conceptualisant comme un effet ou une différence d'effet.

La troisième conceptualisation, basée sur des mesures d'interaction, tend d'ailleurs vers une approche plus *intersectionnelle*, dans laquelle on pourrait questionner l'impact du système de genre en relation avec d'autres catégories telles que la classe, la race, l'âge, l'orientation sexuelle, la capacité, etc. (Shattuck-Heidorn et Richardson, 2019). Cela ouvre de nombreuses perspectives pour explorer la complexité des mécanismes sociaux en jeu dans la construction de la santé en épidémiologie sociale.

Notre approche du genre n'a pas pris en compte le caractère *hiérarchique* du système de distribution différentiel des caractéristiques sociales (valorisation différentielle et rapports de pouvoir). Nous pensons que cet aspect dépassait la focale de nos objectifs. Il fait cependant partie d'une posture réflexive plus générale que nous devrions toujours appliquer à nos pratiques, un recul sur notre façon de poser les questions de recherche, d'interpréter les résultats et un regard critique sur la production de connaissance de façon générale (qui la produit ? qu'est-ce qui est produit ? pourquoi et comment ?). Posture qui, de mon point de vue, est un ingrédient indispensable à une pratique de recherche rigoureuse, juste et utile.

13.3 SUR LE PLAN MÉTHODOLOGIQUE

Les méthodes d'analyses causales, de médiation et d'interaction nous ont permis de répondre à notre objectif de différentes façons. Malgré les limites décrites précédemment, ces méthodes permettent de produire des estimations rigoureuses d'effets qui s'approchent, selon le respect des conditions d'identifiabilité, d'effets causaux.

Le chapitre 10, encore préliminaire, se propose d'explorer la façon de mesurer des effets d'interaction lorsque l'une des variables est le médiateur de l'autre, et lorsqu'il y a de la confusion intermédiaire. La décomposition en 4 chemins proposée par VanderWeele (VANDERWEELE, 2014) avait été encore peu appliquée sur des données réelles. Il est prévu que cette analyse soit répliquée de façon confirmatoire, sur d'autres médiateurs et sur la cohorte Constances. Cette application ouvre de nouvelles problématiques, notamment sur la présentation et l'interprétabilité des résultats, qu'il serait intéressant de poursuivre.
Il serait aussi intéressant de combiner les approches de médiation et d'interaction afin d'explorer si nous "capturons" ou non les mêmes mécanismes avec l'approche de médiation (stratégie b) et l'approche d'interaction (stratégie c). Ces mécanismes pourraient être explorés en combinant la décomposition en 4 chemins et une mesure de l'interaction entre deux expositions indépendantes (COLINEAUX et al., 2020).

Enfin, une réflexion sur la façon d'intégrer l'analyse de phénomènes sociaux au cadre méthodologique d'inférence causale serait à poursuivre. Comme discuté dans la section 12.3, la question de la consistance est un challenge de taille pour l'épidémiologie sociale, et les analyses d'interaction complexifient encore cette problématique. Une première étape pourrait être d'être plus explicite sur les hypothèses quant au phénomène latent que l'on va capturer à travers une variable, au delà de sa définition stricte, en contexte et relativement à la stratégie d'analyse. Car, comme pour le *genre*, l'enjeu n'est pas qu'une question de mesure.

Cinquième partie

APPENDIX

A

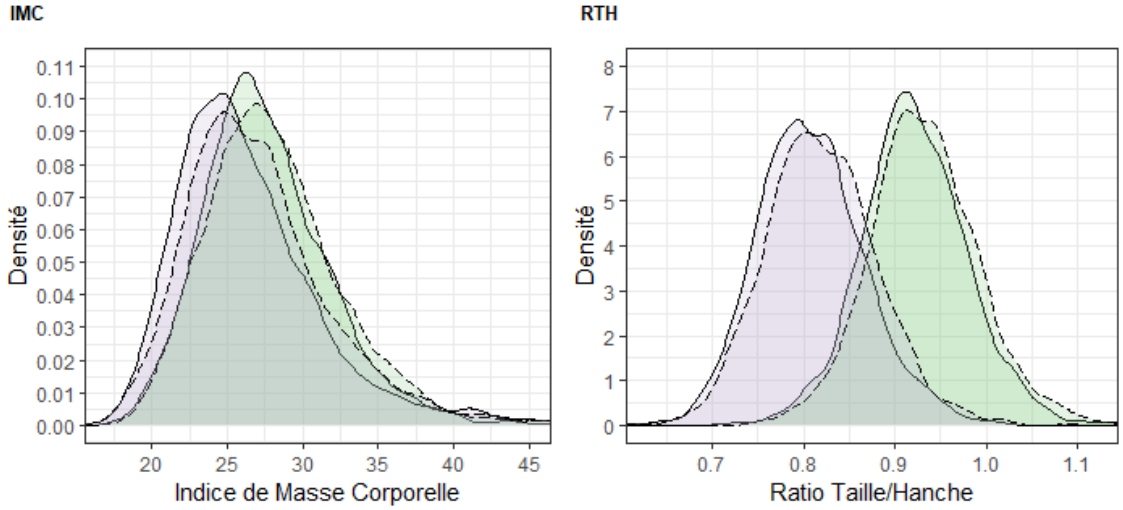
DESCRIPTIONS GRAPHIQUES

A.1 DESCRIPTIONS GRAPHIQUES DES BIOMARQUEURS

Mesures anthropométriques

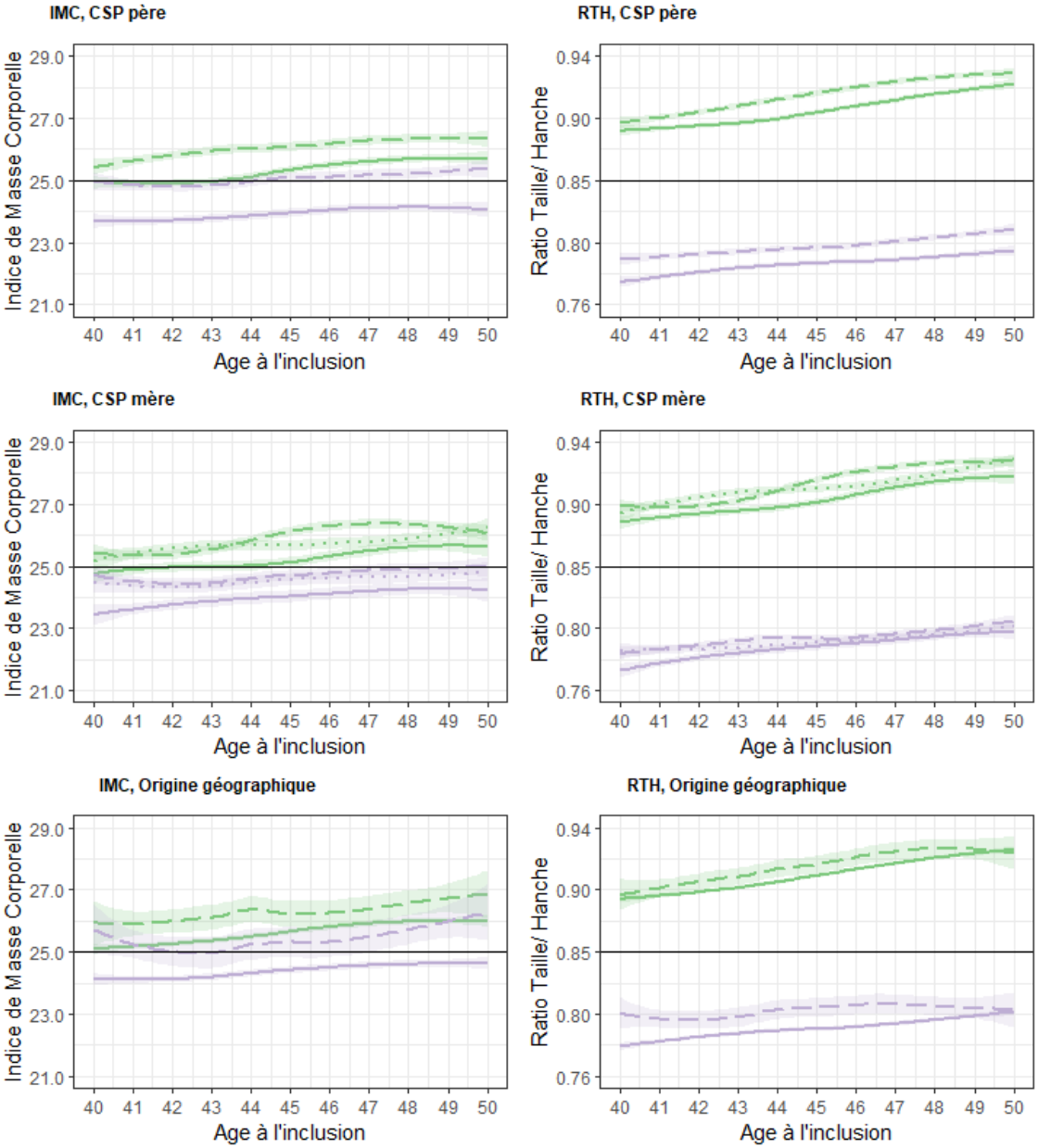
Descriptions graphiques des biomarqueurs par sexe et environnement social précoce (NCDS-58) et âge (Constances).

FIGURE 14 – Mesures anthropométriques par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert : Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets : Oui

FIGURE 15 – Mesures anthropométriques par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances

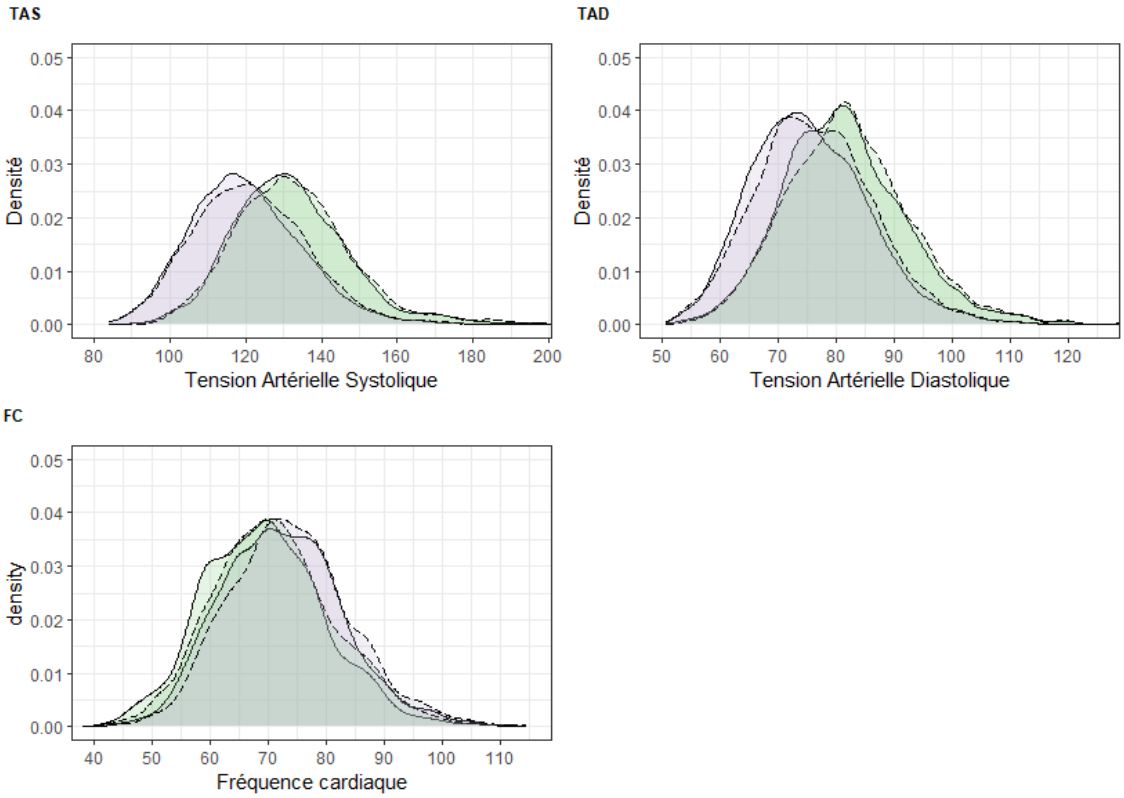


Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

Ces graphiques ont été réalisés à partir d'un set de données bootstrappées, imputées mais non pondérées. La ligne horizontale noire représente la moyenne de la population générale. Un carré représente 0.5 an (x) par 0.5 sd (y).

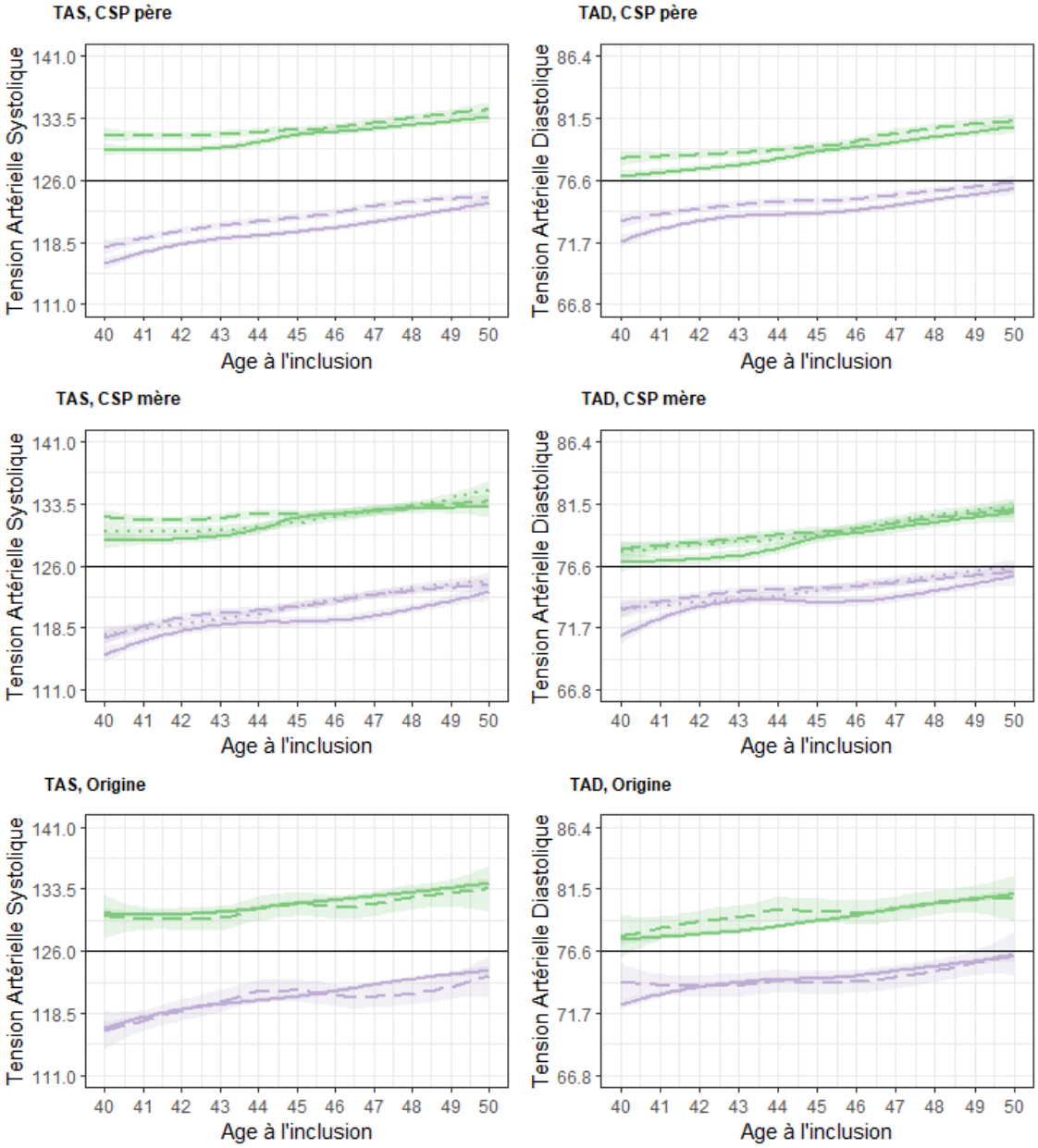
Biomarqueurs cardiovasculaires

FIGURE 16 – Biomarqueurs cardiovasculaires par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert	: Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets	: Oui

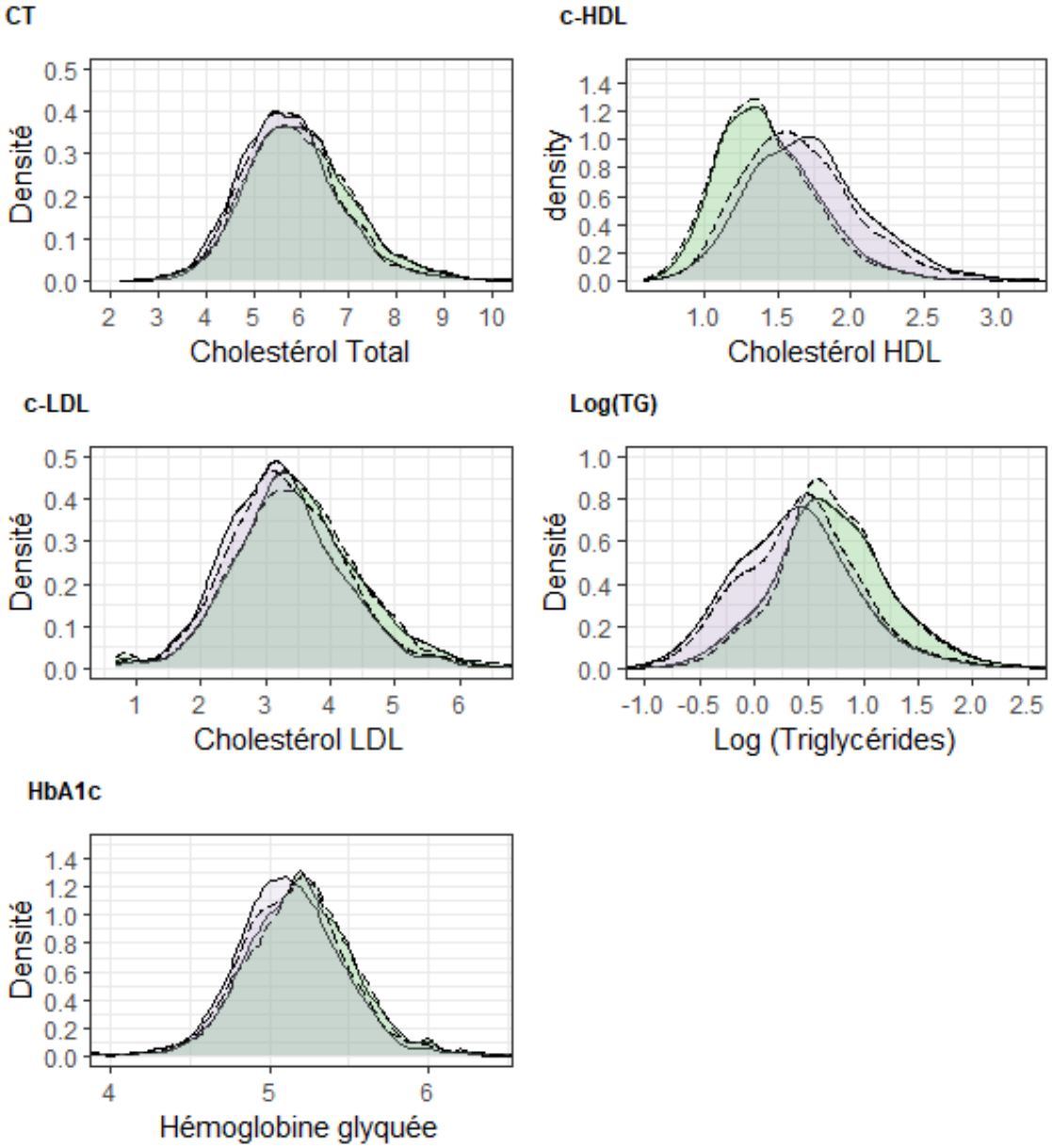
FIGURE 17 – Biomarqueurs cardiovasculaires par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes		
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)	
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe		

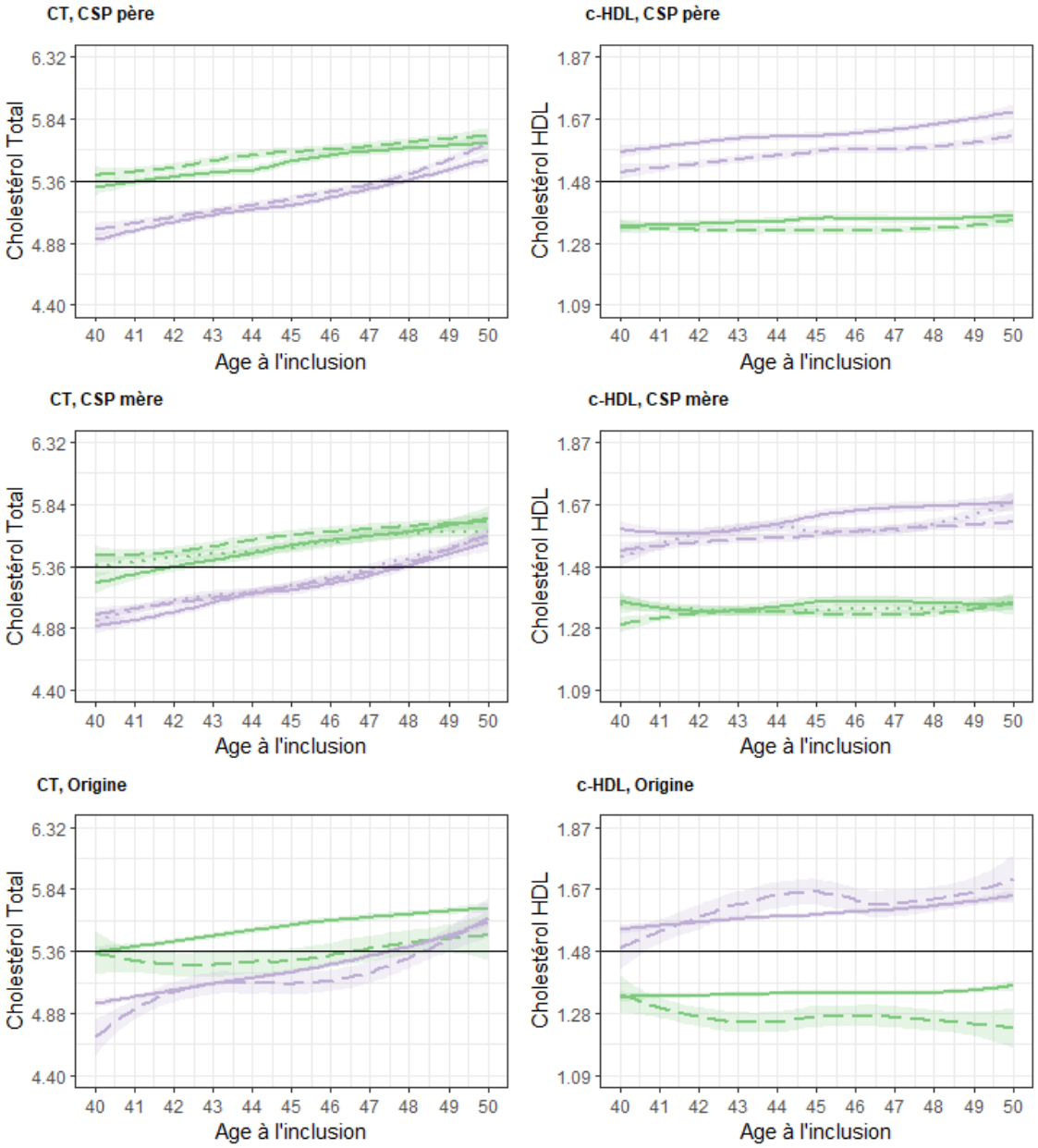
Biomarqueurs métaboliques

FIGURE 18 – Biomarqueurs métaboliques par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



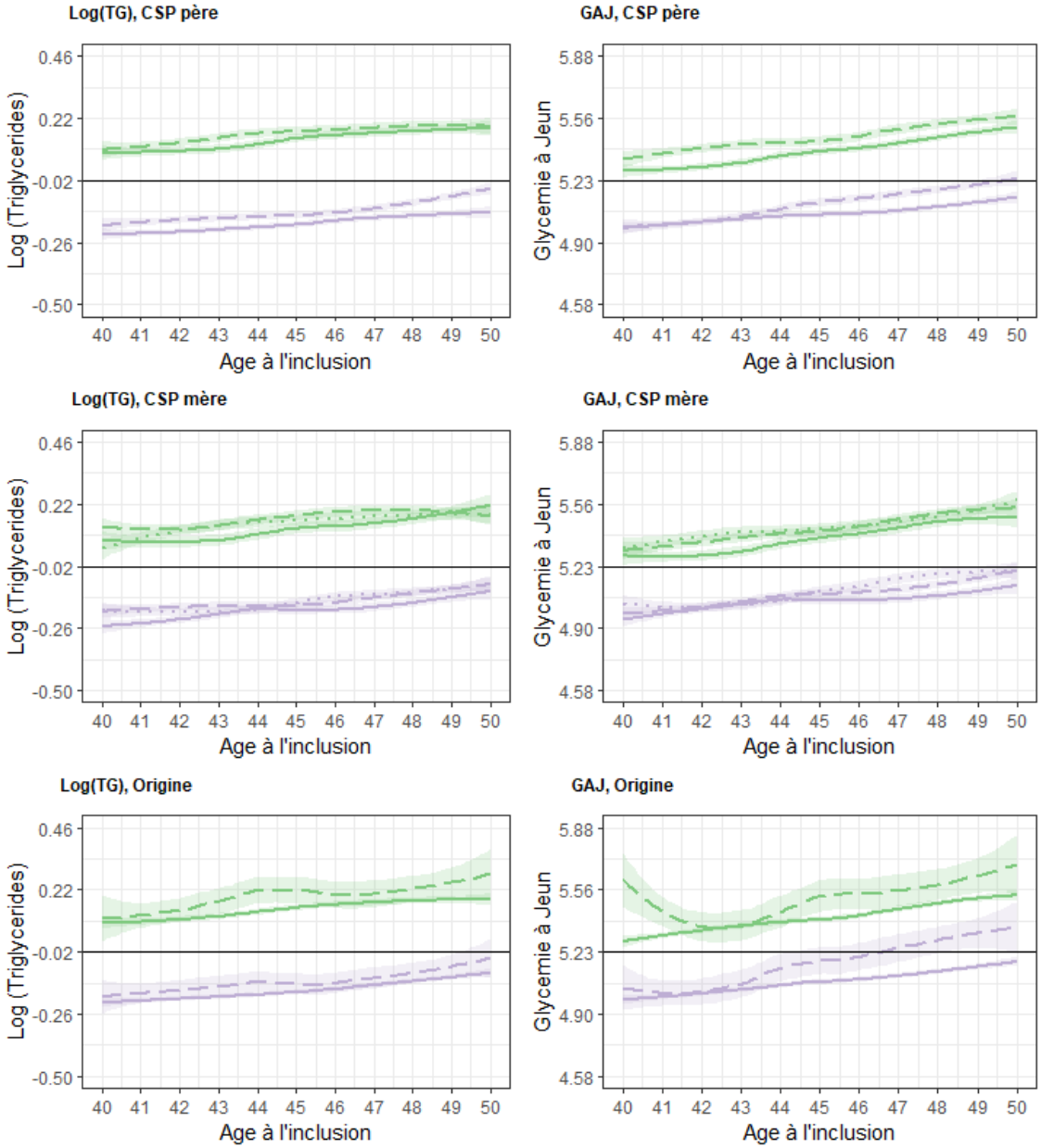
Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert : Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets : Oui

FIGURE 19 – Biomarqueurs métaboliques (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

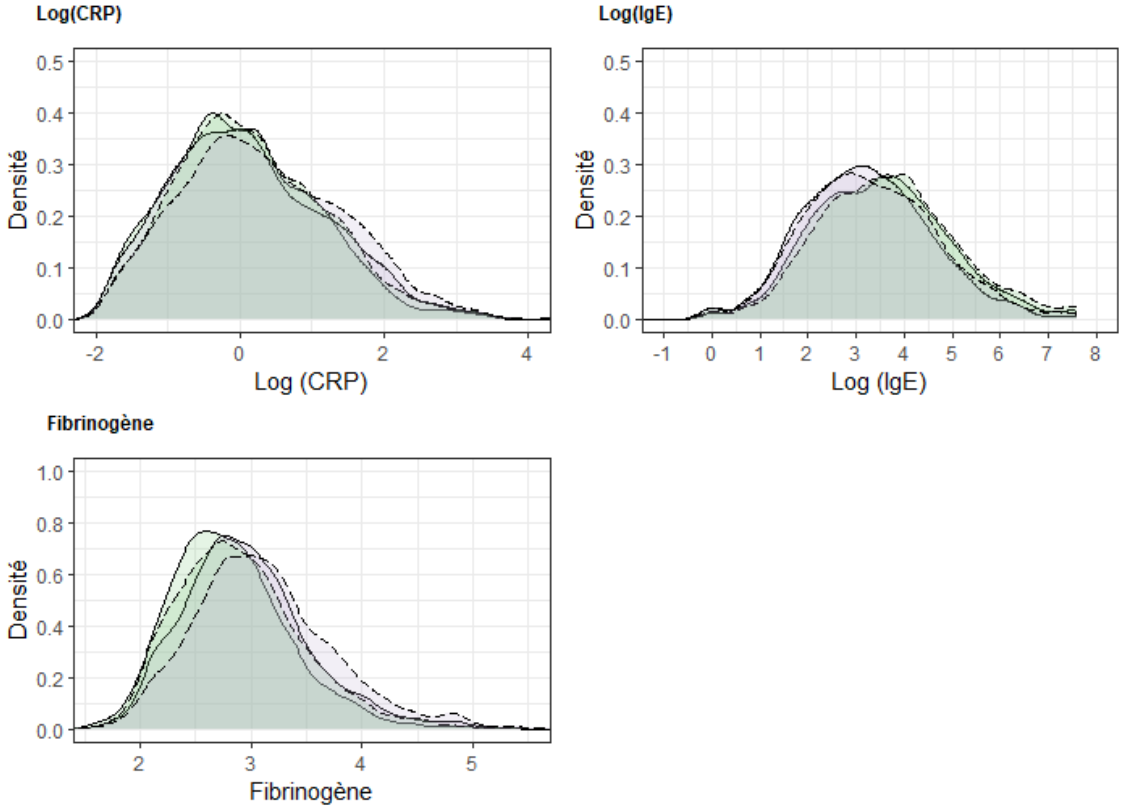
FIGURE 20 – Biomarqueurs métaboliques (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

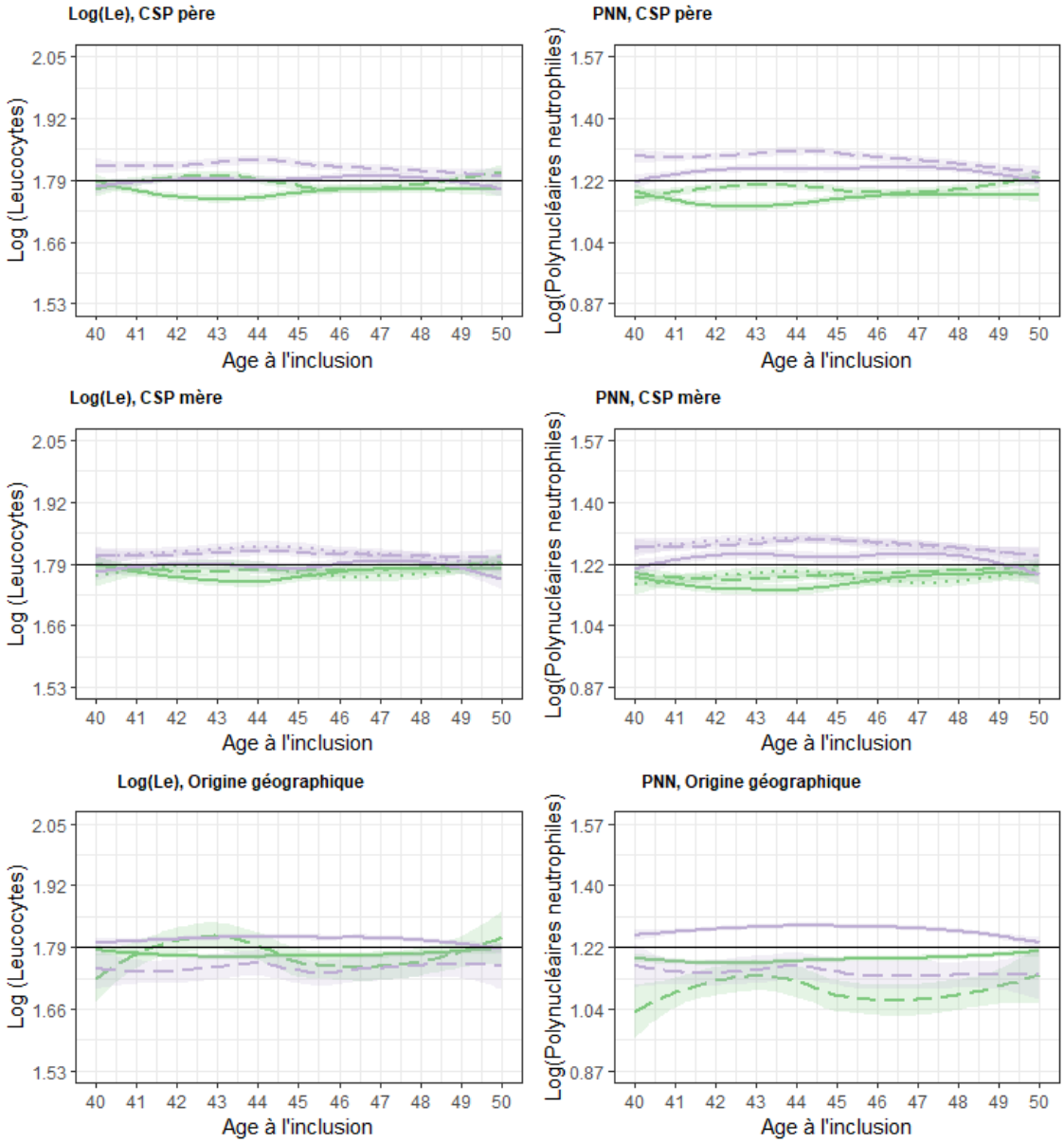
Biomarqueurs inflammatoires

FIGURE 21 – Biomarqueurs inflammatoires par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



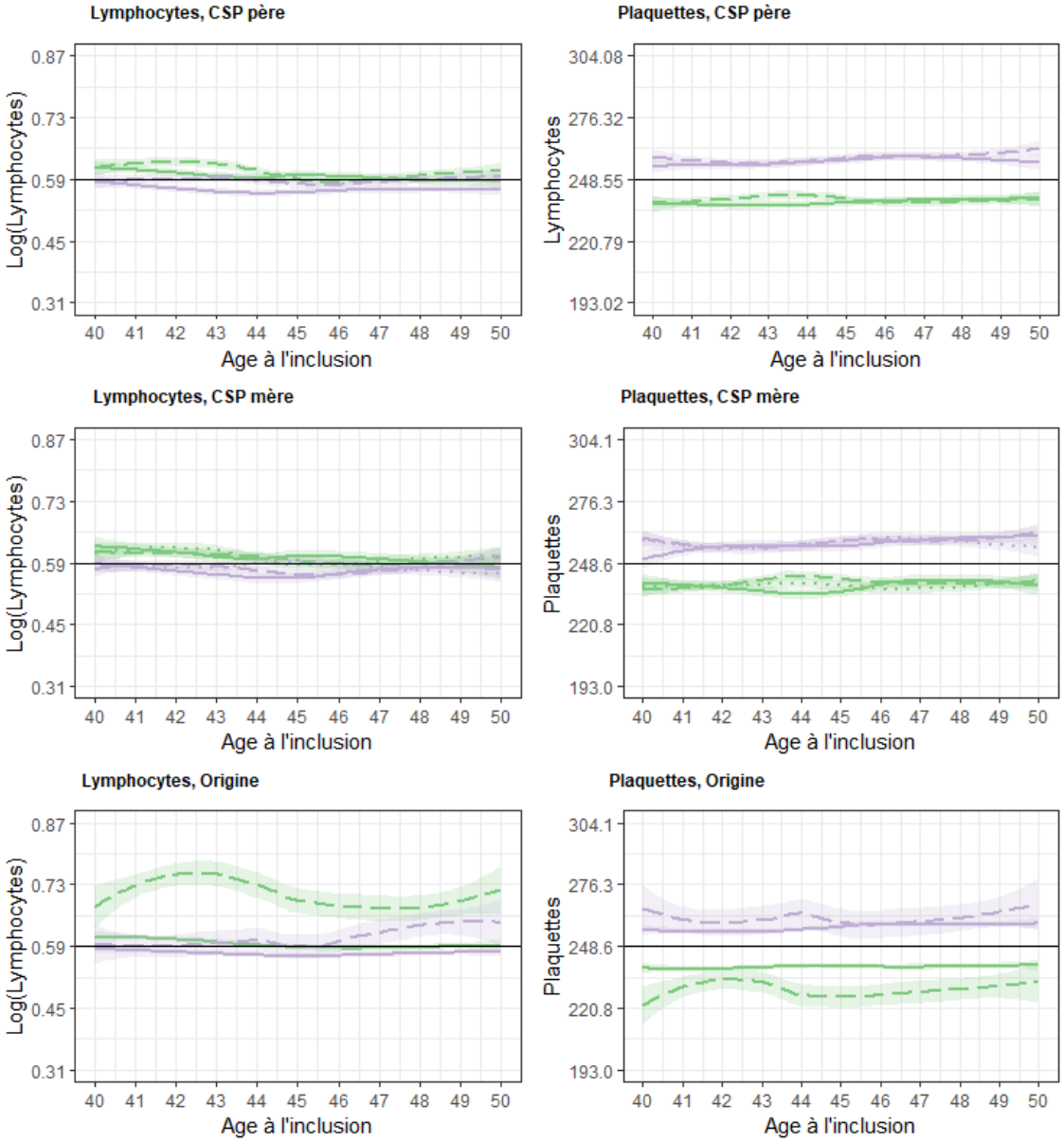
Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert	: Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets	: Oui

FIGURE 22 – Biomarqueurs inflammatoires (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

FIGURE 23 – Biomarqueurs inflammatoires (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



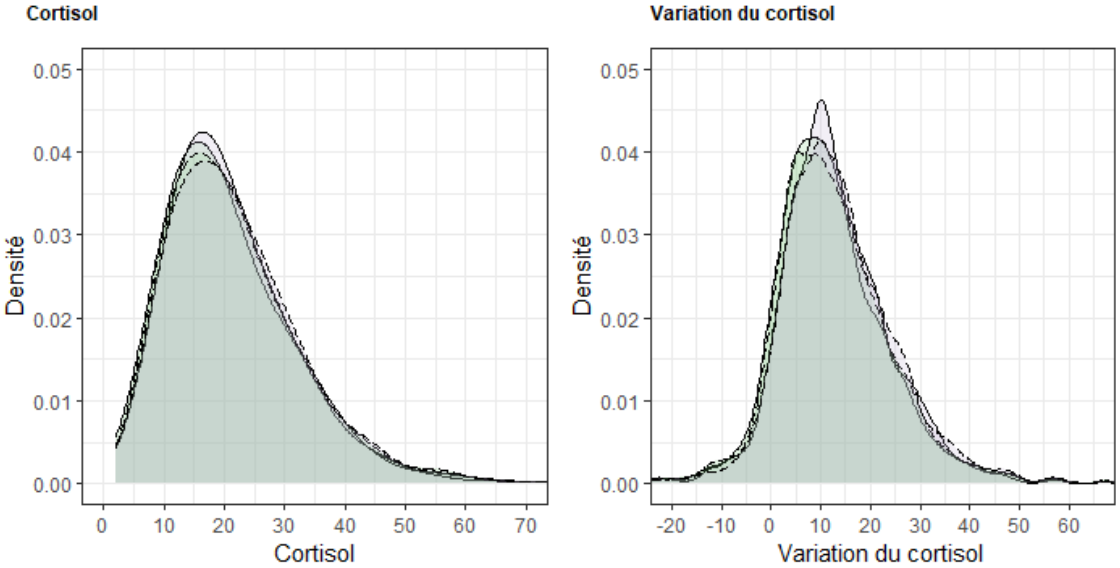
Couleur **Sexe** Violet : Femmes Vert : Hommes

Ligne **CSP, parents** Continu : CSP+ Tirets : CSP- Points : Au foyer (mère)

Ligne **Origine** Continu : Europe Tirets : Hors Europe

Biomarqueurs endocrines

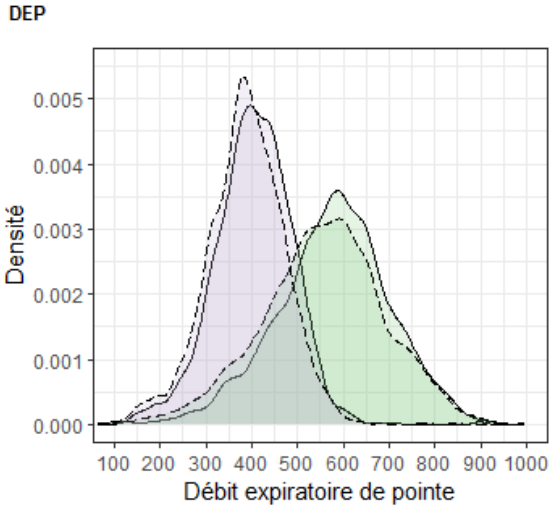
FIGURE 24 – Biomarqueurs endocrines par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert : Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets : Oui

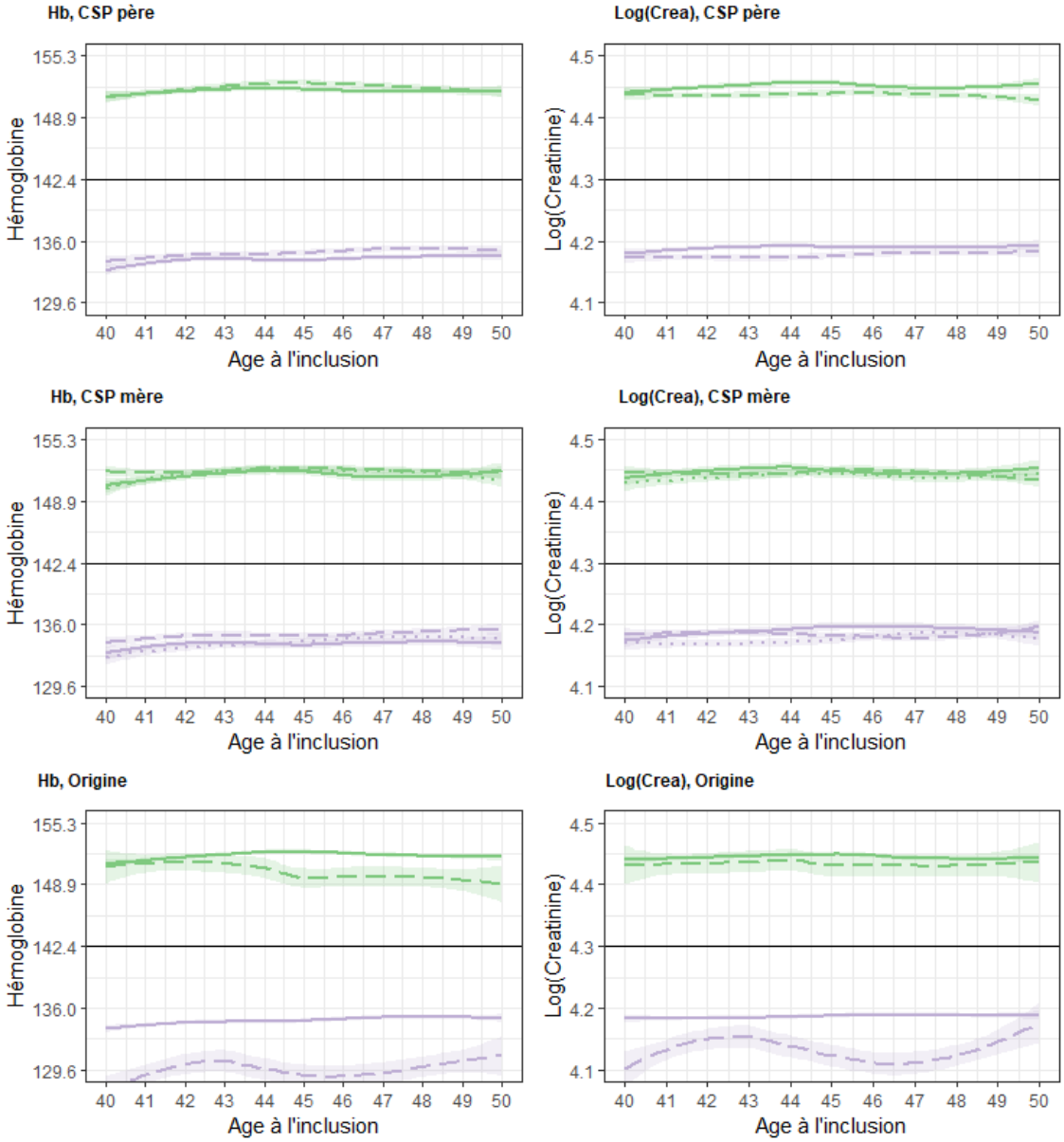
Autres biomarqueurs

FIGURE 25 – Autres biomarqueurs par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



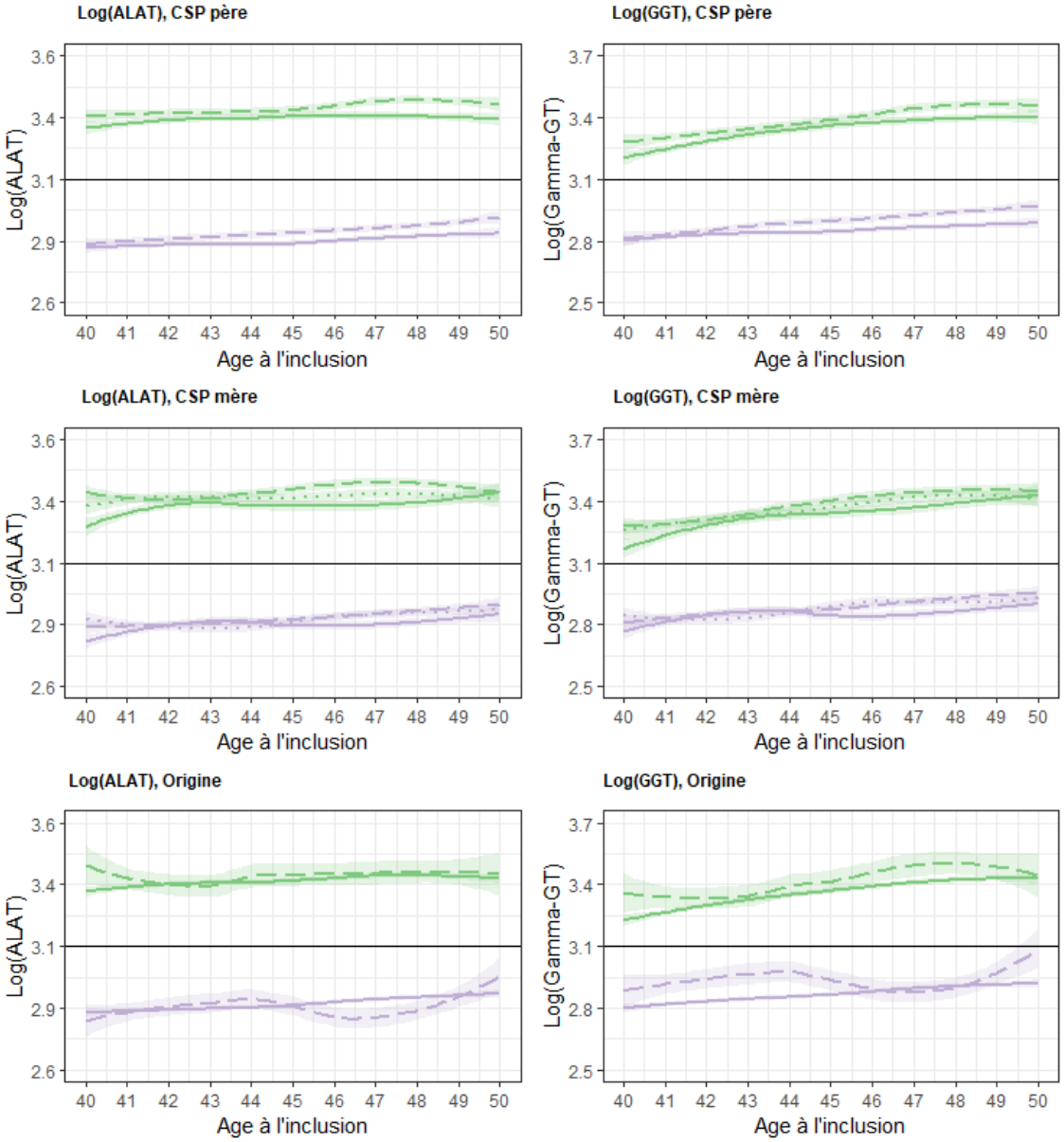
Couleur	**Sexe**	Violet	: Femmes	Vert	: Hommes
Ligne	**Défavorisation précoce**	Continu	: Non	Tirets	: Oui

FIGURE 26 – Autres biomarqueurs (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

FIGURE 27 – Autres biomarqueurs (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances

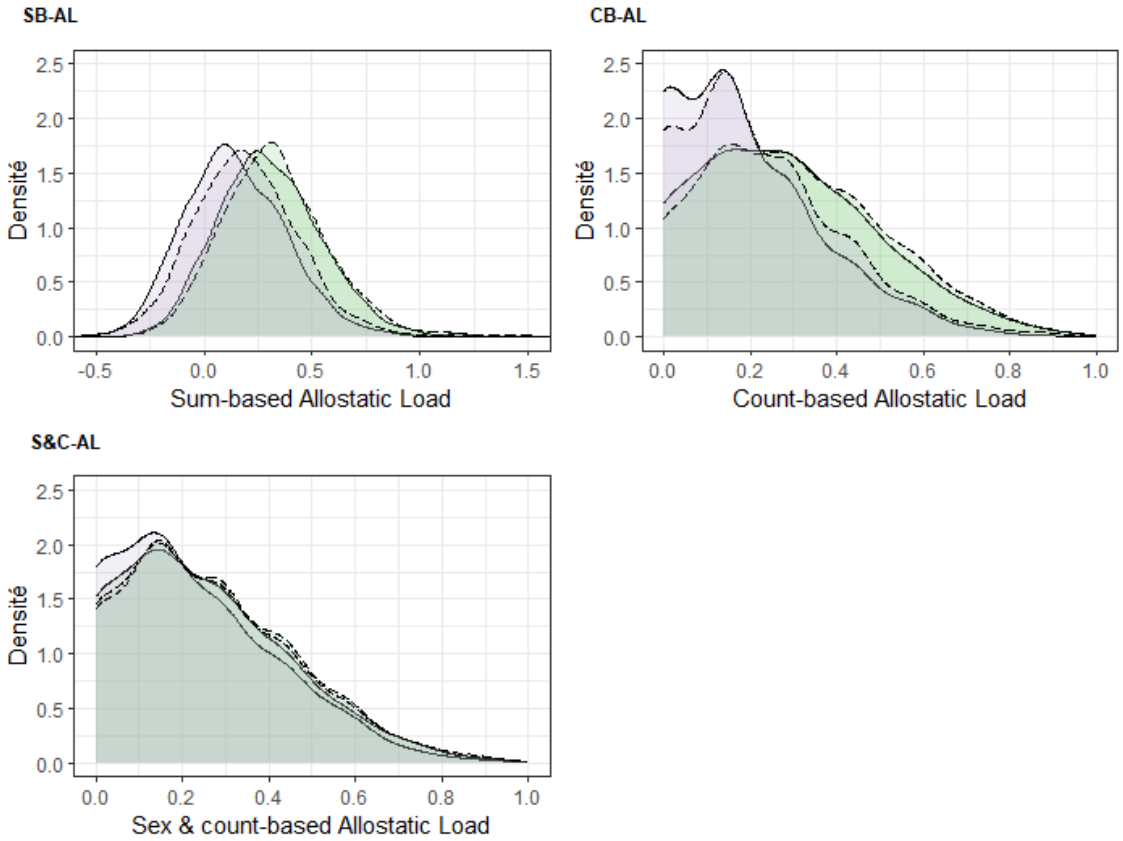


Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

A.2 DESCRIPTIONS GRAPHIQUES DES SCORES

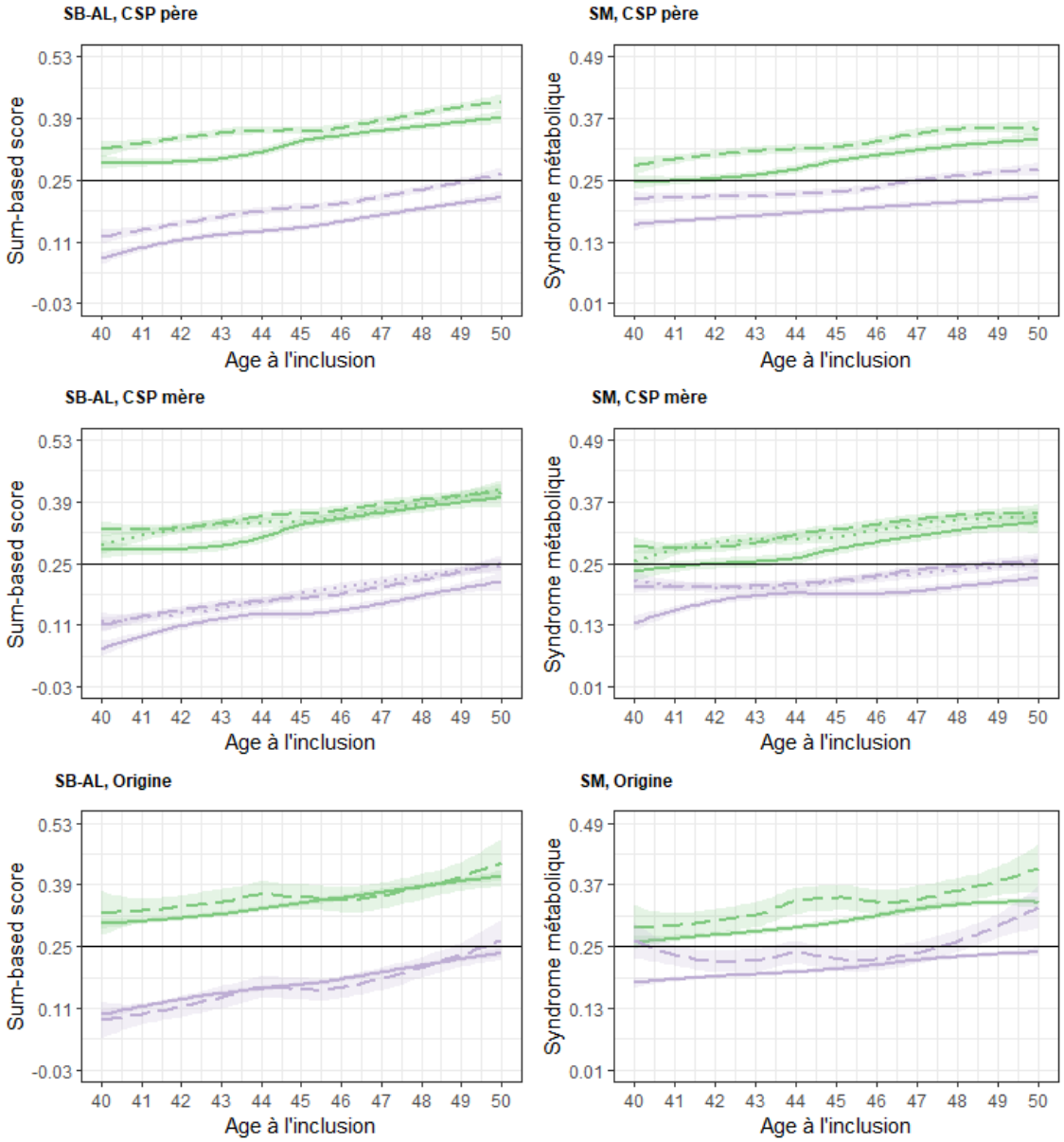
Descriptions graphiques des scores par âge, sexe, environnement social précoces (Constances)

FIGURE 28 – Scores par sexe et environnement social précoce (densité de kernel), NCDS-58



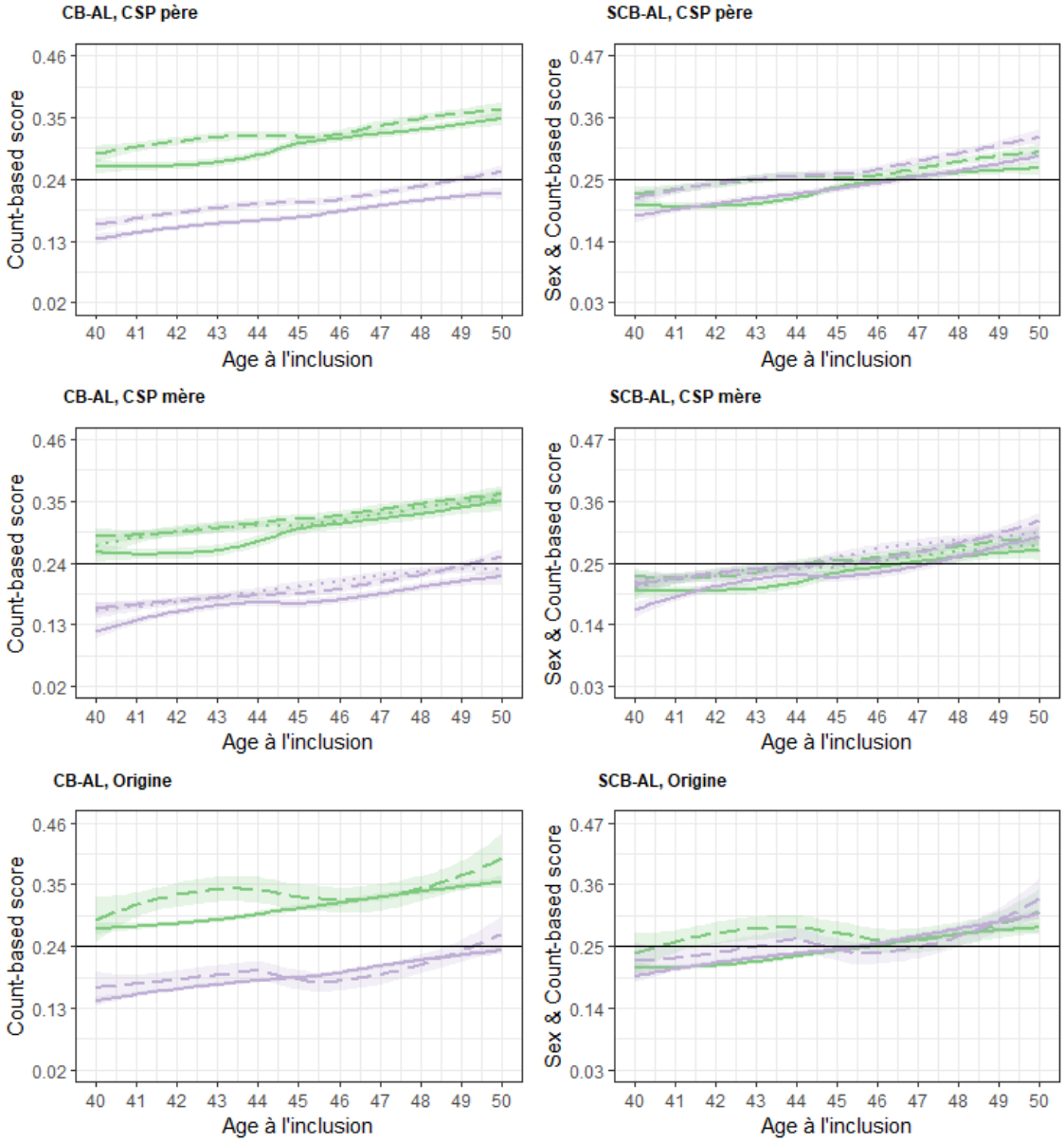
Couleur **Sexe** Violet : Femmes Vert : Hommes
Ligne **Défavorisation précoce** Continu : Non Tirets : Oui

FIGURE 29 – Scores (1) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

FIGURE 30 – Scores (2) par âge, sexe et environnement social précoce (courbes loess), Constances



Couleur	**Sexe**	Violet : Femmes	Vert : Hommes	
Ligne	**CSP, parents**	Continu : CSP+	Tirets : CSP-	Points : Au foyer (mère)
Ligne	**Origine**	Continu : Europe	Tirets : Hors Europe	

B

ANALYSES DE SENSIBILITÉ

B.1 POPULATIONS ALTERNATIVES

NCDS-58, participant·e·s aux 4 vagues (N=7 021)

TABLE 45 – Description des caractéristiques sociocomportementales à 23 ans et 33 ans, cohorte NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021)

	Nés-Hommes		Nées-Femmes		Total	
	%	95%IC	%	95%IC	%	95%IC
Sexe masculin	100,0	[100,0 à 100,0]	0,0	[0,0 à 0,0]	48,2	[47,0 à 49,4]
Capital Culturel						
Pas d'enseignement supérieur, 23 ans	36,6	[35,0 à 38,3]	30,9	[29,4 à 32,4]	33,7	[32,6 à 34,8]
Pas de problème de numératie, 23 ans	96,3	[95,7 à 97,0]	95,8	[95,1 à 96,5]	96,1	[95,6 à 96,5]
Problème de littératie, 23 ans	10,9	[9,8 à 11,9]	6,3	[5,5 à 7,1]	8,5	[7,9 à 9,2]
Ne lit pas souvent, 23 ans	44,0	[42,2 à 45,7]	29,1	[27,4 à 30,5]	36,3	[35 à 37,4]
Permis de conduire, 33 ans	94,9	[94,1 à 95,6]	85,6	[84,5 à 86,8]	90,1	[89,4 à 90,8]
Capital Economique						
Economies personnelles >médiane, 23 ans	60,1	[58,5 à 61,7]	48,8	[47,3 à 50,4]	54,3	[53,1 à 55,4]
Emploi rémunéré, 23 ans	93,1	[92,2 à 93,9]	71,7	[70,3 à 73,1]	82,0	[81,2 à 82,9]
Classe sociale manuelle, 33 ans	47,3	[45,5 à 49,0]	30,9	[29,3 à 32,5]	38,8	[37,6 à 40,0]
Capital social						
Ne voit pas souvent d'ami·e·s, 23 ans	33,8	[32,4 à 35,5]	27,7	[26,3 à 29,1]	30,6	[29,7 à 31,7]
Non marié·e, 23 ans	65,3	[63,7 à 66,9]	44,7	[43,1 à 46,3]	54,6	[53,5 à 55,7]
Pas d'enfant, 23 ans	85,0	[83,7 à 86,3]	69,5	[68,0 à 71,0]	76,9	[76,0 à 78,0]
Ne fait pas la lessive, 33 ans	87,0	[85,5 à 88,4]	4,3	[3,6 à 5,2]	44,2	[42,9 à 45,5]
Non religieux·se, 23 ans	47,8	[46,1 à 49,5]	30,9	[29,3 à 32,4]	39,0	[37,9 à 40,3]
Comportements						
Tabagisme, 23 ans	36,0	[34,3 à 37,5]	35,3	[33,7 à 37,0]	35,6	[34,5 à 36,7]
Tabagisme, 33 ans	28,4	[26,9 à 29,9]	28,6	[27,0 à 30,2]	28,5	[27,3 à 29,6]
Consommation quotidienne d'alcool, 23 ans	32,7	[31,1 à 34,2]	10,2	[9,3 à 11,3]	21,1	[20,1 à 22,0]
Consommation quotidienne d'alcool, 33 ans	17,1	[15,8 à 18,3]	7,3	[6,5 à 8,2]	12,0	[11,3 à 12,8]
Mange souvent des fritures, 33 ans	54,7	[53,0 à 56,2]	31,9	[30,3 à 33,5]	42,9	[41,7 à 44,1]
Fait souvent du sport, 23 ans	61,5	[60,0 à 63,1]	38,4	[36,8 à 39,9]	49,5	[48,3 à 50,7]
Ne fait pas souvent du sport, 33 ans	80,4	[79,0 à 81,7]	78,2	[77,0 à 79,5]	79,3	[78,3 à 80,2]
Accident entre 23 et 33 ans	59,9	[58,2 à 61,6]	25,0	[23,6 à 26,5]	41,8	[40,7 à 43,0]
Scores						
Set complet	0,87	[0,86 à 0,88]	0,12	[0,11 à 0,13]	0,48	[0,47 à 0,49]
Set comportemental	0,61	[0,60 à 0,63]	0,36	[0,35 à 0,37]	0,48	[0,47 à 0,49]
Set réduit	0,56	[0,54 à 0,57]	0,41	[0,40 à 0,43]	0,48	[0,47 à 0,49]

Toutes les variables catégorielles étaient binaires et nous avons décrit, pour ces variables, les modalités des variables qui étaient les plus fréquentes chez les nés-hommes. 95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

TABLE 46 – Effets totaux du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte NCDS-58, Analyse de sensibilité (N = 7 021)

	Échelle originale		Déviation standard (sd)		
	ET	95%IC	ET	95%IC	
IMC (kg.m^2)	+1,69	[1,46 à 1,95]	+0,33	[0,28 à 0,38]	*
RTH (.)	+0,12	[0,12 à 0,12]	+1,39	[1,36 à 1,41]	*
PAS (mmHg)	+12,57	[11,8 à 13,29]	+0,76	[0,72 à 0,80]	*
PAD (mmHg)	+6,43	[5,94 à 6,89]	+0,59	[0,55 à 0,63]	*
FC (bpm)	-2,40	[-2,90 à -1,88]	-0,23	[-0,27 à -0,18]	*
CT (mmol/L)	+0,36	[0,30 à 0,41]	+0,33	[0,28 à 0,37]	*
c-LDL (mmol/L)	+0,24	[0,20 à 0,28]	+0,26	[0,21 à 0,30]	*
c-HDL (mmol/L)	-0,25	[-0,27 à -0,23]	-0,63	[-0,68 à -0,58]	*
Log (TG (mmol/L))	+0,38	[0,35 à 0,41]	+0,66	[0,61 à 0,71]	*
HbA1c (%)	+0,13	[0,09 à 0,16]	+0,18	[0,13 à 0,24]	*
Log (CRP (mg/L))	-0,09	[-0,15 à -0,03]	-0,07	[-0,13 à -0,02]	*
Log (IgE (g/L))	+0,39	[0,31 à 0,47]	+0,26	[0,21 à 0,31]	*
Fib (KU/L)	-0,15	[-0,19 à -0,12]	-0,25	[-0,30 à -0,20]	*
Cortisol t1 (nmol/L)	-0,64	[-1,35 à 0,07]	-0,06	[-0,12 à 0,01]	
Cortisol t1-t2 (nmol/L)	-1,71	[-2,48 à -0,97]	-0,15	[-0,22 à -0,08]	*
DEP (L/min)	+174,45	[169,32 à 179,81]	+1,25	[1,22 à 1,28]	*
Sum-based AL	+0,17	[0,16 à 0,18]	+0,65	[0,60 à 0,69]	*
Count-based AL	+0,10	[0,09 à 0,11]	+0,51	[0,47 à 0,56]	*
Sex & count-based AL	0.00	[-0,01 à 0,01]	0.00	[-0,05 à 0,07]	

ET = Effet total d'être né homme plutôt que femme ; 95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées,

TABLE 47 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021) [1]

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
IMC							-11,4	[-27,8 to 4,4]	
Set complet	33,7	[2,3 to 62,9]	*	41,6	[11,4 to 69,9]	*			
Set comportemental	7,0	[-1,1 to 15,4]		6,6	[-1,3 to 14,8]				
Set réduit	-0,1	[-6,4 to 6,2]		-0,6	[-7,0 to 5,7]				
RTH							-0,1	[-2,8 to 2,7]	
Set complet	6,8	[1,8 to 11,9]	*	6,1	[1,5 to 11,0]	*			
Set comportemental	0,3	[-1,2 to 1,6]		0,1	[-1,3 to 1,5]				
Set réduit	1,9	[0,8 to 3,1]	*	1,8	[0,8 to 3,0]	*			
PAS							1,3	[-5,2 to 8,1]	
Set complet	11,6	[0,1 to 22,7]	*	11,6	[-0,1 to 22,89]				
Set comportemental	1,6	[-1,9 to 5,2]		1,6	[-1,9 to 4,91]				
Set réduit	3,5	[1,1 to 5,8]	*	3,3	[0,81 to 5,7]	*			
PAD							2,8	[-5,7 to 11,4]	
Set complet	13,6	[-1,8 to 29,8]		17,3	[1,4 to 32,4]	*			
Set comportemental	1,8	[-2,9 to 6,4]		1,7	[-2,9 to 6,2]				
Set réduit	4,5	[1,3 to 7,5]	*	4,0	[0,8 to 7,5]	*			
FC							-24,5	[-51,9 to -0,8]	*
Set complet	10,1	[-30,9 to 54,7]		30,2	[-11,6 to 74,4]				
Set comportemental	5,1	[-8,2 to 17,6]		5,5	[-7,7 to 18,1]				
Set réduit	-10,0	[-19,6 to -0,5]	*	-8,9	[-18,4 to 0,8]				
CT							-10,5	[-26,8 to 7,1]	
Set complet	-5,5	[-36,5 to 27,9]		-10,2	[-40,7 to 22,4]				
Set comportemental	1,5	[-6,3 to 10,1]		1,8	[-6,3 to 10,3]				
Set réduit	0,9	[-5,6 to 7,2]		1,2	[-5,3 to 7,4]				
c-LDL							-25,2	[-47,0 to -5,1]	*
Set complet	-13,7	[-51,2 to 24,3]		-24,7	[-63,4 to 12,9]				
Set comportemental	-5,8	[-17,5 to 4,9]		-5,7	[-17,2 to 4,9]				
Set réduit	-7,6	[-15,4 to 0,3]		-7,4	[-15,3 to 0,2]				
c-HDL							-18,1	[-27,1 to -10,4]	*
Set complet	-11,6	[-27,3 to 3,1]		-18,1	[-34,2 to -3,0]	*			
Set comportemental	-8,6	[-13,6 to -3,9]	*	-8,6	[-13,5 to -4,0]	*			
Set réduit	-6,4	[-10,1 to -3,2]	*	-6,2	[-9,8 to -2,9]	*			
Log(TG)							-10.9	[-19,2 to -3,0]	*
Set complet	-2,7	[-16,9 to 11,2]		-6,8	[-21,5 to 7,5]				
Set comportemental	-0,1	[-4,4 to 4,0]		-0,3	[-4,5 to 3,7]				
Set réduit	0,0	[-3,3 to 3,1]		0,.3	[-3,1 to 3,4]				
HbA1c							-3,4	[-34,9 to 28,0]	
Set complet	20,2	[-33,5 to 76,2]		-2,0	[-56,6 to 52,2]				
Set comportemental	-4,8	[-22,7 to 11,8]		-7,4	[-24,7 to 9,0]				
Set réduit	4,6	[-7,3 to 17,4]		4,9	[-6,7 to 17,6]				

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

** = IC n'inclut pas 0.*

TABLE 48 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, NCDS-58, Analyse de sensibilité (N=7 021) [2]

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
CRP							167.9	[54,8 to 452,3]	*
Set complet	-61.7	[-284,0 to 97,3]		-12.7	[-194,6 to 161,1]				
Set comportemental	-19.8	[-99,5 to 30,1]		-18.8	[-95,5 to 30,6]				
Set réduit	-29.0	[-101,1 to 9,4]		-28.0	[-99,7 to 9,2]				
Fib							36.0	[14,5 to 58,7]	*
Set complet	19.8	[-23,5 to 63,1]		57.9	[15,7 to 102,6]	*			
Set comportemental	16.8	[2,9 to 31,3]	*	17.6	[4,1 to 32,0]	*			
Set réduit	4.0	[-6,4 to 13,8]		4.1	[-6,2 to 14,2]				
IgE							5.9	[-14,9 to 27,3]	
Set complet	-2.4	[-42,9 to 34,0]		-20.2	[-64,1 to 17,1]				
Set comportemental	6.7	[-5,6 to 19,0]		6.5	[-5,8 to 18,5]				
Set réduit	2.2	[-7,2 to 11,3]		3.1	[-6,6 to 12,2]				
Cortisol t1							–	–	
Set complet	–	–		–	–				
Set comportemental	–	–		–	–				
Set réduit	–	–		–	–				
Cortisol t1-t2							13.6	[-25,0 to 60,3]	
Set complet	53.9	[-38 to 163,7]		51.3	[-40,6 to 164,8]				
Set comportemental	20.9	[-3,8 to 52,8]		22.3	[-1,7 to 54,1]				
Set réduit	8.7	[-9,4 to 31,3]		9.0	[-9,6 to 31,1]				
DEP							0.9	[-2,8 to 4,3]	
Set complet	-0.4	[-6,8 to 6,1]		3.1	[-4,3 to 9,7]				
Set comportemental	0.0	[-1,8 to 1,9]		0.1	[-1,7 to 1,9]				
Set réduit	-3.6	[-5,0 to -2,1]	*	-3.5	[-5,0 to -2,0]	*			
Sum-based AL							-7.6	[-15,7 to -0,0]	*
Set complet	4.8	[-9,9 to 18,8]		1.0	[-14,1 to 15,1]				
Set comportemental	0.8	[-3,2 to 4,9]		0.5	[-3,6 to 4,5]				
Set réduit	3.6	[0,5 to 6,8]	*	3.5	[0,5 to 6,8]	*			
C-based AL							-3.8	[-14,3 to 6,2]	
Set complet	4.1	[-13,9 to 23,0]		-0.5	[-19,3 to 18,3]				
Set comportemental	0.7	[-4,6 to 6,2]		0.5	[-4,8 to 5,8]				
Set réduit	2.7	[-1,4 to 6,4]		2.2	[-1,7 to 6,2]				
S&C-based AL						–	–		
Set complet	–		–	–					
Set comportemental	–		–	–					
Set réduit	–		–	–					

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

* = *IC n'inclut pas 0.*

Constances, non pondérée (N=49 296)

TABLE 49 – Distribution des caractéristiques sociales, cohorte Constances, Analyse de sensibilité (N= 49 296)

	Nés-Hommes		Nées-Femmes		Total	
	%	95%IC	%	95%IC	%	95%IC
Sexe Masculin	100,0	[100,0 à 100,0]	0,0	[0,0 à 0,0]	46,3	[45,9 à 46,8]
Capital culturel						
Pas d'enseignement supérieur	38,6	[37,9 à 39,2]	30,9	[30,4 à 31,5]	34,5	[34 à 34,9]
Zone urbaine de résidence	80,0	[79,5 à 80,5]	79,2	[78,7 à 79,7]	79,6	[79,2 à 79,9]
Capital économique						
Zone de résidence (FDEP)*	-0,70	[-0,69 à -0,65]	-0,60	[-0,66 à -0,62]	-0,70	[-0,67 à -0,64]
Pas propriétaires de la résidence	25,7	[25,1 à 26,2]	24,7	[24,2 à 25,3]	25,2	[24,8 à 25,6]
Pas de difficultés financières	85,7	[85,2 à 86,1]	84,8	[84,3 à 85,2]	85,2	[84,9 à 85,5]
Capital social						
Pas de possibilité d'hébergement	12,6	[12,1 à 13]	12,4	[12 à 12,8]	12,5	[12,2 à 12,8]
Pas de contact avec la famille	8,5	[8,2 à 8,9]	7,5	[7,1 à 7,8]	8,0	[7,7 à 8,2]
Célibataire	23,8	[23,3 à 24,4]	21,9	[21,4 à 22,4]	22,8	[22,4 à 23,2]
Marié·e ou pacsé·e	66,4	[65,8 à 67]	63,7	[63,1 à 64,3]	65,0	[64,5 à 65,4]
Pas d'enfant	35,0	[34,3 à 35,6]	22,0	[21,5 à 22,5]	28,0	[27,6 à 28,4]
Comportements						
A déjà fumé du tabac	56,6	[56 à 57,3]	51,7	[51 à 52,2]	54,0	[53,5 à 54,4]
Consommation d'alcool (dose/jour)*	1,34	[1,31 à 1,36]	0,68	[0,67 à 0,69]	0,99	[0,97 à 1,0]
Consommation de cannabis	50,8	[50,1 à 51,4]	33,3	[32,8 à 33,9]	41,4	[41 à 41,8]
Alimentation non équilibré	39,6	[38,9 à 40,3]	34,8	[34,1 à 35,4]	37,0	[36,5 à 37,5]
Mode de vie sédentaire	32,2	[31,6 à 32,8]	29,7	[29,2 à 30,3]	30,9	[30,5 à 31,3]

Pour les variables quantitatives, nous donnons la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne. Nous avons décrit, pour les variables catégorielles, les modalités des variables qui étaient les plus fréquentes chez les nés-hommes. 95%IC = Intervalle de confiance à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.*

TABLE 50 – Effets totaux du sexe sur les biomarqueurs à 44-45 ans, cohorte Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296)

	Echelle originale		Déviation standard (sd)		
	ET	95%IC	ET	95%IC	
IMC (kg.m^2)	+1,11	[1,06 à 1,21]	+0,25	[0,24 à 0,27]	*
RTH (.)	+0,11	[0,11 à 0,11]	+1,25	[1,24 à 1,26]	*
PAS (mmHg)	+11,17	[10,93 à 11,42]	+0,75	[0,73 à 0,77]	*
PAD (mmHg)	+4,57	[4,40 à 4,75]	+0,46	[0,44 à 0,48]	*
CT (mmol/L)	+0,31	[0,29 à 0,32]	+0,32	[0,30 à 0,34]	*
c-HDL (mmol/L)	-0,25	[-0,26 à -0,24]	-0,63	[-0,65 à -0,62]	*
Log (TG (mmol/L))	+0,31	[0,30 à 0,32]	+0,65	[0,63 à 0,66]	*
GAJ (mmol/L)	+0,34	[0,33 à 0,35]	+0,53	[0,51 à 0,55]	*
Log (GB (10^9/L))	-0,03	[-0,03 à -0,02]	-0,11	[-0,13 à -0,09]	*
Log (PNN (10^9/L))	-0,08	[-0,09 à -0,08]	-0,24	[-0,25 à -0,22]	*
Log (Ly (10^9/L))	+0,03	[0,02 à 0,03]	+0,09	[0,07 à 0,11]	*
Pq (10^9/L)	-19,04	[-20,08 à -18,06]	-0,34	[-0,36 à -0,33]	*
Hb (g/L)	+17,32	[17,15 à 17,49]	+1,35	[1,34 à 1,36]	*
Log (Créat (µmol/L))	+0,23	[0,23 à 0,24]	+1,27	[1,25 à 1,29]	*
Log (ALAT (UI/L))	+0,49	[0,49 à 0,50]	+0,98	[0,97 à 0,99]	*
Log (GGT (UI/L))	+0,50	[0,49 à 0,51]	+0,81	[0,79 à 0,82]	*
Sum-based AL	+0,18	[0,18 à 0,19]	+0,65	[0,63 à 0,66]	*
Count-based AL	+0,12	[0,11 à 0,12]	+0,54	[0,52 à 0,56]	*
Sex & count-based AL	+0,00	[-0,01 à 0,00]	-0,01	[-0,03 à 0,01]	
Score Métabolique (SM)	+0,09	[0,08 à 0,09]	+0,37	[0,35 à 0,39]	*

ET = Effet total d'avoir été précocement défavorisé·e ; "Échelle originale" : effet exprimé dans l'unité de la variable. "Déviation standard" : effet calculé à partir des z-scores, exprimé en sd. 95%IC = IC à 95%, calculés sur 1 000 bases de données bootstrappées et imputées.

TABLE 51 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296) [1]

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
IMC							-18,7	[-26,9 à -10,1]	*
Set complet	6,8	[3,5 à 9,7]	*	4,8	[1,5 à 7,9]	*			
Set comportemental	1,8	[-1,0 à 4,9]		0,4	[-2,4 à 3,5]				
Set réduit	5,5	[2,9 à 8,0]	*	6,0	[3,5 à 8,6]	*			
RTH							-1.2	[-2,2 à -0,1]	*
Set complet	3,0	[2,6 à 3,5]	*	2,7	[2,2 à 3,1]	*			
Set comportemental	2,1	[1,7 à 2,6]	*	1,9	[1,5 à 2,4]	*			
Set réduit	2,6	[2,2 à 3,0]	*	2,6	[2,1 à 2,9]	*			
PAS							-2,4	[-4,5 à -0,3]	*
Set complet	3,9	[2,9 à 4,8]	*	3.0	[2,1 à 4,0]	*			
Set comportemental	1,9	[1,1 à 2,7]	*	1,1	[0,5 à 1,9]	*			
Set réduit	4,9	[3,9 à 5,7]	*	4,3	[3,5 à 5,1]	*			
PAD							-2,5	[-6,0 à 1,0]	
Set complet	8,1	[6,4 à 9,8]	*	6,7	[5,1 à 8,3]	*			
Set comportemental	4,8	[3,3 à 6,1]	*	3,5	[2,1 à 4,7]	*			
Set réduit	9,4	[7,9 à 10,9]	*	8,4	[7,2 à 10,0]	*			
CT							1,1	[-3,8 à 6,6]	
Set complet	11,6	[9,3 à 13,8]	*	9,7	[7,3 à 11,8]	*			
Set comportemental	9,6	[7,6 à 11,7]	*	7,6	[5,5 à 9,7]	*			
Set réduit	10,9	[9,0 à 13,1]	*	9,1	[7,2 à 11,2]	*			
c-HDL							-9,7	[-12,4 à -7,2]	*
Set complet	-7,9	[-9,3 à -6,6]	*	-6,2	[-7,7 à -4,8]	*			
Set comportemental	-7,9	[-9,4 à -6,8]	*	-5,9	[-7,0 à -4,9]	*			
Set réduit	-9,0	[-10,2 à -8,0]	*	-6,5	[-7,8 à -5,4]	*			
Log(TG)							-3,5	[-6,4 à -1,2]	*
Set complet	7,1	[5,9 à 8,5]	*	6,7	[5,6 à 8,0]	*			
Set comportemental	5,8	[4,7 à 6,9]	*	5,5	[4,4 à 6,6]	*			
Set réduit	5,6	[4,6 à 6,8]	*	5,7	[4,7 à 6,8]	*			
GAJ							3,5	[0,8 à 7,3]	*
Set complet	8,1	[6,9 à 9,5]	*	6,8	[5,6 à 8,3]	*			
Set comportemental	4,4	[3,3 à 5,5]	*	3,1	[1,9 à 4,4]	*			
Set réduit	8,9	[7,9 à 10,5]	*	8,0	[6,9 à 9,6]	*			
SM							-7,6	[-12,5 à -2,0]	*
Set complet	9,7	[7,4 à 11,4]	*	8,3	[6,3 à 10,2]	*			
Set comportemental	5,4	[3,0 à 7,1]	*	4,4	[2,4 à 6,2]	*			
Set réduit	10,0	[7,8 à 11,7]	*	10,1	[8,0 à 11,8]	*			

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

* = *IC n'inclut pas 0.*

TABLE 52 – Proportion Eliminée (PE) de l'effet de sexe sur les biomarqueurs, selon les 3 stratégies, Constances, Analyse de sensibilité (N = 49 296) [2]

	Stratégie (a)			Stratégie (b)			Stratégie (c)		
	PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC		PE (%)	95%IC	
Log(GB)							-0,5	[-15,5 à 16,5]	
Set complet	-43,1	[-54,3 à -33,3]	*	-42,9	[-53,7 à -33,2]	*			
Set comportemental	-39,5	[-49,3 à -31,4]	*	-39,9	[-50,1 à -31,8]	*			
Set réduit	-34,0	[-44,2 à -25,6]	*	-35,9	[-45,5 à -27,7]	*			
Log(PNN)							-0,6	[-7,4 à 6,2]	
Set complet	-14,9	[-19,2 à -11,8]	*	-15,3	[-19,0 à -12,6]	*			
Set comportemental	-12,8	[-16,3 à -10,3]	*	-13,4	[-16,7 à -10,8]	*			
Set réduit	-12,2	[-15,8 à -8,9]	*	-13,5	[-16,8 à -10,3]	*			
Log(Ly)							-2,3	[-25,7 à 16,0]	
Set complet	42,0	[33,3 à 58,6]	*	40,1	[30,7 à 55,1]	*			
Set comportemental	41,4	[32,7 à 56,3]	*	40,3	[30,9 à 53,7]	*			
Set réduit	29,1	[22,1 à 42,1]	*	28,6	[21,7 à 40,7]	*			
Pq							1,6	[-3,2 à 7,2]	
Set complet	-6,2	[-7,9 à -4,0]	*	-5,8	[-7,6 à -4,0]	*			
Set comportemental	-4,6	[-6,4 à -3,1]	*	-4,3	[-5,8 à -2,9]	*			
Set réduit	-4,4	[-5,9 à -2,6]	*	-4,3	[-5,7 à -2,7]	*			
Hb							-0,9	[-1,8 à 0,3]	
Set complet	0,6	[0,3 à 1,0]	*	0,5	[0,1 à 0,9]	*			
Set comportemental	0,2	[-0,1 à 0,5]	*	0,1	[-0,2 à 0,4]				
Set réduit	0,7	[0,4 à 1,0]	*	0,7	[0,4 à 0,9]	*			
Log(Créat)							-0,9	[-2,0 à -0,0]	*
Set complet	-2,3	[-2,8 à -1,9]	*	-2,2	[-2,7 à -1,9]	*			
Set comportemental	-1,4	[-1,8 à -1,0]	*	-1,5	[-1,9 à -1,2]	*			
Set réduit	-2,4	[-2,8 à -2,0]	*	-2,6	[-2,9 à -2,2]	*			
Log(ALAT)							-0,1	[-1,7 à 1,7]	
Set complet	2,8	[2,2 à 3,4]	*	2,7	[2,1 à 3,4]	*			
Set comportemental	1,8	[1,2 à 2,4]	*	1,7	[1,2 à 2,3]	*			
Set réduit	2,8	[2,2 à 3,3]	*	2,9	[2,4 à 3,5]	*			
Log(GGT)							0,5	[-2,1 à 3,1]	
Set complet	10,5	[9,7 à 11,4]	*	9,3	[8,3 à 10,3]	*			
Set comportemental	9,3	[8,6 à 10,2]	*	8,0	[7,1 à 9,0]	*			
Set réduit	11,2	[10,3 à 12,0]	*	10,1	[9,3 à 11,0]	*			
Sum-based AL							-1,2	[-4,1 à 1,6]	
Set complet	10,4	[9,1 à 11,5]	*	9,2	[8,1 à 10,3]	*			
Set comportemental	7,6	[6,6 à 8,7]	*	6,6	[5,6 à 7,7]	*			
Set réduit	9,9	[8,8 à 10,9]	*	9,3	[8,1 à 10,3]	*			
C-based AL							0,0	[-3,4 à 3,6]	
Set complet	12,4	[11,0 à 13,8]	*	11,0	[9,7 à 12,3]	*			
Set comportemental	9,1	[7,8 à 10,5]	*	7,9	[6,6 à 9,3]	*			
Set réduit	12,1	[10,9 à 13,5]	*	11,3	[10,1 à 12,5]	*			
S&C-based AL							–	–	
Set complet	–	–		–	–				
Set comportemental	–	–		–	–				
Set réduit	–	–		–	–				

PE = Proportion Eliminée ; 95%IC = IC à 95%, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

* = *IC n'inclut pas 0.*

B.2 INTERACTIONS, AUTRE AJUSTEMENT

Nous avons réalisé les mêmes analyses d'interactions que dans le chapitre 8 dans la cohorte Constances, mais sans ajuster sur la CSP maternelle.

TABLE 53 – Effets totaux selon le sexe d'avoir eu un père CSP- (non ajusté sur la CSP maternelle) sur les biomarqueurs à 40-50 ans et effet d'interaction avec le sexe, cohorte Constances

	Effet Total (ET) de la défavorisation précoce						Effet d'Interaction (EI) Sexe*Défavorisation					
	do(Femmes) (sd)			do(Hommes) (sd)			Déviation standard (sd)			Échelle originale		
	ET^F	95%IC		ET^H	95%IC		EI	95%IC		EI	95%IC	
IMC	+0,07	[0,03 à 0,10]	*	+0,15	[0,11 à 0,19]	*	-0,09	[-0,14 à -0,04]	*	-0.38	[-0,60 à -0,16]	*
RTH	+0,07	[0,04 à 0,09]	*	+0,09	[0,06 à 0,11]	*	-0,02	[-0,05 à 0,01]		0,00	[0,00 à 0,00]	
PAS	+0,05	[0,02 à 0,08]	*	+0,08	[0,06 à 0,12]	*	-0,03	[-0,08 à 0,01]		-0,48	[-1,13 à 0,16]	
PAD	+0,05	[0,02 à 0,08]	*	+0,07	[0,04 à 0,10]	*	-0,02	[-0,06 à 0,03]		-0,17	[-0,62 à 0,27]	
CT	+0,03	[-0,01 à 0,06]		+0,04	[0,01 à 0,07]	*	-0,01	[-0,06 à 0,03]		-0,01	[-0,05 à 0,03]	
c-HDL	-0,02	[-0,05 à 0,01]		-0,09	[-0,12 à -0,06]	*	+0,07	[0,03 à 0,11]	*	0,03	[0,01 à 0,04]	*
Log (TG)	+0,02	[-0,02 à 0,05]		+0,05	[0,03 à 0,08]	*	-0,04	[-0,08 à 0,01]		-0,02	[-0,04 à 0,01]	
GAJ	+0,10	[0,07 à 0,14]	*	+0,04	[0,01 à 0,08]	*	+0,06	[0,01 à 0,11]	*	+0,04	[0,01 à 0,07]	*
Log (GB)	+0,04	[0,00 à 0,07]	*	+0,05	[0,02 à 0,08]	*	-0,01	[-0,06 à 0,03]		0,00	[-0,02 à 0,01]	
Log (PNN)	+0,03	[0,00 à 0,06]	*	+0,05	[0,01 à 0,08]	*	-0,01	[-0,06 à 0,03]		-0,01	[-0,02 à 0,01]	
Log (Ly)	+0,03	[0,00 à 0,06]	*	+0,03	[0,00 à 0,06]	*	0,00	[-0,04 à 0,05]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
Pq	-0,01	[-0,04 à 0,02]		+0,02	[-0,01 à 0,05]		-0,03	[-0,07 à 0,01]		-1,64	[-3,94 à 0,61]	
Hb	+0,01	[-0,01 à 0,04]		+0,03	[0,00 à 0,05]	*	-0,01	[-0,04 à 0,02]		-0,16	[-0,55 à 0,25]	
Log (Créat)	-0,08	[-0,11 à -0,05]	*	-0,04	[-0,06 à -0,02]	*	-0,04	[-0,08 à 0,00]		0,00	[-0,01 à 0,00]	
Log (ALAT)	+0,04	[0,01 à 0,07]	*	+0,03	[0,01 à 0,06]	*	+0,01	[-0,03 à 0,05]		0,00	[-0,01 à 0,02]	
Log (GGT)	+0,07	[0,04 à 0,11]	*	+0,05	[0,03 à 0,08]	*	+0,02	[-0,03 à 0,06]		+0,01	[-0,02 à 0,04]	
S-AL	+0,08	[0,04 à 0,11]	*	+0,09	[0,06 à 0,12]	*	-0,01	[-0,06 à 0,03]		0,00	[-0,02 à 0,01]	
C-AL	+0,07	[0,04 à 0,11]	*	+0,08	[0,05 à 0,11]	*	-0,01	[-0,06 à 0,04]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
S&C-AL	+0,08	[0,05 à 0,12]	*	+0,09	[0,06 à 0,13]	*	-0,01	[-0,06 à 0,03]		0,00	[-0,01 à 0,01]	
SM	+0,08	[0,04 à 0,11]	*	+0,11	[0,08 à 0,14]	*	-0,03	[-0,07 à 0,01]		-0,01	[-0,02 à 0,00]	

ET^S = Effet total (en sd) d'avoir eu un père CSP- sur les biomarqueurs et scores lorsque le sexe est fixé ;
*EI = Intéraction Sexe*défavorisation = différence d'ET lorsque le sexe change pour masculin $ET^M - ET^F$;*
95%IC = IC à 95% de la moyenne, calculés sur 100 bases de données bootstrappées et imputées.

C

ANNEXES

C.1 PROGRAMMES ET CATÉGORIES DE RÉFÉRENCES

Catégories de références

Remarque : n'ayant pas inclus d'interaction entre les expositions et les médiateurs dans les modèles (sauf chapitre 10), le choix des valeurs de référence ne devraient pas impacter les résultats.

TABLE 54 – Valeurs de références

Caractéristiques socio-comportementales	Fixée à
NCDS-58	
Éducation > niveau O, 23 ans	Oui
Problème de numératie, 23 ans	Non
Problème de littératie, 23 ans	Non
Lit souvent, 23 ans	Oui
Permis de conduire, 33 ans	Oui
Économies personnelles ⩾ médiane, 23 ans	Oui
Emploi rémunéré, 23 ans	Oui
Classe sociale manuelle, 33 ans	Non
Voit souvent des ami·e·s, 23 ans	Oui
Marié·e, 23 ans	Oui
Enfant, 23 ans	Oui
Fait la lessive, 33 ans	Oui
Religieux·se, 23 ans	Oui
Fait souvent du sport, 23 ans	Oui
Fait souvent du sport, 33 ans	Oui
Mange souvent des fritures, 33 ans	Non
Consommation quotidienne d'alcool, 23 ans	Non
Consommation quotidienne d'alcool, 33 ans	Non
Tabagisme actif, 23 ans	Non
Tabagisme actif, 33 ans	Non
Accident entre 23 et 33 ans	Non
Constances	
Enseignement supérieur	Oui
Zone rurale de résidence	Non
Zone de résidence (FDEP)*	0,49
Propriétaire de la résidence	Oui
Difficultés financières	Non
Possibilité d'aide à l'hébergement	Oui
Contact avec la famille <6 mois	Oui
Enfant(s)	Oui
Marié·e, ou pacsé·e	Oui
A déjà fumé	Non
Consommation d'alcool (dose/jour)*	0,6
Consommation de cannabis	Non
Alimentation équilibrée	Oui
Mode de vie sédentaire	Non

Programmes interaction et médiation

Sans confusion intermédiaire

Listing 1 – Code R Sans L1

```
1
2  for (i in 1:B){
3
4  # on prend une base boostrap a la fois
5      bootData <- small[which(small$num_base == i)]
6      bootData <- bootData %>%
7      mutate(t4_0_level = ifelse(t4_0_level =="Oui",1,0)) # format pour glm
8
9  # modele pour l'outcome (argument "outcome" de la fonction generale)
10     form_2 <- paste(outcome, "~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b +
11                                       t4_0_level +  sex*t4_0_level")
12     Q.modelY <- lm(formula = form_2, data=bootData)
13
14 # modele pour le mecanisme M
15     Q.modelM <- glm(formula = t4_0_level ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
16             data=bootData, family="binomial")
17
18 # intervention
19     data.S1M0 <-  data.S0M0 <-  data.S1M1 <-  data.S0M1 <-  bootData
20     data.S0M0$t4_0_level <- 0
21     data.S0M1$t4_0_level <- 1
22     data.S1M0$t4_0_level <- 0
23     data.S1M1$t4_0_level <- 1
24     data.S0M0$sex <- 0
25     data.S0M1$sex <- 0
26     data.S1M0$sex <- 1
27     data.S1M1$sex <-1
28
29 # on predit M et Y dans les differents scenarii
30     gM0.pred <- predict(Q.modelM, newdata = data.S0M0, type = "response")
31     gM1.pred <- predict(Q.modelM, newdata = data.S1M0, type = "response")
32     Y.S0M0.pred <- predict(Q.modelY, newdata = data.S0M0, type = "response")
33     Y.S0M1.pred <- predict(Q.modelY, newdata = data.S0M1, type = "response")
34     Y.S1M0.pred <- predict(Q.modelY, newdata = data.S1M0, type = "response")
35     Y.S1M1.pred <- predict(Q.modelY, newdata = data.S1M1, type = "response")
36
37 # Calcul des effets d'interet
38     # les effets totaux de M | do(S)
39     simu.base$est.siS0[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Y.S0M1.pred -
40                                                          Y.S0M0.pred,
41                                                          na.rm = TRUE),4)
42     simu.base$est.siS1[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Y.S1M1.pred -
43                                                          Y.S1M0.pred,
44                                                          na.rm = TRUE),4)
45     # EI M*S
46     simu.base$diff[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Y.S1M1.pred -
47                                                          Y.S1M0.pred -
48                                                    (Y.S0M1.pred -
49                                                          Y.S0M0.pred),
50                                                          na.rm = TRUE),4)
51
52     # 4-way decomp
53
54     simu.base$CDE[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Y.S1M0.pred -
55                                                          Y.S0M0.pred,
56                                                          na.rm = TRUE),4)
57
58     simu.base$RIE[simu.base$i.simu==i] = round(mean((Y.S1M1.pred -
59                                                          Y.S1M0.pred -
```

```
                                                    Y.S0M1.pred +
                                                        Y.S0M0.pred) * gM0.pred,
                                                        na.rm = TRUE),4)
    simu.base$MIE[simu.base$i.simu==i] = round(mean((Y.S1M1.pred -
                                                        Y.S1M0.pred -
                                                    Y.S0M1.pred +
                                                        Y.S0M0.pred) *
                                                        (gM1.pred - gM0.pred),
                                                        na.rm = TRUE),4)
    simu.base$PIE[simu.base$i.simu==i] = round(mean((Y.S0M1.pred -
                                                        Y.S0M0.pred) *
                                                        (gM1.pred - gM0.pred),
                                                        na.rm = TRUE),4)
    simu.base$TE_sum[simu.base$i.simu==i] = simu.base$CDE[simu.base$i.simu==i] +
                                            simu.base$RIE[simu.base$i.simu==i] +
                                            simu.base$MIE[simu.base$i.simu==i] +
                                            simu.base$PIE[simu.base$i.simu==i]
    # Prop des chemins
    simu.base$CDEp[simu.base$i.simu==i] = (simu.base$CDE_M0[simu.base$i.simu==i]/
                                    simu.base$TE_sum[simu.base$i.simu==i])*100
    simu.base$RIEp[simu.base$i.simu==i] = (simu.base$RIE[simu.base$i.simu==i]/
                                    simu.base$TE_sum[simu.base$i.simu==i])*100
    simu.base$MIEp[simu.base$i.simu==i] = (simu.base$MIE[simu.base$i.simu==i]/
                                    simu.base$TE_sum[simu.base$i.simu==i])*100
    simu.base$PIEp[simu.base$i.simu==i] = (simu.base$PIE[simu.base$i.simu==i]/
                                    simu.base$TE_sum[simu.base$i.simu==i])*100

}
```

Avec confusion intermédiaire

Listing 2 – Code R Avec L1

```
1
2  for (i in 1:B){
3
4  # on prend une base boostrap a la fois
5      bootData <- small[which(small$num_base == i)]
6      bootData <- bootData %>%
7      mutate(t5_drink_everyday = ifelse(t5_drink_everyday =="Oui",1,0))  # format
           pour glm
8
9  # Intervention separee (Sex = A)
10     data.M1 <- data.M0 <- data.A1 <- data.A0 <- bootData
11     data.A1$sex <- 1
12     data.A0$sex <- 0
13     data.M1$t5_drink_everyday <- 1
14     data.M0$t5_drink_everyday <- 0
15
16 # Predire une distribution marginale pour le m diateur
17       # based on a counterfactual intervention on sex
18       M.model <- glm(t5_drink_everyday ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
19                                         data=bootData, family = "binomial")
20
21       # predict marginal distribution of the mediator
22       # Under counterfactual interventions on A, in subgroups of L0
23       g_Ais0 <- predict(M.model, newdata = data.A0, type="response")
24       g_Ais1 <- predict(M.model, newdata = data.A1, type="response")
25
26 # Modeliser Y, conditionellement    L0, A, L1 and M
27       form_2 <- paste(outcome, "~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b +
28                                 t5_drink_everyday +
29                                 sex*t5_drink_everyday +
30                                 t4_litteraciepbm +
31                                 t4_numeraciepbm +
32                                 t4_hadchildren +
33                                 t4_married +
34                                 t4_act_read +
35                                 t4_act_friend +
36                                 t4_religious +
37                                 t4_perssavingsb +
38                                 t4_O_level +
39                                 t5_workstatus +
40                                 t5_accident_or_assault +
41                                 t5_havedrivelicence +
42                                 t5_dolaundry +
43                                 t5_soc_class")
44       Y2.model <- lm(formula = form_2, data=bootData)
45
46 # P r dire Y sous l'exposition contrefactuelle du m canisme M
47     # mais pas d'intervention sur A0
48       Q2.Y.Mis0 <- predict(Y2.model, newdata = data.M0, type="response")
49       Q2.Y.Mis1 <- predict(Y2.model, newdata = data.M1, type="response")
50
51 # Calculer des poids
52     # calculate a weighted sum of Q2
53       Q2.Y.Gamma0 <- Q2.Y.Mis1 * g_Ais0 + Q2.Y.Mis0 * (1 - g_Ais0)
54       Q2.Y.Gamma1 <- Q2.Y.Mis1 * g_Ais1 + Q2.Y.Mis0 * (1 - g_Ais1)
55     # regress the weighted sums on variables preceding L1
56       L1.Q2.Y.Gamma0 <- lm(Q2.Y.Gamma0 ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
57                            data = bootData)
58       L1.Q2.Y.Gamma1 <- lm(Q2.Y.Gamma1 ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
59                            data = bootData)
60
61 # On pr dit Y sous les diff rents sc narios de A
```

```
      Q1.A0.Gamma0 <- predict(L1.Q2.Y.Gamma0, newdata = data.A0, type="response")
      Q1.A1.Gamma0 <- predict(L1.Q2.Y.Gamma0, newdata = data.A1, type="response")
      Q1.A0.Gamma1 <- predict(L1.Q2.Y.Gamma1, newdata = data.A0, type="response")
      Q1.A1.Gamma1 <- predict(L1.Q2.Y.Gamma1, newdata = data.A1, type="response")

# avec l'intervention sur le m diateur
      # on revient    la d marche it rative,
      L1.Q2.Mis0 <- lm(Q2.Y.Mis0 ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
                       data = bootData)
      L1.Q2.Mis1 <- lm(Q2.Y.Mis1 ~ sex  + soc_group_b + sex*soc_group_b,
                       data = bootData)

# On pr dit Y sous les diff rents sc narios de A
      Q1.A0.Mis0 <- predict(L1.Q2.Mis0, newdata = data.A0, type="response")
      Q1.A1.Mis0 <- predict(L1.Q2.Mis0, newdata = data.A1, type="response")
      Q1.A0.Mis1 <- predict(L1.Q2.Mis1, newdata = data.A0, type="response")
      Q1.A1.Mis1 <- predict(L1.Q2.Mis1, newdata = data.A1, type="response")

# Calcul des effets d'interet
    # Effet totaux de M | do(S)
    simu.base$est.siS0[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A0.Mis1 -
                                                         Q1.A0.Mis0,
                                                         na.rm = TRUE),4)

    simu.base$est.siS1[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A1.Mis1 -
                                                         Q1.A1.Mis0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    # EI M*S

    simu.base$diff[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A1.Mis1 -
                                                         Q1.A1.Mis0 -
                                                         Q1.A0.Mis1 -
                                                         Q1.A0.Mis0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    # 4-way decomp
    simu.base$ov.eff.sex[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A1.Gamma1 -
                                                         Q1.A0.Gamma0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    simu.base$CDE_M0[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A1.Mis0 -
                                                         Q1.A0.Mis0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    simu.base$Marg.rand.PIE[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A0.Gamma1 -
                                                         Q1.A0.Gamma0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    simu.base$Marg.rand.PDE[simu.base$i.simu==i] = round(mean(Q1.A1.Gamma0 -
                                                         Q1.A0.Gamma0,
                                                         na.rm = TRUE),4)
    simu.base$Marg.rand.MIE[simu.base$i.simu==i] = round(mean((Q1.A1.Gamma1 -
                                                         Q1.A0.Gamma0) -
                                                           (Q1.A0.Gamma1 -
                                                         Q1.A0.Gamma0) -
                                                            (Q1.A1.Gamma0 -
                                                         Q1.A0.Gamma0),
                                                         na.rm = TRUE),4)
    simu.base$Marg.rand.refINT[simu.base$i.simu==i] = round(mean((Q1.A1.Gamma0 -
                                                         Q1.A0.Gamma0) -
                                                           (Q1.A1.Mis0 -
                                                         Q1.A0.Mis0),
                                                         na.rm = TRUE),4)
}
```

C.2 LISTES DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Les communications en rapport avec ce travail de thèse sont :

- Octobre 2018. "Le défi posé par le genre à l'épidémiologie sociale". Contribution à l'école thématique pluridisciplinaire *Naturalisation, déterminisme biologique et sciences sociales : race, sexe et comportements*, EHESS-Cermes3-IRIS.
- Mars 2019. "Prendre en compte le genre en Epidémiologie". Présentation Réunion d'Equipe, EQUITY, CERPOP.
- Mars 2020. "Doit-on mesurer le genre ?". Communication Webinaire *Persiste # 1*, IFERISS/UQAM.
- Juillet 2020. "Decomposition of an interaction effect between two independent exposures through a mediator". Poster Congrès *ISCB*.
- Septembre 2020. "Décomposition d'un effet d'interaction entre deux expositions indépendantes via un médiateur". Communication Congrès *EPICLIN*.
- *Septembre 2020 à septembre 2021 : congé maternel puis parental*
- Mars 2022. "La question du Genre incorporée par l'Epidémiologie Sociale". Communication Journée d'études, Gendhi.
- Avril 2022. "Explorer des mécanismes de Genre expliquant des différences de santé Homme-Femme". Présentation Réunion d'Equipe, EQUITY, CERPOP.
- Mai 2022. "La Recherche en Santé et le Genre : biais, défis et perspectives". Communication Journée d'études *Femmes et Santé*, Université Toulouse II, UFR Psychologie.
- Juin 2022. "Explorer les mécanismes de genre expliquant les différences biologiques Homme-Femme". Communication Séminaire des Doctorant *Ma thèse en 300 secondes*, CERPOP.
- Décembre 2022. "Genre et Santé". Intervention UE Epidémiologie Social, M2 Epidémiologie, Université Toulouse III.
- Avril 2023. "Les différences biologiques observées entre les hommes et les femmes peuvent-elles être expliquées par des mécanismes de genre ?". Communication Journée d'études *Genre et Santé*. Conseil départemental de la Haute Garonne.
- Mai 2023 (A venir). "Inégalités sociales et de genre en santé". Intervention MOOC *Femmes et Santé*, Université Toulouse II, UFR Psychologie.
- Juin 2023 (A venir). "Gender : From concepts to strategies". Workshop *How to address health inequalities by integrating diverse forms of knowledge in health care research*, Collegium Helveticum, Zurich.
- Juillet 2023 (À venir) "Les différences biologiques entre les hommes et les femmes peuvent-elles être expliquées par des mécanismes de genre ?". Communication 3e Congrès de l'Institut du Genre *No(s) Future(s). Bouleversements, Utopies, Impatiences*, Université Toulouse II, Institut du Genre.

La liste complète de mes publications et communications en congrès en février 2023 est donnée page suivante.

PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS EN CONGRÈS

Voir aussi mon profil ResearchGate ici

Dans le cadre de mon travail de thèse

1. *Colineaux, H; Soulier, A; Lepage, B; Kelly-Irving, M. Considering sex and gender in Epidemiology: a challenge beyond terminology. From conceptual analysis to methodological strategies. Biology of Sex Differences 2022;13:23. https://doi.org/10.1186/s13293-022-00430-6.*
2. *Colineaux, H; Neufcourt, L; Delpierre, C; Kelly-Irving, M & Lepage, B. Explaining biological differences between men and women by gendered mechanisms. Emerging Themes in Epidemiology, 20(1), 2. https://doi.org/10.1186/s12982-023-00121-6*
3. *Colineaux, H; Lamy, S; Kelly-Irving, M & Lepage, B. 2020. [Decomposition of an interaction effect between two independent exposures through a mediator]. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 68:S99. [Communication Congrès EPICLIN]*
4. *Colineaux, H, Lamy, S; Kelly-Irving, M & Lepage, B. 2020 Decomposition of an interaction effect between two independent exposures through a mediator. [Poster Congrès ISCB]*

Dans le cadre de mon travail de master 2 et thèse de médecine

1. *Colineaux, H; Pelissier, F; Pourcel, L & al. 2019. Why are people increasingly attending the emergency department? A study of the French healthcare system.Emerg Med J 36 548-553*
2. *Colineaux, H; Le Querrec, F; Pourcel, L & al. 2018. Is the use of emergency departments socially patterned? Int J Public Health 63 397-407*
3. *Colineaux, H; Le Querrec, F; Pourcel, L & al. 2018. [Do disadvantaged communities abuse acces to Emergency Units ?]. [Oral communication Congrès SFMU Urgences]*
4. *Colineaux, H; Lamy, S; Charpentier, S & al. 2018. Why are people increasingly attending the emergency department? Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 66, S377. [Poster European Congress of Epidemiology]*

Autres travaux de recherche et contributions

1. *Joannès, C; Colineaux, H; Guernec, G & al. 2023. Toward a conceptual framework of health and its operational definition: an application in the 1958 British birth cohort. BMC Public Health 23, 100. https://doi.org/10.1186/s12889-022-14967-z*
2. *Lefèvre, T; Colineaux, H; Morgand, C; Tournois, L & Delpierre, C, 2022. AI, Epidemiology and Public Health in the Covid Pandemic. In Artificial Intelligence in Covid-19 (pp. 279-338). Springer, Cham.*
3. *Soulier, A; Colineaux, H & Kelly-Irving, M. 2021. Intersectionnalité et incorporation: expliquer la genèse des inégalités sociales de santé. Sciences sociales et santé, 39(1), 31-41.*
4. *Lepage, B; Colineaux, H; Kelly-Irving, M, & al. 2021. Comparison of smoking reduction with improvement of social conditions in early life: simulation in a British cohort. International Journal of Epidemiology, 50(3), 797-808.*
5. *Reuter, PG; Baert, V; Colineaux, H & al. 2021. A national population-based study of patients, bystanders and contextual factors associated with resuscitation in witnessed cardiac arrest: insight from the french RéAC registry. BMC public health, 21(1), 1-9.*
6. *Colineaux, H; Bérault, F; Lang, T; Lamy, S. 2017. [On overview of social inequalities in health in France]. Soins 62 8-11*
7. *Lamy, S; Ducros, D; Diméglio, C; Colineaux, H & al. 2017. Disentangling the influence of living place and socioeconomic position on health services use among diabetes patients : A population-based study. PLoSOne 12 e0188295*
8. *Colineaux, H; Ruyssen-Witrand, A; Cambon-Thomsen, A. 2015. Genetic markers as a predictive tool based on statistics in medical practice: ethical considerations through the analysis of the use of HLA-B(*)27 in rheumatology in France. Front Genet 6 299*

Dans le cadre de mon activité de soutien méthodologique et statistiques

1. Dubucs, X; Lecuyer, L; Balen, F; & al. 2023. Validation of the cutaneous impact location to predict intracranial lesion among elderly admitted to the Emergency Department after a ground-level fall. Injury.
2. *Yrondi, A; Colineaux, H; Claudet, I; & al. 2022. Prevalence and prediction of PTSD and depression in mothers of children surviving a motor vehicle crash. European journal of psychotraumatology, 13(2), p.2121014.*
3. *Zunino, L; Colineaux, H; Claudet, I & Bréhin, C. 2021. Description of a migrant pediatric population visiting the Toulouse Children's Hospital emergency department. Archives de Pédiatrie, 28(7), 514-519.*
4. *Turnin, MC; Gourdy, P; Martini, J; & al. 2021. Impact of a Remote Monitoring Programme Including Lifestyle Education Software in Type 2 Diabetes: Results of the Educ@ dom Randomised Multicentre Study. Diabetes Therapy, 12(7), 2059-2075.*
5. *Woisard, V; Costes, M; Colineaux, H; Lepage, B. 2020. How a personalised transportable folding device for seating impacts dysphagia. Eur Arch Otorhinolaryngol 277 179-188*
6. *Chesneau, B; Edouard, T; Dulac, Y; Colineaux, H & al. 2020. Clinical and genetic data of 22 new patients with SMAD3 pathogenic variants and review of the literature. Molecular genetics & genomic medicine, 8(5), e1132.*
7. *Baqué, M; Colineaux, H; & al. 2019. Why is it so difficult for GPs to effectively manage patients with rare skin diseases? Presse Med 48 e382-e388*
8. *Bigay-Gamé, L; Bota, S; Greillier, L & al. 2018. Characteristics of Lung Cancer in Patients Younger than 40 Years: A Prospective Multicenter Analysis in France. Oncology 95 337-343*
9. *Plaisancié, J; Ragge, NK; Dollfus, Hb & al. 2018. FOXE3 mutations: genotype-phenotype correlations. Clin Genet 93 837-845*
10. *Averseng-Peaureaux, D; Mizzi, M; Colineaux, H & al. 2018. Paediatric optic neuritis: factors leading to unfavourable outcome and relapses. Br J Ophthalmol 102 808-813*

RÉFÉRENCES

Adam, Emma K et Meena Kumari (2009). « Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research ». In : *Psychoneuroendocrinology* 34.10, p. 1423-1436.

Ahmed, Sameed, Rui Hu, Jessica Leete et Anita T Layton (2019). « Understanding sex differences in long-term blood pressure regulation : insights from experimental studies and computational modeling ». In : *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 316.5, H1113-H1123.

Aïach, Pierre et Didier Fassin (2004). « L'origine et les fondements des inégalités sociales de santé ». In : *La revue du praticien* 54.20, p. 2221-7.

Altman, Douglas G et Patrick Royston (2006). « The cost of dichotomising continuous variables ». In : *Bmj* 332.7549, p. 1080.

Amarasekera, M (2011). « Immunoglobulin E in health and disease ». In : *Asia Pacific Allergy* 1.1, p. 12-15.

Andersson, Charlotte, Asya Lyass, Ramachandran S Vasan et al. (2014). « Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study ». In : *American heart journal* 168.6, p. 878-883.

Atherton, K, E Fuller, P Shepherd et al. (2008). « Loss and representativeness in a biomedical survey at age 45 years : 1958 British birth cohort ». In : *Journal of Epidemiology & Community Health* 62.3, p. 216-223.

Bacq, Yannick (2013). « The liver in normal pregnancy ». In : *Madame Curie bioscience database [internet]*.

Baron, Reuben M et David A Kenny (1986). « The moderator–mediator variable distinction in social psychological research : Conceptual, strategic, and statistical considerations. » In : *Journal of personality and social psychology* 51.6, p. 1173.

Barry, LE, S O'Neill, LG Heaney et C O'Neill (2021). « Stress-related health depreciation : Using allostatic load to predict self-rated health ». In : *Social Science & Medicine* 283, p. 114170.

Beauvoir, Simone de (mai 1949). *Le deuxième sexe, tome 1 : Les faits et les mythes*. Paris : Gallimard. isbn : 978-2-07-032351-7.

Beckie, Theresa M. (oct. 2012). « A Systematic Review of Allostatic Load, Health, and Health Disparities ». In : *Biological Research For Nursing* 14.4. Publisher : SAGE Publications, p. 311-346. issn : 1099-8004. doi : 10.1177/1099800412455688.

Bekker, M. H. J. (mai 2003). « Investigating gender within health research is more than sex disaggregation of data : A Multi-Facet

Gender and Health Model ». In : *Psychology, Health & Medicine* 8.2, p. 231-243. ISSN : 1354-8506. DOI : 10.1080/1354850031000087618.

BEM, Sandra L. (1974). « The measurement of psychological androgyny ». In : *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 42.2, p. 155-162. ISSN : 1939-2117(Electronic),0022-006X(Print). DOI : 10.1037/h0036215.

BERENI, Laure, Sébastien CHAUVIN, Alexandre JAUNAIT et Anne REVILLARD (fév. 2015). *Introduction aux études sur le genre*. 2e édition revue et augmentée. Louvain-la-Neuve : De Boeck. ISBN : 978-2-8041-6590-1.

BLACKLESS, Melanie, Anthony CHARUVASTRA, Amanda DERRYCK et al. (2000). « How sexually dimorphic are we ? Review and synthesis ». In : *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Association* 12.2, p. 151-166.

BLOOM, Barbara, Robin A COHEN et Gulnur FREEMAN (2012). « Summary health statistics for us Children : national health interview survey, 2011. » In : *Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey* 254, p. 1-88.

BOURDIEU, Pierre (1979). *La distinction. Critique sociale du jugement*. Le sens commun. Paris : Éd. de Minuit. ISBN : 2-7073-0275-9.

— (1998). *La domination masculine*. Paris : Seuil. ISBN : 2020352516.

BRINDLEY, D. N. et Y. ROLLAND (nov. 1989). « Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis ». In : *Clinical Science (London, England : 1979)* 77.5, p. 453-461. ISSN : 0143-5221. DOI : 10.1042/cs0770453.

BUCKWALTER, J. Galen, Brian CASTELLANI, Bruse S. MCEWEN et al. (oct. 2016). « Allostatic Load as a Complex Clinical Construct : A Case-Based Computational Modeling Approach ». In : *Complexity* 21.Suppl 1, p. 291-306. ISSN : 1076-2787. DOI : 10.1002/cplx.21743.

Canadian Institutes of Health Research (s. d.). URL : https://www.cihr-irsc-igh-isfh.ca/ (visité le 01/03/2022).

CANNON, Walter B. (juill. 1929). « Organization for physiological homeostasis ». In : *Physiological Reviews* 9.3. Publisher : American Physiological Society, p. 399-431. ISSN : 0031-9333. DOI : 10.1152/physrev.1929.9.3.399.

CHANG, Man-huei, Ajay YESUPRIYA, Renée M NED et al. (2010). « Genetic variants associated with fasting blood lipids in the US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey ». In : *BMC medical genetics* 11.1, p. 1-13.

CHAUVIN, Sébastien et Alexandre JAUNAIT (2015). « L'intersectionnalité contre l'intersection ». In : *Raisons politiques* 2, p. 55-74.

CLARK, Jeanne M, Frederick L BRANCATI et Anna Mae DIEHL (2003). « The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels

in the United States ». In : *The American journal of gastroenterology* 98.5, p. 960-967.

Colafella, Katrina M Mirabito et Kate M Denton (2018). « Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease ». In : *Nature Reviews Nephrology* 14.3, p. 185-201.

Colineaux, H, S Lamy, M Kelly-Irving et B Lepage (2020). « Décomposition d'un effet d'interaction entre deux expositions indépendantes ». In : *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 68, S99.

Colineaux, Hélène, Alexandra Soulier, Benoit Lepage et Michelle Kelly-Irving (mai 2022). « Considering sex and gender in Epidemiology : a challenge beyond terminology. From conceptual analysis to methodological strategies ». In : *Biology of Sex Differences* 13.1, p. 23. issn : 2042-6410. doi : 10.1186/s13293-022-00430-6.

Colman, Robert W (2006). *Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice*. Lippincott Williams & Wilkins.

Cousteaux, Anne-Sophie (2011). « Le masculin et le féminin au prisme de la santé et de ses inégalités sociales ». Thèse de doct. Institut d'études politiques de paris-Sciences Po.

Cox, Daniel J et Linda A Gonder-Frederick (1991). « The role of stress in diabetes mellitus ». In : *Stress, coping, and disease*. Publisher : Erlbaum Hillsdale, NJ, p. 119.

Crimmins, Eileen M, Melanie Johnston, Mark Hayward et Teresa Seeman (2003). « Age differences in allostatic load : an index of physiological dysregulation ». In : *Experimental gerontology* 38.7, p. 731-734.

Crimmins, Eileen M, Hyunju Shim, Yuan S Zhang et Jung Ki Kim (2019). « Differences between men and women in mortality and the health dimensions of the morbidity process ». In : *Clinical chemistry* 65.1, p. 135-145.

Daniel, Rhian M, Bianca L De Stavola et Simon N Cousens (2011). « gformula : Estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula ». In : *The Stata Journal* 11.4, p. 479-517.

Delphy, Christine (jan. 1998). *L' Ennemi principal*. Editions Syllepse. isbn : 978-2-907993-60-9.

— (2008). *Classer, dominer : qui sont les" autres" ?* La fabrique éditions.

Desai, Angel N (2020). « High blood pressure ». In : *Jama* 324.12, p. 1254-1255.

DiMarco, Marina, Helen Zhao, Marion Boulicault et Sarah S. Richardson (2022). « Why sex as a biological variable. conflicts with precision medicine initiatives ». In : *Cell Reports Medicine* 3.2, p. 100550.

Dickerson, Sally S et Margaret E Kemeny (2004). « Acute stressors and cortisol responses : a theoretical integration and synthesis of laboratory research. » In : *Psychological bulletin* 130.3. Publisher : American Psychological Association, p. 355.

Dowd, Jennifer B, Amanda M Simanek et Allison E Aiello (oct. 2009). « Socio-economic status, cortisol and allostatic load : a review of the literature ». In : *International Journal of Epidemiology* 38.5, p. 1297-1309. issn : 0300-5771. doi : 10.1093/ije/dyp277.

Doyal, Lesley (2001). « Sex, gender, and health : the need for a new approach ». In : *Bmj* 323.7320, p. 1061-1063.

— (2003). « Sex and gender : the challenges for epidemiologists ». In : *International Journal of Health Services : Planning, Administration, Evaluation* 33.3, p. 569-579. issn : 0020-7314. doi : 10.2190/CWK2-U7R6-VCE0-E47P.

DuBois, L. Zachary et Heather Shattuck-Heidorn (2021). « Challenging the binary : Gender/sex and the bio-logics of normalcy ». In : *American Journal of Human Biology* 33.5, e23623. doi : https://doi.org/10.1002/ajhb.23623.

Duong, Michelle T., Brianna A. Bingham, Paola C. Aldana et al. (juin 2017). « Variation in the Calculation of Allostatic Load Score : Twenty-One Examples from NHANES ». In : *Journal of racial and ethnic health disparities* 4.3, p. 455-461. issn : 2197-3792. doi : 10.1007/s40615-016-0246-8.

Durkheim, Émile (1895). *Les règles de la méthode sociologique*. Bibliothèque de philosophie contemporaine. Germer Baillière. isbn : 978-2-08-141935-3.

D'Amico, Danielle, Maya E Amestoy et Alexandra J Fiocco (2020). « The association between allostatic load and cognitive function : A systematic and meta-analytic review ». In : *Psychoneuroendocrinology* 121, p. 104849.

Edes, Ashley N. et Douglas E. Crews (jan. 2017). « Allostatic load and biological anthropology ». In : *American Journal of Physical Anthropology* 162 Suppl 63, p. 44-70. issn : 1096-8644. doi : 10.1002/ajpa.23146.

Edwards, David A, Karen Wetzel et Dana R Wyner (2006). « Intercollegiate soccer : Saliva cortisol and testosterone are elevated during competition, and testosterone is related to status and social connectedness with teammates ». In : *Physiology & behavior* 87.1, p. 135-143.

Eliasson, Mats, Urban Janlert, J-H Jansson et Birgitta Stegmayr (2006). « Time trends in population cholesterol levels 1986–2004 : influence of lipid-lowering drugs, obesity, smoking and educational level. The northern Sweden MONICA study ». In : *Journal of internal medicine* 260.6, p. 551-559.

Elinav, Eran, Iddo Z Ben-Dov, Elizabeth Ackerman et al. (2005). « Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age : an inverted U curve pattern ». In : *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 100.10, p. 2201-2204.

ELSE-QUEST, Nicole M et Janet Shibley HYDE (2016). « Intersectionality in quantitative psychological research : II. Methods and techniques ». In : *Psychology of Women Quarterly* 40.3, p. 319-336.

EPSTEIN, Randi Hutter (fév. 2020). « Bruce McEwen, 81, Is Dead ; Found Stress Can Alter the Brain ». In : *The New York Times*. ISSN : 0362-4331.

EPSTEIN, Steven (avr. 2009). *Inclusion : The Politics of Difference in Medical Research*. University of Chicago Press. ISBN : 978-0-226-21310-1.

FASSIN, Didier (1996). *L'espace politique de la santé : essai de généalogie*. FeniXX.

— (juill. 2016). « Inégalité, genre et santé, entre l'universel et le culturel ». In : *Tant qu'on a la santé : Les déterminants socio-économiques et culturels de la santé dans les relations sociales entre les femmes et les hommes*. Sous la dir. de Mary-Josée BURNIER et Yvonne PREISWERK. Genre et développement. Rencontres. Genève : Graduate Institute Publications, p. 119-130. ISBN : 978-2-940503-75-9.

FASSIN, Eric (2008). « L'empire du genre ». In : *L'Homme* n° 187-188.3, p. 375-392. ISSN : 0439-4216.

FAUSTO-STERLING, Anne (mars 1993). « The five sexes ». In : *The Sciences* 33.2, p. 20-24. ISSN : 0036861X. DOI : 10.1002/j.2326-1951.1993.tb03081.x.

— (2005). « The Bare Bones of Sex : Part 1–Sex and Gender ». In : *Signs* 30.2, p. 1491-1527. ISSN : 1545-6943(Electronic),0097-9740(Print). DOI : 10.1086/424932.

FOROUHI, Nita G et Nicholas J WAREHAM (2014). « The EPIC-InterAct study : a study of the interplay between genetic and lifestyle behavioral factors on the risk of type 2 diabetes in European populations ». In : *Current nutrition reports* 3, p. 355-363.

FRAENKEL, Paula G (2017). « Anemia of inflammation : a review ». In : *Medical Clinics* 101.2, p. 285-296.

GABET, A, N DANCHIN et V OLIÉ (2016). « Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013 ». In : *Bull Épidémiologique Hebd* 8, p. 7-8.

GALLO, Linda C., Addie L. FORTMANN et Josiemer MATTEI (sept. 2014). « Allostatic Load and the Assessment of Cumulative Biological Risk in Biobehavioral Medicine : Challenges and Opportunities ». In : *Psychosomatic medicine* 76.7, p. 478-480. ISSN : 0033-3174. DOI : 10.1097/PSY.0000000000000095.

GAO, Chuan, Anthony MARCKETTA, Joshua D BACKMAN et al. (2021). « Genome-wide association analysis of serum alanine and aspartate aminotransferase, and the modifying effects of BMI in 388k European individuals ». In : *Genetic epidemiology* 45.6, p. 664-681.

GESENSWAY, D. (nov. 2001). « Reasons for sex-specific and gender-specific study of health topics ». In : *Annals of Internal Medicine* 135.10, p. 935-938. ISSN : 0003-4819.

Gill, Tiffany, Catherine Chittleborough, Anne Taylor et al. (2003). « Body mass index, waist hip ratio, and waist circumference : which measure to classify obesity ? » In : *Sozial-und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine* 48, p. 191-200.

Glymour, M Maria et Donna Spiegelman (2017). « Evaluating public health interventions : 5. Causal inference in public health research—do sex, race, and biological factors cause health outcomes ? » In : *American journal of public health* 107.1, p. 81-85.

Goldberg, Marcel, Matthieu Carton, Alexis Descatha et al. (2017). « CONSTANCES : a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology : cohort profile ». In : *Occupational and environmental medicine* 74.1, p. 66-71.

Goldstein, David S. et Irwin J. Kopin (jan. 2018). « Linking Stress, Catecholamine Autotoxicity, and Allostatic Load with Neurodegenerative Diseases : A Focused Review in Memory of Richard Kvetnansky ». In : *Cellular and Molecular Neurobiology* 38.1, p. 13-24. ISSN : 1573-6830. DOI : 10.1007/s10571-017-0497-x.

Gomez, Ivan Neil, Cynthia YY Lai, Trevor WK Yung et al. (jan. 2018). « Migration Influences on the Allostatic Load of Children : Systematic Review Protocol ». In : *JMIR Research Protocols* 7.1, e8332. DOI : 10.2196/resprot.8332.

Gray, Peter B, Sonya M Kahlenberg, Emily S Barrett et al. (2002). « Marriage and fatherhood are associated with lower testosterone in males ». In : *Evolution and Human Behavior* 23.3, p. 193-201.

Greaves, Lorraine (2012). « Why Put Gender and Sex into Health Research ? » In : *Designing and Conducting Gender, Sex, & Health Research*. Thousand Oaks : SAGE Publications, Inc., p. 3-14. DOI : 10.4135/9781452230610.

Greenfield, Jerry R, Katherine Samaras, Arthur B Jenkins et al. (2004). « Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences ». In : *Circulation* 109.24, p. 3022-3028.

Gruenewald, Tara L., Arun S. Karlamangla, Perry Hu et al. (jan. 2012). « History of socioeconomic disadvantage and allostatic load in later life ». In : *Social Science & Medicine (1982)* 74.1, p. 75-83. ISSN : 1873-5347. DOI : 10.1016/j.socscimed.2011.09.037.

Gruenewald, Tara L., Teresa E. Seeman, Carol D. Ryff et al. (sept. 2006). « Combinations of biomarkers predictive of later life mortality ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103.38, p. 14158-14163. ISSN : 0027-8424. DOI : 10.1073/pnas.0606215103.

Guidi, Jenny, Marcella Lucente, Nicoletta Sonino et Giovanni A. Fava (2021). « Allostatic Load and Its Impact on Health : A Systematic Review ». In : *Psychotherapy and Psychosomatics* 90.1, p. 11-27. ISSN : 1423-0348. DOI : 10.1159/000510696.

Hammarström, Anne et Ellen Annandale (avr. 2012). « A Conceptual Muddle : An Empirical Analysis of the Use of 'Sex' and 'Gender' in 'Gender-Specific Medicine' Journals ». In : *PLOS ONE* 7.4, e34193. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0034193.

Hammarström, Anne, Klara Johansson, Ellen Annandale et al. (fév. 2014). « Central gender theoretical concepts in health research : the state of the art ». In : *J Epidemiol Community Health* 68.2, p. 185-190. ISSN : 0143-005X, 1470-2738. DOI : 10.1136/jech-2013-202572.

Hampson, Sarah E., Lewis R. Goldberg, Thomas M. Vogt et al. (mars 2009). « Using Physiological Dysregulation to Assess Global Health Status : Associations with Self-Rated Health and Health Behaviors ». In : *Journal of health psychology* 14.2, p. 232-241. ISSN : 1359-1053. DOI : 10.1177/1359105308100207.

Haneuse, Sebastien, Tyler J VanderWeele et David Arterburn (2019). « Using the E-value to assess the potential effect of unmeasured confounding in observational studies ». In : *Jama* 321.6, p. 602-603.

Hankinson, John L, John R Odencrantz et Kathleen B Fedan (1999). « Spirometric reference values from a sample of the general US population ». In : *American journal of respiratory and critical care medicine* 159.1, p. 179-187.

Hegsted, D. M., R. B. McGandy, M. L. Myers et F. J. Stare (nov. 1965). « Quantitative Effects of Dietary Fat on Serum Cholesterol in Man ». In : *The American Journal of Clinical Nutrition* 17.5, p. 281-295. ISSN : 0002-9165. DOI : 10.1093/ajcn/17.5.281. eprint : https://academic.oup.com/ajcn/article-pdf/17/5/281/23672488/281.pdf.

Hernán, Miguel A (2016). « Does water kill ? A call for less casual causal inferences ». In : *Annals of epidemiology* 26.10, p. 674-680.

— (2018). « The C-word : scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data ». In : *American journal of public health* 108.5, p. 616-619.

Hernán, Miguel A, John Hsu et Brian Healy (2019). « A second chance to get causal inference right : a classification of data science tasks ». In : *Chance* 32.1, p. 42-49.

Hernán, Miguel A et James M Robins (2020). *Causal Inference : What If - PREPRINT*. Chapman & Hall/CRC Boca Raton, FL.

Horwich, Tamara B, Gregg C Fonarow, Michele A Hamilton et al. (2002). « Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure ». In : *Journal of the American College of Cardiology* 39.11, p. 1780-1786.

House, James S., Cynhtia Robbins et Helen L. Metzner (juill. 1982). « The association of social relationships and activities with mortality : prospective evidence from the Tecumseh Community Health

Study ». In : *American Journal of Epidemiology* 116.1, p. 123-140. ISSN : 0002-9262. DOI : 10.1093/oxfordjournals.aje.a113387.

HÄGGLÖF, B., L. BLOM, G. DAHLQUIST et al. (août 1991). « The Swedish childhood diabetes study : indications of severe psychological stress as a risk factor for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood ». In : *Diabetologia* 34.8, p. 579-583. ISSN : 1432-0428. DOI : 10.1007/BF00400277.

IMBENS, Guido W et Donald B RUBIN (2015). *Causal inference in statistics, social, and biomedical sciences*. Cambridge University Press.

JACKSON, Mark (2014). « Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress ». In : *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century*. Sous la dir. de David CANTOR et Edmund RAMSDEN. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. Rochester (NY) : University of Rochester Press. ISBN : 978-1-58046-476-5.

JANNASCH, Franziska, Janine KRÖGER et Matthias B SCHULZE (2017). « Dietary patterns and type 2 diabetes : a systematic literature review and meta-analysis of prospective studies ». In : *The Journal of nutrition* 147.6, p. 1174-1182.

JOEL, Daphna et Anne FAUSTO-STERLING (2016). « Beyond sex differences : new approaches for thinking about variation in brain structure and function ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 371.1688, p. 20150451.

JOHNSON, Joy L., Lorraine GREAVES et Robin REPTA (2009). « Better science with sex and gender : Facilitating the use of a sex and gender-based analysis in health research ». In : *International Journal for Equity in Health* 8, p. 14. ISSN : 1475-9276. DOI : 10.1186/1475-9276-8-14.

JOHNSON, Sarah C., Francesca L. CAVALLARO et David A. LEON (nov. 2017). « A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position : Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed ». In : *Social Science & Medicine* 192, p. 66-73. ISSN : 0277-9536. DOI : 10.1016/j.socscimed.2017.09.025.

JUSTER, Robert-Paul, Daniel ALMEIDA, Christopher CARDOSO et al. (2016a). « Gonads and strife : Sex hormones vary according to sexual orientation for women and stress indices for both sexes. » In : *Psychoneuroendocrinology* 72. ISSN : 1873-3360. DOI : 10.1016/j.psyneuen.2016.06.011.

JUSTER, Robert-Paul, Gustav BIZIK, Martin PICARD et al. (août 2011). « A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development ». In : *Development and Psychopathology* 23.3, p. 725-776. ISSN : 1469-2198. DOI : 10.1017/S0954579411000289.

JUSTER, Robert-Paul et Sonia J. LUPIEN (déc. 2012a). « A sex- and gender-based analysis of allostatic load and physical com-

plaints ». In : *Gender Medicine* 9.6, p. 511-523. ISSN : 1878-7398. DOI : 10.1016/j.genm.2012.10.008.

— (2012b). « Sex and gender in stress research : the metamorphosis of a field ». In : *What a difference sex and gender make : A gender, sex and health research casebook*. Publisher : Canadian Institutes of Health Research, Institute of Gender and Health Vancouver, p. 17-24.

JUSTER, Robert-Paul, Bruce S. MCEWEN et Sonia J. LUPIEN (sept. 2010). « Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition ». In : *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35.1, p. 2-16. ISSN : 1873-7528. DOI : 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.

JUSTER, Robert-Paul, Jens C. PRUESSNER, Alexandra Bisson DESROCHERS et al. (sept. 2016b). « Sex and Gender Roles in Relation to Mental Health and Allostatic Load ». In : *Psychosomatic Medicine* 78.7, p. 788-804. ISSN : 0033-3174. DOI : 10.1097/PSY.0000000000000351.

JUSTER, Robert-Paul, Catherine RAYMOND, Alexandra Bisson DESROCHERS et al. (jan. 2016c). « Sex hormones adjust "sex-specific" reactive and diurnal cortisol profiles ». In : *Psychoneuroendocrinology* 63, p. 282-290. ISSN : 1873-3360. DOI : 10.1016/j.psyneuen.2015.10.012.

JUSTER, Robert-Paul, Margot Barbosa de TORRE, Philippe KERR et al. (oct. 2019). « Sex Differences and Gender Diversity in Stress Responses and Allostatic Load Among Workers and LGBT People ». In : *Current Psychiatry Reports* 21.11, p. 110. ISSN : 1535-1645. DOI : 10.1007/s11920-019-1104-2.

KAJANTIE, Eero et David I. W. PHILLIPS (fév. 2006). « The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress ». In : *Psychoneuroendocrinology* 31.2, p. 151-178. ISSN : 0306-4530. DOI : 10.1016/j.psyneuen.2005.07.002.

KANNEL, William B, Craig KANNEL, Ralph S PAFFENBARGER JR et L Adrienne CUPPLES (1987). « Heart rate and cardiovascular mortality : the Framingham Study ». In : *American heart journal* 113.6, p. 1489-1494.

KAO, Pai C, Shu-Chu SHIESH et Ta-Jen WU (2006). « Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment ». In : *Annals of clinical & laboratory science* 36.2, p. 163-169.

KAPLAN, George A., Jukka T. SALONEN, Richard D. COHEN et al. (août 1988). « Social connections and mortality from all causes and from cardiovascular disease : prospective evidence from eastern finland ». In : *American Journal of Epidemiology* 128.2, p. 370-380. ISSN : 0002-9262. DOI : 10.1093/oxfordjournals.aje.a114977.

KARIMI, Maryam, Raphaële CASTAGNÉ, Cyrille DELPIERRE et al. (2019). « Early-life inequalities and biological ageing : a multisystem bio-

logical health score approach in U nderstanding S ociety ». In : *J Epidemiol Community Health* 73.8, p. 693-702.

KARLAMANGLA, Arun S., Burton H. SINGER, Bruce S. MCEWEN et al. (juill. 2002). « Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging ». In : *Journal of Clinical Epidemiology* 55.7, p. 696-710. ISSN : 0895-4356. DOI : 10.1016/s0895-4356(02)00399-2.

KELLY-IRVING, Michelle et Cyrille DELPIERRE (déc. 2021). « Framework for understanding health inequalities over the life course : the embodiment dynamic and biological mechanisms of exogenous and endogenous origin ». In : *Journal of Epidemiology and Community Health* 75.12, p. 1181-1186. ISSN : 1470-2738. DOI : 10.1136/jech-2021-216430.

KELLY, Maura (2016). « Sex versus gender categorization ». In : *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Gender and Sexuality Studies*, p. 1-3.

KERGOAT, Danièle (2009). « Dynamique et consubstantialité des rapports sociaux ». In : *dans Elsa Dorlin (sous la dir.), Sexe, race, classe. Pour une épistémologie de la domination*. Paris : PUF, p. 111-125.

KERR, Philippe, Sarah KHELOUI, Mathias ROSSI et al. (oct. 2020). « Allostatic load and women's brain health : A systematic review ». In : *Frontiers in Neuroendocrinology* 59, p. 100858. ISSN : 1095-6808. DOI : 10.1016/j.yfrne.2020.100858.

KESSLER, Ronald C. et Jane D. MCLEOD (1984). « Sex Differences in Vulnerability to Undesirable Life Events ». In : *American Sociological Review* 49.5. Publisher : [American Sociological Association, Sage Publications, Inc.], p. 620-631. ISSN : 0003-1224. DOI : 10.2307/2095420.

KESSLER, Ronald C., Jane D. MCLEOD et Elaine WETHINGTON (1985). « The Costs of Caring : A Perspective on the Relationship Between Sex and Psychological Distress ». In : *Social Support : Theory, Research and Applications*. Sous la dir. d'Irwin G. SARASON et Barbara R. SARASON. NATO ASI Series. Dordrecht : Springer Netherlands, p. 491-506. ISBN : 978-94-009-5115-0. DOI : 10.1007/978-94-009-5115-0_25.

KING, Bruce M. (juin 2010). « Point : a call for proper usage of "gender" and "sex" in biomedical publications ». In : *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 298.6, R1700-R1701. ISSN : 0363-6119. DOI : 10.1152/ajpregu.00694.2009.

KINNEY, E. L., J. TRAUTMANN, J. A. GOLD et al. (oct. 1981). « Underrepresentation of women in new drug trials ». In : *Annals of Internal Medicine* 95.4, p. 495-499. ISSN : 0003-4819.

KIRSCHBAUM, Clemens, Thomas KLAUER, Sigrun-Heide FILIPP et Dirk Helmut HELLHAMMER (1995). « Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress ». In : *Psychosomatic medicine* 57.1, p. 23-31.

KIRSCHBAUM, Clemens, Brigitte M. KUDIELKA, Jens GAAB et al. (avr. 1999). « Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis ». In : *Psychosomatic Medicine* 61.2, p. 154-162. ISSN : 0033-3174.

KIRSCHBAUM, Clemens., S. WÜST et Dirk. HELLHAMMER (déc. 1992). « Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. » In : *Psychosomatic Medicine* 54.6, p. 648-657. ISSN : 0033-3174.

KNOL, Mirjam J et Tyler J VANDERWEELE (2012). « Recommendations for presenting analyses of interaction and effect modification ». In : *Int J Epidemiol* 41.2, p. 514-520.

KOPEC, Anna K, Sara R ABRAHAMS, Sherry THORNTON et al. (2017). « Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation ». In : *The Journal of clinical investigation* 127.8, p. 3152-3166.

KRIEGER, Nancy (août 2003). « Genders, sexes, and health : what are the connections–and why does it matter ? » In : *International Journal of Epidemiology* 32.4, p. 652-657. ISSN : 0300-5771.

— (2005). « Embodiment : a conceptual glossary for epidemiology ». In : *Journal of Epidemiology & Community Health* 59.5, p. 350-355.

LAQUEUR, Thomas (avr. 1992). *La Fabrique du sexe : Essai sur le corps et le genre en Occident*. Paris : Gallimard. ISBN : 978-2-07-072599-1.

LARRABEE SONDERLUND, Anders, Trine THILSING et Jens SONDERGAARD (2019). « Should social disconnectedness be included in primary-care screening for cardiometabolic disease ? A systematic review of the relationship between everyday stress, social connectedness, and allostatic load ». In : *PloS One* 14.12, e0226717. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0226717.

LEGATO, M. J. (juin 2005). « Men, women, and brains : what's hardwired, what's learned,and what's controversial. » In : *Gender medicine* 2.2, p. 59-61. ISSN : 1550-8579. DOI : 10.1016/S1550-8579(05)80010-5.

LI, Yang, Marie-Anne S. ROSEMBERG, Vanessa K. DALTON et al. (2019). « Exploring the optimal allostatic load scoring method in women of reproductive age ». In : *Journal of Advanced Nursing* 75.11. _eprint : https ://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jan.14014, p. 2548-2558. ISSN : 1365-2648. DOI : 10.1111/jan.14014.

LIBERT, Claude, Lien DEJAGER et Iris PINHEIRO (2010). « The X chromosome in immune functions : when a chromosome makes the difference ». In : *Nature Reviews Immunology* 10.8, p. 594-604.

LIPPA, Richard A. (1990). « Gender diagnosticity : A new bayesian approach to gender-related individual differences ». In : *J Pers Soc Psychol* 59, p. 1051-1065. DOI : 10.1037/0022-3514.59.5.1051.

Lippa, Richard A., Leslie R. Martin et Howard S. Friedman (déc. 2000). « Gender-Related Individual Differences and Mortality in the Terman Longitudinal Study : Is Masculinity Hazardous to Your Health ? » In : *Personality and Social Psychology Bulletin* 26.12, p. 1560-1570. ISSN : 0146-1672. DOI : 10.1177/01461672002612010.

Loehlin, John C (2004). *Latent variable models : An introduction to factor, path, and structural equation analysis*. Psychology Press.

Loucks, Eric B., Robert P. Juster et Jens C. Pruessner (fév. 2008). « Neuroendocrine biomarkers, allostatic load, and the challenge of measurement : A commentary on Gersten ». In : *Social Science & Medicine* 66.3, p. 525-530. ISSN : 0277-9536. DOI : 10.1016/j.socscimed.2007.09.006.

Lundberg, Ulf (nov. 2005). « Stress hormones in health and illness : The roles of work and gender ». In : *Psychoneuroendocrinology* 30.10, p. 1017-1021. ISSN : 0306-4530. DOI : 10.1016/j.psyneuen.2005.03.014.

Mackenbach, Johan P, Irina Stirbu, Albert-Jan R Roskam et al. (2008). « Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries ». In : *New England journal of medicine* 358.23, p. 2468-2481.

Madsen, Tracy E., Ghada Bourjeily, Memoona Hasnain et al. (sept. 2017). « Sex- and Gender-Based Medicine : The Need for Precise Terminology ». In : *Gender and the Genome* 1.3, p. 122-128. ISSN : 2470-2897. DOI : 10.1089/gg.2017.0005.

Mahalik, James R, Benjamin D Locke, Larry H Ludlow et al. (2003). « Development of the conformity to masculine norms inventory. » In : *Psychology of men & masculinity* 4.1, p. 3.

Mahendran, Mayuri, Daniel Lizotte et Greta R Bauer (2022). « Describing intersectional health outcomes : an evaluation of data analysis methods ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 33.3, p. 395.

Makris, Konstantinos et Loukia Spanou (2011). « Is there a relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin ? » In : *Journal of diabetes science and technology* 5.6, p. 1572-1583.

Martin, Emily (avr. 1991). « The Egg and the Sperm : How Science Has Constructed a Romance Based on Stereotypical Male-Female Roles ». In : *Signs : Journal of Women in Culture and Society* 16.3, p. 485-501. ISSN : 0097-9740. DOI : 10.1086/494680.

Mathew, Asha, Ardith Z Doorenbos, Hongjin Li et al. (2021). « Allostatic load in cancer : a systematic review and mini meta-analysis ». In : *Biological Research For Nursing* 23.3, p. 341-361.

Mathur, Maya B et Tyler J VanderWeele (2018). « R function for additive interaction measures ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 29.1, e5.

Mattei, Josiemer, Serkalem Demissie, Luis M Falcon et al. (juin 2010). « Allostatic load is associated with chronic conditions in the Boston Puerto Rican Health Study ». In : *Social science & medi-*

cine (1982) 70.12, p. 1988-1996. ISSN : 0277-9536. DOI : 10.1016/j.socscimed.2010.02.024.

MAUSS, Daniel, Jian LI, Burkhard SCHMIDT et al. (2015). « Measuring allostatic load in the workforce : a systematic review ». In : *Industrial Health* 53.1, p. 5-20. ISSN : 1880-8026. DOI : 10.2486/indhealth.2014-0122.

MCCAFFERY, Jeanne M., Anna L. MARSLAND, Kelley STROHACKER et al. (oct. 2012). « Factor Structure Underlying Components of Allostatic Load ». In : *PLoS ONE* 7.10, e47246. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0047246.

MCEWEN, Bruce S. (juill. 1997). « Hormones as regulators of brain development : life-long effects related to health and disease ». In : *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement* 422, p. 41-44. ISSN : 0803-5326. DOI : 10.1111/j.1651-2227.1997.tb18343.x.

MCEWEN, Bruce S (1998). « Stress, adaptation, and disease : Allostasis and allostatic load ». In : *Annals of the New York academy of sciences* 840.1, p. 33-44.

MCEWEN, Bruce S. (fév. 2000). « Allostasis and Allostatic Load : Implications for Neuropsychopharmacology ». In : *Neuropsychopharmacology* 22.2, p. 108-124. ISSN : 1740-634X. DOI : 10.1016/S0893-133X(99)00129-3.

MCEWEN, Bruce S. (juill. 2007). « Physiology and neurobiology of stress and adaptation : central role of the brain ». In : *Physiological Reviews* 87.3, p. 873-904. ISSN : 0031-9333. DOI : 10.1152/physrev.00041.2006.

MCEWEN, Bruce S., Peter NASVELD, M PALMER et Renée ANDERSON (2012). *Allostatic Load : A review of the literature*. Department of Veterans' Affairs Canberra, Australia.

MCEWEN, Bruce S. et Teresa E. SEEMAN (1999). « Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 896, p. 30-47. ISSN : 0077-8923. DOI : 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x.

MCEWEN, Bruce S. et E. STELLAR (sept. 1993). « Stress and the individual. Mechanisms leading to disease ». In : *Archives of Internal Medicine* 153.18, p. 2093-2101. ISSN : 0003-9926.

MCEWEN, Bruce S., J. M. WEISS et L. S. SCHWARTZ (nov. 1968). « Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain ». In : *Nature* 220.5170, p. 911-912. ISSN : 0028-0836. DOI : 10.1038/220911a0.

MCEWEN, Bruce S. et John C. WINGFIELD (fév. 2010). « What is in a name ? Integrating homeostasis, allostasis and stress ». In : *Hormones and Behavior* 57.2, p. 105-111. ISSN : 1095-6867. DOI : 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011.

MCLOUGHLIN, Sinead, Rose Anne KENNY et Cathal MCCRORY (2020). « Does the choice of allostatic load scoring algorithm matter for

predicting age-related health outcomes ? » In : *Psychoneuroendocrinology* 120, p. 104789.

MEAD, Margaret (1963). « Mœurs et sexualité en Océanie ». In : *Revue Française de Sociologie* 4.2, p. 224.

MERGONI, M et A ROSSI (2001). « Physiopathology of acute respiratory failure in COPD and asthma ». In : *Minerva Anestesiologica* 67.4, p. 198-205.

MONROE, Scott M. (2008). « Modern Approaches to Conceptualizing and Measuring Human Life Stress ». In : *Annual Review of Clinical Psychology* 4.1, p. 33-52. DOI : 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141207.

MUNAFÒ, Marcus R, Kate TILLING, Amy E TAYLOR et al. (2018). « Collider scope : when selection bias can substantially influence observed associations ». In : *International journal of epidemiology* 47.1, p. 226-235.

NAUMAN, Ahmad Tauseef, Hassan BEHLOULI, Nicholas ALEXANDER et al. (jan. 2021). « Gender score development in the Berlin Aging Study II : a retrospective approach ». In : *Biology of Sex Differences* 12.1, p. 15. ISSN : 2042-6410. DOI : 10.1186/s13293-020-00351-2.

NOWATZKI, Nadine et Karen R. GRANT (mars 2011). « Sex Is Not Enough : The Need for Gender-Based Analysis in Health Research ». In : *Health Care for Women International* 32.4, p. 263-277. ISSN : 0739-9332. DOI : 10.1080/07399332.2010.519838.

OCDE (2019). *Health at a Glance 2019*, p. 243. DOI : https://doi.org/https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en. URL : https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/4dd50c09-en.

OAKLEY, Ann (1972). « Sex, gender and Society ». In : *Temple Smith, London*.

OERTELT-PRIGIONE, Sabine, Roza PAROL, Stephan KROHN et al. (2010). « Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines ». In : *BMC medicine* 8.1, p. 1-10.

ORIO JR, Francesco, Stefano PALOMBA, Teresa CASCELLA et al. (2005). « The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome ». In : *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90.1, p. 2-5.

PADDA, Manmeet, Anil DEV et Ioannis GIANNIKOPOULOS (2006). « Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age ». In : *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 101.3, p. 673.

PARINI, Lorena (avr. 2010). « Le concept de genre : constitution d'un champ d'analyse, controverses épistémologiques, linguistiques et politiques ». In : *Socio-logos . Revue de l'association française de sociologie* 5. ISSN : 1950-6724.

Pazoki, Raha, Abbas Dehghan, Evangelos Evangelou et al. (2018). « Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors : associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events ». In : *Circulation* 137.7, p. 653-661.

Pearl, Judea (sept. 2009). *Causality*. Google-Books-ID : LLkhAwAAQBAJ. Cambridge University Press. isbn : 978-1-139-64398-6.

— (2022). « Direct and indirect effects ». In : *Probabilistic and Causal Inference : The Works of Judea Pearl*, p. 373-392.

Pearl, Judea et Dana Mackenzie (mai 2018). *The Book of Why : The New Science of Cause and Effect*. 1er édition. Penguin.

Pedersen, OF (1997). « The Peak Flow Working Group : physiological determinants of peak expiratory flow. » In : *The European respiratory journal. Supplement* 24, 11S-16S.

Pelletier, R., B. Ditto et L. Pilote (juin 2015). « A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. » In : *Psychosomatic medicine* 77.5, p. 517-526. issn : 0033-3174. doi : 10.1097/PSY.0000000000000186.

Port, Sidney, Linda Demer, Robert Jennrich et al. (2000). « Systolic blood pressure and mortality ». In : *The Lancet* 355.9199, p. 175-180.

Poulter, NR, D Prabhakaran et M Caulfield (2015). « Hypertension. Lancet ». In : *Hypertension. Lancet* 386.9995.

Power, Chris et Jane Elliott (2006). « Cohort profile : 1958 British birth cohort (national child development study) ». In : *International journal of epidemiology* 35.1, p. 34-41.

Purdy, Johanna C et Joseph J Shatzel (2021). « The hematologic consequences of obesity ». In : *European journal of haematology* 106.3, p. 306-319.

Rehkopf, David H, M Maria Glymour et Theresa L Osypuk (2016). « The consistency assumption for causal inference in social epidemiology : when a rose is not a rose ». In : *Current epidemiology reports* 3.1, p. 63-71.

Ribeiro, Ana Isabel, Joana Amaro, Cosima Lisi et Silvia Fraga (mai 2018). « Neighborhood Socioeconomic Deprivation and Allostatic Load : A Scoping Review ». In : *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15.6, E1092. issn : 1660-4601. doi : 10.3390/ijerph15061092.

Richardson, Sarah S (2022). « Sex contextualism ». In : *Philosophy, Theory, and Practice in Biology* 14.

Richardson, Sarah S., Meredith Reiches, Heather Shattuck-Heidorn et al. (2015). « Focus on Preclinical Sex Differences Will Not Address Women's and Men's Health Disparities ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.44, p. 13419-13420.

Ridker, Paul M, Christopher P Cannon, David Morrow et al. (2005). « C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy ». In : *New England Journal of Medicine* 352.1, p. 20-28.

Ristvedt, Stephen L. (jan. 2014). « The Evolution of Gender ». In : *JAMA Psychiatry* 71.1, p. 13-14. ISSN : 2168-622X. DOI : 10.1001/jamapsychiatry.2013.3199.

Robertson, Tony, Gayle Beveridge et Catherine Bromley (2017). « Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population : Evidence from the Scottish Health Survey ». In : *PloS One* 12.8, e0183297. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0183297.

Roden, Michael et Gerald I Shulman (2019). « The integrative biology of type 2 diabetes ». In : *Nature* 576.7785, p. 51-60.

Romero, L. Michael, Molly J. Dickens et Nicole E. Cyr (mars 2009). « The Reactive Scope Model - a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress ». In : *Hormones and Behavior* 55.3, p. 375-389. ISSN : 1095-6867. DOI : 10.1016/j.yhbeh.2008.12.009.

Ryff, Carol D., Gayle Dienberg Love, Heather L. Urry et al. (2006). « Psychological well-being and ill-being : do they have distinct or mirrored biological correlates ? » In : *Psychotherapy and Psychosomatics* 75.2, p. 85-95. ISSN : 0033-3190. DOI : 10.1159/000090892.

Saini, Angela (2020). « Stereotype threat ». In : *The Lancet* 395.10237, p. 1604-1605.

Sandberg, Kathryn et Hong Ji (2012). « Sex differences in primary hypertension ». In : *Biology of sex differences* 3.1, p. 1-21.

Santin, Gaëlle, Eléonore Herquelot, Alice Guéguen et al. (2016). « Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations ». In : *Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire* 2016.35-36, p. 622-629.

Seeman, Teresa E., Lisa F. Berkman, Dan Blazer et John W. Rowe (jan. 1994). « Social Ties and Support and Neuroendocrine Function : the MacArthur Studies of Successful Aging2 ». In : *Annals of Behavioral Medicine* 16.2, p. 95-106. ISSN : 0883-6612. DOI : 10.1093/abm/16.2.95.

Seeman, Teresa E, Eileen Crimmins, Mei-Hua Huang et al. (2004). « Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality : MacArthur studies of successful aging ». In : *Social science & medicine* 58.10, p. 1985-1997.

Seeman, Teresa E., Elissa Epel, Tara Gruenewald et al. (2010). « Socio-economic differentials in peripheral biology : Cumulative allostatic load ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186.1. Publisher : Blackwell Publishing Inc Malden, USA, p. 223-239.

Seeman, Teresa E. et Bruce S. McEwen (oct. 1996). « Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation ». In :

Psychosomatic Medicine 58.5, p. 459-471. ISSN : 0033-3174. DOI : 10.1097/00006842-199609000-00008.

SEEMAN, Teresa E., Bruce S. MCEWEN, John W. ROWE et Burt H. SINGER (avr. 2001). « Allostatic load as a marker of cumulative biological risk : MacArthur studies of successful aging ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98.8, p. 4770-4775. ISSN : 0027-8424. DOI : 10.1073/pnas.081072698.

SEEMAN, Teresa E., Bruce S. MCEWEN, Burt H. SINGER et al. (août 1997a). « Increase in urinary cortisol excretion and memory declines : MacArthur studies of successful aging ». In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82.8, p. 2458-2465. ISSN : 0021-972X. DOI : 10.1210/jcem.82.8.4173.

SEEMAN, Teresa E., Burt H. SINGER, John W. ROWE et al. (oct. 1997b). « Price of adaptation–allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging ». In : *Archives of Internal Medicine* 157.19, p. 2259-2268. ISSN : 0003-9926.

SELYE, Hans (juill. 1936). « A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents ». en. In : *Nature* 138.3479, p. 32-32. ISSN : 1476-4687. DOI : 10.1038/138032a0.

SEPLAKI, Christopher L., Noreen GOLDMAN, Dana GLEI et Maxine WEINSTEIN (mai 2005). « A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population ». In : *Experimental Gerontology* 40.5, p. 438-449. ISSN : 0531-5565. DOI : 10.1016/j.exger.2005.03.002.

SEPLAKI, Christopher L., Noreen GOLDMAN, Maxine WEINSTEIN et Yu-Hsuan LIN (mars 2004). « How are biomarkers related to physical and mental well-being ? » In : *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 59.3, p. 201-217. ISSN : 1079-5006. DOI : 10.1093/gerona/59.3.b201.

— (fév. 2006). « Measurement of cumulative physiological dysregulation in an older population ». In : *Demography* 43.1, p. 165-183. ISSN : 0070-3370. DOI : 10.1353/dem.2006.0009.

SHATTUCK-HEIDORN, Heather et Sarah S. RICHARDSON (2019). « Sex/-Gender and the Biosocial Turn ». In : *The Scholar and Feminist Online* 15.2.

SHIELDS, Grant S. et George M. SLAVICH (août 2017). « Lifetime Stress Exposure and Health : A Review of Contemporary Assessment Methods and Biological Mechanisms ». In : *Social and Personality Psychology Compass* 11.8, e12335. ISSN : 1751-9004. DOI : 10.1111/spc3.12335.

SHMUELI, Galit (2010). « To explain or to predict ? » In : *Statistical science* 25.3, p. 289-310.

SHONKOFF, Jack P., W. Thomas BOYCE et Bruce S. MCEWEN (juin 2009). « Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities : building a new framework for health pro-

motion and disease prevention ». In : *JAMA* 301.21, p. 2252-2259. ISSN : 1538-3598. DOI : 10.1001/jama.2009.754.

SIMON, Viviana (juin 2005). « Wanted : Women in Clinical Trials ». In : *Science* 308.5728, p. 1517-1517. ISSN : 0036-8075, 1095-9203. DOI : 10.1126/science.1115616.

SLAVICH, George M et Steven W COLE (2013). « The emerging field of human social genomics ». In : *Clinical psychological science* 1.3, p. 331-348.

SMITH, Peter M. et Mieke KOEHOORN (mai 2016). « Measuring gender when you don't have a gender measure : constructing a gender index using survey data ». In : *International Journal for Equity in Health* 15.1, p. 82. ISSN : 1475-9276. DOI : 10.1186/s12939-016-0370-4.

SOLÍS, Cristina Barboza, Romain FANTIN, Michelle KELLY-IRVING et Cyrille DELPIERRE (2016). « Physiological wear-and-tear and later subjective health in mid-life : Findings from the 1958 British birth cohort ». In : *Psychoneuroendocrinology* 74, p. 24-33.

SPRINGER, Kristen W, Olena HANKIVSKY et Lisa M BATES (2012). « Gender and health : relational, intersectional, and biosocial approaches ». In : *Social science & medicine (1982)* 74.11, p. 1661-1666.

STERLING, Peter et Joseph EYER (1988). « Allostasis : A new paradigm to explain arousal pathology ». In : *Handbook of life stress, cognition and health*. Oxford, England : John Wiley & Sons, p. 629-649. ISBN : 978-0-471-91269-9.

STRINGHINI, Silvia, Aline DUGRAVOT, Martin SHIPLEY et al. (2011). « Health behaviours, socioeconomic status, and mortality : further analyses of the British Whitehall II and the French GAZEL prospective cohorts ». In : *PLoS medicine* 8.2, e1000419.

STROUD, Laura R, Peter SALOVEY et Elissa S EPEL (août 2002). « Sex differences in stress responses : social rejection versus achievement stress ». In : *Biological Psychiatry* 52.4, p. 318-327. ISSN : 0006-3223. DOI : 10.1016/S0006-3223(02)01333-1.

STROUD, Laura R, M. TANOFSKY-KRAFF, D. E. WILFLEY et Peter SALOVEY (2000). « The Yale Interpersonal Stressor (YIPS) : affective, physiological, and behavioral responses to a novel interpersonal rejection paradigm ». In : *Annals of Behavioral Medicine : A Publication of the Society of Behavioral Medicine* 22.3, p. 204-213. ISSN : 0883-6612. DOI : 10.1007/BF02895115.

SU, Fan, Lei CAO, Xia REN et al. (2023). « Age and sex trend differences in hemoglobin levels in China : a cross-sectional study ». In : *BMC Endocrine Disorders* 23.1, p. 1-6.

SURWIT, Richard S, Suzanne L Ross et Mark N FEINGLOS (mai 2013). « Stress, behavior, and glucose control in Diabetes Mellitus ». In : *Stress, Coping, and Disease*. Google-Books-ID : 03NVzNxbTIkC. Routledge. ISBN : 978-1-134-74746-7.

SUVARNA, Beena, Aditya SUVARNA, Riana PHILLIPS et al. (jan. 2020). « Health risk behaviours and allostatic load : A systematic review ». eng. In : *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 108, p. 694-711. ISSN : 1873-7528. DOI : 10.1016/j.neubiorev.2019.12.020.

SZANTON, Sarah L., Jessica M. GILL et Jerilyn K. ALLEN (juill. 2005). « Allostatic load : a mechanism of socioeconomic health disparities ? » In : *Biological Research for Nursing* 7.1, p. 7-15. ISSN : 1099-8004. DOI : 10.1177/1099800405278216.

TADIRI, Christina P, Valeria RAPARELLI, Michal ABRAHAMOWICZ et al. (2021). « Methods for prospectively incorporating gender into health sciences research ». In : *Journal of clinical epidemiology* 129, p. 191-197.

TARALLO, P (1981). « Chapitre XX Leucocytes totaux et formule leucocytaire variations biologiques et valeurs de reference ». In : *Interprétation des examens de laboratoire*. Karger Publishers, p. 258-283.

TAYLOR, Shelley E., Laura C. KLEIN, Brian P. LEWIS et al. (juill. 2000). « Biobehavioral responses to stress in females : tend-and-befriend, not fight-or-flight ». In : *Psychological Review* 107.3, p. 411-429. ISSN : 0033-295X. DOI : 10.1037/0033-295x.107.3.411.

TENNANT, Peter WG, Eleanor J MURRAY, Kellyn F ARNOLD et al. (2021). « Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research : review and recommendations ». In : *International journal of epidemiology* 50.2, p. 620-632.

TSINALIS, Dimitrios et Isabelle BINET (2006). « Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire ». In : *Forum Med (Suisse)*. T. 6, p. 414-9.

VALERI, Linda et Tyler J VANDERWEELE (2013). « Mediation analysis allowing for exposure–mediator interactions and causal interpretation : theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. » In : *Psychological methods* 18.2, p. 137.

VAN BUUREN, Stef (2018). *Flexible imputation of missing data*. CRC press.

VANDERWEELE, Tyler J (2009a). « Marginal structural models for the estimation of direct and indirect effects ». In : *Epidemiology*, p. 18-26.

— (2009b). « On the distinction between interaction and effect modification ». In : *Epidemiology* 20.6, p. 863-871.

— (2011). « Commentary : Causal mediation analysis with survival data ». In : *Epidemiology*, p. 582-585.

— (2013a). « A three-way decomposition of a total effect into direct, indirect, and interactive effects ». In : *Epidemiology* 24, p. 224-232.

— (2013b). « Policy-relevant proportions for direct effects ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 24.1, p. 175.

— (2014). « A unification of mediation and interaction : A 4-way decomposition ». In : *Epidemiology* 25.5, p. 749-761.

— (2016). « Mediation analysis : a practitioner's guide ». In : *Annual review of public health* 37, p. 17-32.

VanderWeele, Tyler J (2019). « The interaction continuum ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 30.5, p. 648.

VanderWeele, Tyler J et Peng Ding (2017). « Sensitivity analysis in observational research : introducing the E-value ». In : *Annals of internal medicine* 167.4, p. 268-274.

VanderWeele, Tyler J et Miguel A Hernán (2012). « Causal effects and natural laws : towards a conceptualization of causal counterfactuals for nonmanipulable exposures, with application to the effects of race and sex ». In : *Causality : statistical perspectives and applications*, p. 101-113.

VanderWeele, Tyler J et Mirjam J Knol (2014). « A tutorial on interaction ». In : *Epidemiologic methods* 3.1, p. 33-72.

VanderWeele, Tyler J et Maya B Mathur (2020). « Commentary : developing best-practice guidelines for the reporting of E-values ». In : *International journal of epidemiology* 49.5, p. 1495-1497.

VanderWeele, Tyler J et James M Robins (2007). « Four types of effect modification : a classification based on directed acyclic graphs ». In : *Epidemiology* 18.5, p. 561-568.

VanderWeele, Tyler J, Stijn Vansteelandt et James M Robins (2014). « Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 25.2, p. 300.

VanderWeele, Tyler et Stijn Vansteelandt (2014). « Mediation analysis with multiple mediators ». In : *Epidemiologic methods* 2.1, p. 95-115.

Vansteelandt, Stijn et Rhian M Daniel (2017). « Interventional effects for mediation analysis with multiple mediators ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 28.2, p. 258.

Vidal, Catherine (sept. 2015). *Nos Cerveaux, Tous Pareils Tous Differents !* BELIN LITTERATURE ET REVUES. isbn : 978-2-7011-9357-1.

— (nov. 2020). *Prendre en compte le sexe et le genre pour mieux soigner*. Rapp. tech. HCE n°2020-11-04 Santé 45.

Visme, Sophie de, Martin Chalumeau, Karine Levieux et al. (2020). « National variations in recent trends of sudden unexpected infant death rate in Western Europe ». In : *The Journal of Pediatrics* 226, p. 179-185.

Wang, Aolin et Onyebuchi A Arah (2015). « G-computation demonstration in causal mediation analysis ». In : *European journal of epidemiology* 30.10, p. 1119-1127.

Wei, Yu-Chung, Nysia I George, Ching-Wei Chang et Karen A Hicks (2017). « Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure : a systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States ». In : *PloS one* 12.1, e0170218.

Weir, Connor B et Arif Jan (2019). « BMI classification percentile and cut off points ». In.

Wiley, Joshua F., Bei Bei, Julienne E. Bower et Annette L. Stanton (avr. 2017). « Relationship of Psychosocial Resources With Allostatic Load : A Systematic Review ». In : *Psychosomatic Medicine* 79.3, p. 283-292. issn : 1534-7796. doi : 10.1097/PSY.0000000000000395.

Wiley, Joshua F., Tara L. Gruenewald, Arun S. Karlamangla et Teresa E. Seeman (avr. 2016). « Modeling Multisystem Physiological Dysregulation ». In : *Psychosomatic Medicine* 78.3, p. 290-301. issn : 1534-7796. doi : 10.1097/PSY.0000000000000288.

Wilson, Peter WF (1989). « The epidemiology of hypercholesterolemia : A global perspective ». In : *The American journal of medicine* 87, S5-S13.

Wright, Sewall (1960). « Path coefficients and path regressions : alternative or complementary concepts ? » In : *Biometrics* 16.2, p. 189-202.

Xu, Yiting, Weijie Cao, Yun Shen et al. (2022). « The relationship between sex hormones and glycated hemoglobin in a non-diabetic middle-aged and elderly population ». In : *BMC Endocrine Disorders* 22.1, p. 1-6.

Xuan, Yan, Junli Zuo, Shuping Zheng et al. (2018). « Association of hemoglobin and blood pressure in a Chinese community-dwelling population ». In : *Pulse* 6.3-4, p. 154-160.

Yang, Claire, Martha K. McClintock, Michael Kozloski et Ting Li (juin 2013). « Social isolation and adult mortality : the role of chronic inflammation and sex differences ». In : *Journal of Health and Social Behavior* 54.2, p. 183-203. issn : 2150-6000. doi : 10.1177/0022146513485244.

Zhang, Y Tara, Barbara A Laraia, Mahasin S Mujahid et al. (2015). « Does food vendor density mediate the association between neighborhood deprivation and BMI ? A G-computation mediation analysis ». In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 26.3, p. 344.

Zins, Marie, Marcel Goldberg et Constances Team (2015). « The French CONSTANCES population-based cohort : design, inclusion and follow-up ». In : *European journal of epidemiology* 30.12, p. 1317-1328.

DECLARATION

En présence de mes pairs,
Parvenu à l'issue de mon doctorat en Epidémiologie, et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle, quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats.

Toulouse, Avril 2023

Hélène Colineaux

COLOPHON

This document was written with the Overleaf LaTeXeditor. It was typeset using the typographical look-and-feel `classicthesis` developed by André Miede. The style was inspired by Robert Bringhurst's seminal book on typography *"The Elements of Typographic Style"*

Final Version as of 2 mai 2023 (`classicthesis` Version Finale).

Titre : Expliquer les différences biologiques entre les hommes et les femmes par des mécanismes de genre

Mots-clés : Épidémiologie sociale ; Inégalités de santé ; Sexe et genre ; Biomarqueurs ; Méthodologie ; Inférence causale ; Médiation ; Interaction

Résumé : Les différences biologiques observées entre les hommes et les femmes sont-elles physiologiques ou s'expliquent-elles, au moins en partie, par des mécanismes sociaux de genre ? Pour répondre à cette question, nous avons appliqué différentes stratégies méthodologiques sur les données des cohortes NCDS-58 et CONSTANCES, selon trois conceptualisations du genre : (a) le genre comme caractéristique individuelle, mesuré par un score de genre ; (b) le genre comme effet du sexe sur les caractéristiques socio-comportementales ; (c) le genre comme interaction entre le sexe et l'environnement social. Nous nous sommes appuyés sur la méthodologie des analyses causales, de médiation et d'interaction, basée sur le raisonnement contrefactuel. Nous avons observé que, si les différences biologiques Hommes-Femmes concernent la plupart des biomarqueurs, elles ne sont cependant pas purement expliquées par des mécanismes biologiques. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives, tant en termes d'applications potentielles que de méthodologie et de compréhension de l'incorporation biologique genrée.

Title : Explaining biological differences between men and women by gender mechanisms

Keywords : Social epidemiology ; Health inequalities ; Sex and gender ; Biomarkers ; Methodology ; Causal inference ; Mediation ; Interaction

Abstract : Are the observed biological differences between men and women physiological or can they be explained, at least in part, by social gender mechanisms ? To answer this question, we applied several methodological strategies to data from the NCDS-58 and CONSTANCES cohorts, according to three conceptualizations of gender : (a) gender as an individual characteristic, measured by a gender score ; (b) gender as the effect of sex on socio-behavioral characteristics ; (c) gender as the interaction between sex and the social environment. We used the methodology of causal, mediation and interaction analyses, based on counterfactual reasoning. We observed that, although biological differences between men and women involve most biomarkers, they are not purely explained by biological mechanisms. These results open new perspectives, both in terms of potential applications and methodology, and in understanding gendered biological incorporation.