

Décryptage

RECHERCHE EN SANTÉ AU TRAVAIL : PRISE EN COMPTE DU SEXE DANS LES ÉTUDES DE TOXICOLOGIE

Le genre, les différences liées au sexe sont aujourd'hui des sujets médiatiques et sociétaux. Si la prise en compte du sexe en recherche biomédicale ou en santé au travail est une nécessité, il convient de mentionner qu'elle n'est pas nouvelle, mais nécessite sans doute une communication sur ce qui est conduit, comment sont appréhendés ces sujets et aussi quelles en sont les contraintes et les limites. Cet article présente quelques données concernant ces différents aspects.

OCCUPATIONAL HEALTH RESEARCH: TAKING BIOLOGICAL SEX INTO ACCOUNT WHEN STUDYING TOXICOLOGY – Gender- and biological sex-related differences have become societal topics receiving much media attention. While accounting for biological sex in biomedical research and occupational health is essential, it is important to note that it is not new. However, there is undoubtedly a need to communicate on what is conducted, how these subjects are tackled, and the related constraints and limitations. This article presents some data on these various aspects.

CHRISTIAN
DARNE,
CAROLE
SEIDEL,
SARAH
VALENTINO,
LAURENT
GATÉ
INRS,
département
Toxicologie et
biométrie

À la fin de l'année 2020, deux rapports, l'un émanant du Haut Conseil à l'égalité entre les femmes et les hommes [1], et l'autre en provenance de la Haute Autorité de santé [2], alertaient sur la nécessité d'aborder les questions de santé en prenant en compte les effets différenciés liés au sexe (Cf. Encadrés 1 et 2).

Ces deux rapports donnaient un certain nombre de recommandations pour cette prise en compte dans les politiques publiques, et quelques-unes pour ce qui concerne le domaine de la recherche : l'évaluation des effets du travail de nuit sur les risques de cancers professionnels chez les femmes (notamment, le cancer du sein) ; l'étude du risque et l'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose chez les hommes ; l'importance d'évaluer l'impact des expositions aux agents physiques et chimiques sur les femmes, mais également sur leur descendance et son développement ; et l'importance de conduire les expérimentations animales sur les deux sexes. Si ces rapports récents remettent en lumière la question de la prise en compte des effets du sexe sur les résultats de la recherche, il est légitimement

souhaitable de se demander quelles sont les pratiques actuelles et les recommandations appliquées dans le champ de la recherche en santé au travail, et plus particulièrement la toxicologie. Cet article a pour objet d'apporter un éclairage sur la pertinence de la prise en compte du sexe dans la recherche en toxicologie professionnelle.

Homme/femme : des différences...

Entre hommes et femmes, il existe beaucoup de différences d'ordre biologique. Sans exhaustivité, on peut citer, outre les différences liées aux caractères sexuels primaires et secondaires, les différences de surface corporelle, de localisations des tissus adipeux, de taille des organes, de flux sanguin, de masse musculaire, de débit cardiaque, de fonctions pulmonaires, de fonctionnement du tractus gastro-intestinal, de la nature des hormones secrétées et de leurs concentrations, du bagage enzymatique, sans parler de toutes les variations d'expression et de régulation géniques – notamment celles liées à la présence des chromosomes X ou Y* (Cf. Glossaire¹). En santé au travail et lorsque sont évoquées les expositions professionnelles à des agents toxiques,



ENCADRÉ 1

LE SEXE ET LE GENRE

Selon le rapport de la Haute Autorité de santé de 2020, « le terme *sexe* est employé pour désigner le sexe biologique d'une personne ou d'un groupe. Utilisé seul, il recouvre le sexe chromosomique, le sexe gonadique, le sexe anatomique et le sexe physiologique [...]. Le terme *genre* se réfère à la représentation sociale du sexe : tantôt l'expérience de genre, soit le genre avec lequel la personne est perçue en société ; tantôt l'identité de genre, soit le genre avec lequel la personne se perçoit. [2] »

Le Haut Conseil à l'égalité entre les femmes et les hommes précise, dans son rapport de novembre 2020 [1] : « Le sexe désigne les caractéristiques biologiques (chromosomes, organes

génitaux, hormones, fonctions reproductives) qui différencient les mâles des femelles, y compris dans l'espèce humaine. En ce sens, les différences entre femmes et hommes peuvent être décrites en termes de mécanismes génétiques, moléculaires, biochimiques et physiologiques. »

« Le genre est un concept qui désigne les processus de construction sociale et culturelle des identités féminine et masculine. C'est un outil d'analyse des rapports sociaux et des normes qui différencient et hiérarchisent les rôles des femmes et des hommes dans une société. Le concept de genre repose sur un corpus de recherches validées dans de nombreux domaines :

sociologie, philosophie, anthropologie, histoire, psychologie et biologie.

Ces différentes disciplines s'accordent pour montrer comment, dans toutes les sociétés qui ont été étudiées, le sexe biologique ne suffit pas à faire une femme ou un homme. »

« Il est important de souligner que les notions de sexe et de genre ne sont pas des catégories séparées. Les deux s'articulent dans un processus d'incorporation ("embodiment") qui désigne l'interaction permanente entre le sexe biologique et l'environnement social et culturel, et ce dès la naissance et même avant. La biologie se répercute sur le genre et réciproquement, le genre influence la biologie. »

les spécificités liées au sexe ont des conséquences fortes sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des substances.

... conduisant à des effets différenciés selon le sexe

Ces différences physiologiques, génétiques et métaboliques se retrouvent dans la réponse des organismes aux xénobiotiques*, comme cela a pu être mis en évidence dans certains travaux. Par exemple, une étude menée aux États-Unis dans le domaine pharmaceutique montrait que, pour certains médicaments, il peut exister 40 % de différence en fait de pharmacocinétique* entre les femmes et les hommes [3]. De même, les femmes soudeuses excrètent plus d'aluminium, de chrome et de manganèse que les hommes soudeurs, après exposition aux fumées de soudage [4]. Une étude globale des données publiées en transcriptomique* et protéomique* mettait en évidence que les profils d'expression des gènes ou des protéines pouvaient varier de 50 % à 75 % entre les hommes et les femmes, après exposition à une substance chimique. Si ces techniques à haut débit et l'exploitation des ensembles de données (*Big data*) ainsi obtenus représentent une avancée majeure pour la compréhension des mécanismes d'actions des xénobiotiques, l'interprétation de ces données doit être questionnée au regard du sexe, ce qui n'est pas toujours possible en utilisant des modèles cellulaires *in vitro* comme cela est souvent le cas dans le cadre des recherches menées actuellement [5].

Le dimorphisme sexuel génétique explique, au moins en partie, le métabolisme différentiel observé entre les hommes et les femmes, et entre les mâles et les femelles d'autres espèces animales [6]. De même, l'analyse transcriptomique* de 23574 transcrits de tissus murins hépatiques, adipeux, musculaires et cérébraux a montré des schémas d'expression de gènes sexuellement dimorphes (d'expression différente selon le sexe) hautement spécifiques des tissus : au niveau du cerveau, 14 % des gènes sont exprimés de façon différente en fonction du sexe, alors que 70 % le sont dans le foie [7].

Si ces données illustrent des différences réelles, d'autres travaux objectivent les effets des substances sur le métabolisme et la santé en fonction du sexe.

Sur la période 1997-2000, 8 des 10 molécules retirées du marché, précédemment approuvées par la FDA (*Food and Drug Administration*, États-Unis d'Amérique) l'ont été en raison d'effets néfastes mal appréciés, qui étaient plus importants chez les femmes que chez les hommes [8].

En 2018, une analyse des données de pharmacovigilance des autorités sanitaires néerlandaises montrait que, sur les 2483 cas de signalement d'effets indésirables à la suite d'un traitement médicamenteux, 15 % étaient liés au sexe, avec des effets observés majoritairement chez les femmes (87 %) [9].

En 2012, une méta-analyse d'études épidémiologiques mettait en évidence une sensibilité respiratoire accrue des femmes aux expositions aux poussières inorganiques, avec toux chronique, asthme et baisse des fonctions pulmonaires [10].

Par ailleurs, dressant une revue de la littérature, Ray *et al.* [11] soulignaient, en 2019, les différences de réponses observées entre les deux sexes (dommages induits et réponse inflammatoire) après une exposition à des nanomatériaux carbonés, des particules d'argent, d'or, d'oxydes métalliques, de silices ou encore de fibres d'amiante. Ces travaux renforçaient l'importance de prendre en compte le sexe comme variable dans les études de toxicologie.

Une autre étude, recherchant les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de lymphome à la suite d'expositions aux PCB (polychlorobiphényles) sur 649 sujets, a montré que les voies de signalisation cellulaire* mises en jeu étaient différentes, et que très peu de similarités étaient trouvées entre les femmes et les hommes [12].

Parmi les exemples les plus évidents d'effets différenciés des substances en fonction du sexe, chacun pense aux perturbateurs endocriniens et aux reprotoxiques. Les régulations hormonales endocrines sont étroitement liées au sexe et leur perturbation engendre des effets sur l'organisme, mais peut également entraîner des conséquences sur la descendance.

Il a ainsi été montré que l'exposition professionnelle aux endotoxines* induisait des effets plus marqués chez les hommes que chez les femmes. Les auteurs ont émis, à l'issue de ces travaux, l'hypothèse que cette sensibilité accrue était sans doute le résultat d'un effet hormonal médié par les teneurs en testostérone ou en œstrogènes [13].

Le Bisphénol A est connu pour ses effets œstrogéniques, mais également pour ses effets anti-androgéniques, avec une action engendrant un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [14]. Dans le cas de cette molécule, les effets chez l'animal de laboratoire entre mâle et femelle, mais aussi chez l'humain, sont différents du fait d'une activation de voies métaboliques différentes [15], mais aussi du fait de modifications épigénétiques* qui, à terme, peuvent conduire à des complications lors de la mise en place du dimorphisme sexuel chez les individus à naître [16].

Des différences d'effets liés au sexe ont également été observées au niveau de l'expression et la régulation génique à la suite d'une exposition au cadmium ; l'exposition *in utero* au cadmium entraînant une modification des méthylations* de l'ADN de gènes² différente entre filles et garçons [17]. Une revue de la littérature montre par ailleurs qu'il existe une surreprésentation des gènes associés au développement des organes, à la morphologie et à la minéralisation des os chez les femelles, et que l'exposition à des perturbateurs endocriniens a des conséquences fonctionnelles qui pourraient expliquer l'incidence accrue de réduction du poids à la naissance et du périmètre crânien chez les filles par rapport aux garçons [18].

© Patrick Delapierre pour l'INRS/2020



Entreprise de fabrication de bâches décorées.

ENCADRÉ 2 QUEL SEXE ?

Homme – femme, mâle – femelle : voilà l'acception classique du sexe biologique. C'est d'ailleurs ainsi que les études expérimentales conventionnelles et les études épidémiologiques intègrent le sexe dans leurs travaux : le sexe sous deux formes, le sexe binaire. Cette dichotomie est basée sur les différences anatomiques et physiologiques de l'appareil reproducteur. Mais la réalité est loin d'être aussi simple : aux déterminations du sexe chromosomique, anatomique, hormonal..., s'ajoutent des variations fines au sein d'un même individu. Les niveaux d'hormones sexuelles chez un individu peuvent varier [30], le chromosome Y peut être perdu au cours du temps dans les cellules somatiques [31]. Il va sans dire qu'au-delà des implications sur le fonctionnement de l'organisme, toutes ces identités sexuelles variables ont des conséquences sociales et psychologiques.

Les travaux en biologie génétique dans ce domaine mettent en évidence toute la complexité qu'il peut y avoir aujourd'hui à définir le sexe d'un individu, comme le souligne par l'exemple l'article d'Ainsworth paru en 2015 dans la revue *Nature* [32]. Si aujourd'hui, on sait que finalement il n'y a pas que deux sexes, et que la notion de sexe devrait plutôt être envisagée sous une forme de spectre de variations, les travaux menés en santé au travail ne peuvent techniquement pas prendre en compte toutes ces modalités et s'en tiennent à la notion classique d'homme et de femme. Les modèles expérimentaux classiquement bornés entre mâle et femelle ne sont probablement également pas si binaires [33], mais ces aspects n'ont pas été étudiés. Sur cette base, les travaux en santé au travail seront toujours perfectibles et les résultats issus des études trouveront toujours des exceptions en plus ou moins grand nombre.



Prise en compte du sexe

Comme cela est souligné dans les quelques exemples cités précédemment, tous les travaux qui ont abordé la question de l'influence du sexe dans la réponse des organismes à l'exposition aux substances exogènes, indiquent l'importance de prendre en compte ce paramètre dans la conduite des études. Cependant, en 2009, 20 % seulement des travaux de recherche en biologie, immunologie ou pharmacologie utilisaient des animaux des deux sexes [19].

En 2011, la publication d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés (médecine générale, oncologie, pathologies cardiovasculaires, maladies infectieuses), financés par le NIH (*National Institute of Health*, États-Unis d'Amérique), montrait que 75 % des études ne rapportaient pas les résultats selon le sexe [20]. Et en 2016, seulement 23 % des études dites « -omiques* » en écotoxicologie avaient analysé la réponse des deux sexes à la suite d'une exposition à une substance toxique [21].

Force est de constater que la prise en compte de la variable « sexe » dans les travaux de recherche et la mise en œuvre de modes opératoires *ad hoc* restent marginales.

Cela tient pour partie à une prise de conscience relativement récente, qu'il est possible d'illustrer avec l'évolution des recommandations, mais également aux freins techniques, méthodologiques et économiques encore existants.

Évolution des recommandations depuis 30 ans

Pendant de nombreuses années, la recherche sur les effets biologiques des substances a pris pour hypothèse que l'appartenance à un sexe ou l'autre n'était pas un facteur important à l'exception du cas des recherches liées à l'appareil reproducteur. Dans le cas des études épidémiologiques, le sexe peut être un facteur confondant qui doit être corrigé lors des analyses par un ajustement visant à « neutraliser » l'effet du sexe.

Concernant l'évaluation des médicaments, jusqu'en 1993, la FDA (dont le pouvoir prescripteur est fort au niveau international) recommandait que les femmes en âge de procréer soient exclues des phases* I et II* des essais cliniques, excepté pour les médicaments ciblant spécifiquement des pathologies féminines. Cette disposition a entraîné *de facto* une sous-représentation des femmes dans les essais cliniques. Ce n'est qu'avec le *NIH Revitalization Act : Women and minorities as subjects in clinical research* [22] et le nouveau guide de la FDA [23] de 1993 que la recommandation s'inversa, avec l'incitation à inclure l'autre sexe dans les recherches. Enfin, en 2016, le NIH – dont les décisions ont un retentissement international –, dans un amendement à sa politique et à ses lignes directrices, rendit obligatoire d'inclure les deux sexes dans les études et le

fait de considérer le sexe comme une variable biologique [24].

En 2013, la Commission européenne a publié un rapport soulignant la nécessité de considérer le sexe comme une variable importante à prendre en compte dans les recherches, qu'elles soient conduites chez l'animal ou *in vitro*, sur des cultures cellulaires [25].

Les lignes directrices internationales actuellement en vigueur, comme celles de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, mentionnent la nécessité de l'utilisation des deux sexes dans la conduite des recherches sur animaux [26]. Si l'évolution a été progressive, on peut considérer que, en 2024, tout incite à conduire les travaux sur les deux sexes et qu'il n'y a plus de contrainte ni théorique ni réglementaire. Pour autant, des freins subsistent.

Les freins aux études prenant en compte le sexe

Du fait d'enjeux et de contraintes qui peuvent apparaître comme incompatibles, la prise en compte du sexe dans les recherches expérimentales, à visée fondamentale ou biomédicale, reste une difficulté. Et si aujourd'hui, il est reconnu que les différences physiologiques entre les sexes sont importantes, que les effets des substances exogènes peuvent être bien différents selon le sexe, chercher à les évaluer reste encore complexe.

Par exemple, le recrutement des deux sexes est parfois une gageure et il n'est pas rare que l'un des deux soit sous-représenté. Cette sous-représentation est souvent observée dans les études épidémiologiques ou de biosurveillance en milieu de travail, avec parfois l'un des deux sexes très peu représenté dans certains domaines d'activité. Aussi, les résultats de ces études s'en trouvent impactés.

D'autres limitations interviennent lorsqu'il s'agit de recherches expérimentales chez l'animal. Le coût économique que représente l'étude des deux sexes sur animaux est un frein qui, bien souvent, l'emporte sur la nécessité d'une telle démarche. L'ensemble des organismes de recherche étant malheureusement concerné par des contraintes budgétaires, cette tendance et cet état de fait limitent grandement le développement d'études comportant l'évaluation des effets sur les deux sexes.

Sans doute le cumul de la sous-représentation féminine dans les milieux professionnels concernés et le manque d'études sur modèle animal femelle est-il pour partie une des causes du retard pris dans la reconnaissance du cancer de l'ovaire comme maladie professionnelle consécutive à une exposition à l'amiant. En effet, ce type de cancer n'a été reconnu en France qu'en 2023 (tableau des maladies professionnelles n°30ter), alors que celui en lien avec les affections pulmonaires l'est depuis 1950.

La recherche de reproductibilité des effets observés conduit par ailleurs à vouloir s'assurer d'une maîtrise la plus complète possible des modèles animaux utilisés en recherche. Jusqu'à présent, les chercheurs ont développé et utilisé des modèles les plus standardisés possible, les moins sensibles aux variations individuelles. Ont ainsi été privilégiés les animaux consanguins, de préférence des mâles, partant du postulat que ces derniers étaient moins soumis à des variations hormonales que les femelles. Cette volonté d'asseoir les résultats sur des modèles homogènes, afin d'obtenir une puissance statistique suffisante, a été de fait un frein à l'expérimentation avec les deux sexes.

Enfin, depuis des décennies et de manière renforcée avec la directive 2010/63/UE, concernant l'utilisation de l'animal en recherche et la règle « des 3R » (remplacer, réduire, raffiner), les laboratoires ont cherché à limiter l'utilisation des animaux en recherche. Aussi, un certain nombre de tests expérimentaux sont réalisés *in vitro* avec des cultures de cellules, et il s'agit là d'un cas d'école des évolutions que la recherche doit encore accomplir pour mieux appréhender les différences sexuelles et affiner ses conclusions au regard du sexe utilisé. En effet, les tests *in vitro* de toxicologie expérimentale utilisés pour évaluer le danger des substances s'appuient sur des modèles cellulaires, des lignées cellulaires d'origine humaine ou d'autres espèces. Théoriquement un modèle idéal : un seul type cellulaire, le même patrimoine génétique, la même fonction, un modèle standardisé par excellence.

Cependant, dans le meilleur des cas, les données disponibles à l'origine sont souvent parcellaires : quelques données génétiques, un statut de sécurité pour la manipulation des cellules au regard des éventuelles contaminations bactériennes ou virales et, parfois, une identification du sexe de provenance (femme/homme ou mâle/femelle pour les animaux).

Ainsi, en 2013, sur 100 articles récents publiés dans la revue *AJP-Cell Physiology*, 75 ne mentionnaient pas le sexe des lignées cellulaires ou des animaux utilisés pour les travaux [27]. Cela revient à considérer que, dans la plupart des études réalisées *in vitro*, les lignées cellulaires utilisées sont « asexuées », alors qu'elles fournissent beaucoup de données sur les processus biologiques, les voies biochimiques ou l'expression génique, que l'on sait pourtant aujourd'hui liés au sexe.

Et quand, dans de rares cas, le sexe est connu, d'autres complications peuvent intervenir. Il y a souvent dans les laboratoires de recherche différentes lignées cellulaires qui cohabitent, et les contaminations croisées ne sont pas exceptionnelles. Un article paru en 2002 estimait ainsi qu'il existait au moins 300 souches différentes de cellules HeLa (cellules de cancer utérin), pourtant

issues d'une lignée unique à l'origine en 1951, et considérait par ailleurs que 20 % des lignées étaient faussement identifiées, du fait des contaminations croisées entre lignées cellulaires [28].

Il est également admis que certaines cellules peuvent perdre certaines de leurs caractéristiques liées au sexe au fil de leur emploi. En 2006, une étude menée sur 21 lignées cellulaires mâles montrait que 18 avaient perdu leur chromosome Y.

À titre d'exemple, les cellules CRL-2234 isolées d'un carcinome hépatique chez un homme voient certains des gènes portés par le chromosome Y ne plus être fonctionnels au fil des divisions cellulaires, du fait du « repiquage » des cellules pour les maintenir en prolifération [29].

Enfin subsiste un dernier écueil : à quelques exceptions près, les cellules sont cultivées dans des milieux contenant du sérum (bien que certains fabricants fournissent des milieux enrichis utilisables sans sérum, mais beaucoup plus chers). À moins qu'ils ne soient spécifiquement traités, ces sérums contiennent des stéroïdes sexuels. Quel est alors l'impact de ces stéroïdes sur les réponses cellulaires ?

Ces différents aspects sont plus ou moins connus et rarement pris en compte. Il convient néanmoins de noter qu'avec les milieux de culture enrichis mais dépourvus de sérum, et des cultures primaires de cellules (c'est-à-dire des cellules directement obtenues à partir de tissus et non immortalisées), ces limitations peuvent partiellement être levées,

Étudiants en école de chimie : classe de travaux pratiques. →



© Gaël Kerbaol/INRS/2018

ANNEXE

*GLOSSAIRE

ADN : Acide désoxyribonucléique, acide nucléique constitué de deux brins enroulés en double hélice, porteur de l'information génétique.

ARN : Acide ribonucléique, produit par la transcription de l'ADN.

Chromosome : Constitué d'une molécule d'ADN et de protéines (histones et protéines non histones). Correspond à une structure condensée de l'ADN caractéristique en une forme de X, de Y ou de bâtonnet.

Endotoxines : Les endotoxines sont des molécules complexes, composants de la paroi de certaines bactéries (Gram négatives). Ces molécules libérées lors de la multiplication ou de la destruction des bactéries persistent longtemps dans l'environnement et résistent à de nombreux agents chimiques ou physiques.

Épigénétique : Étude des changements dans l'utilisation des gènes, pouvant, pour certains, être propagés sur plusieurs générations, alors qu'il n'y a pas de modification de la séquence ADN.

Méthylation de l'ADN : Ajout d'un groupe méthyle (CH₃) au niveau principalement des cytosines et adénines de l'ADN.

Pharmacocinétique : Étude du devenir d'un médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination.

Phase I : L'essai clinique de phase I correspond à la première étape d'étude d'administration d'un médicament à l'Homme. On étudie son devenir dans l'organisme et évalue sa toxicité, sur un petit nombre de sujets volontaires (sains ou malades).

Phase II : L'essai clinique de phase II consiste à confirmer, en suivant le protocole déterminé en phase I, la tolérance et l'efficacité du médicament sur un nombre limité de malades.

Protéine : Macromolécule biologique formée d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques d'acides aminés.

Protéomique : Étude de l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un tissu, d'une cellule.

Omique : « *Les approches omiques associent des technologies de chimie analytique, de biochimie et de biologie moléculaire aux sciences des données afin de mieux comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques* » (Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot, 2020).

Transcription : Synthèse d'ARN (transcrit) à partir d'ADN.

Transcriptomique : Étude de l'ensemble des ARN messagers produits par transcription de l'ADN.

Voie de signalisation : Succession d'étapes impliquant plusieurs molécules dans une cellule ou à sa surface (récepteurs) qui fonctionnent ensemble pour contrôler les fonctions cellulaires (croissance, différenciation, mort...).

Xénobiotique : Se dit d'une molécule étrangère à un organisme vivant et considérée comme toxique.

au prix de difficultés de mise en œuvre plus importantes, d'un surcoût non négligeable et d'une variabilité augmentée.

Conclusion

Les différences entre sexes, et l'importance de leur intégration dans les travaux de recherche sont avérées. En la matière, les pratiques évoluent – certes très progressivement – et la variable « sexe » est de mieux en mieux prise en compte. Toutefois, il faut aussi reconnaître que la parfaite caractérisation des modèles utilisés, et donc leur maîtrise, sont encore à ce jour hors de portée, tant les paramètres à considérer sont nombreux.

Quand bien même les modèles expérimentaux seraient maîtrisés, ils doivent être uniformisés car la reproductibilité dans les expériences est nécessaire pour démontrer les effets des xénobiotiques. Las, la recherche en santé humaine l'a montré, aucun individu n'est « standard ». Le sexe que l'on « voit », le sexe phénotypique, n'est pas forcément aussi binaire que l'on pourrait le penser (Cf. Encadré 1) et la variabilité individuelle fait que chaque être humain est unique.

Cela pose donc une question de fond en recherche en santé au travail, et en toxicologie expérimentale en particulier. Quel modèle considérer pour mener les études ? Le plus sensible, le plus commun / représentatif ? Comment s'accommoder des inconnues nombreuses des modèles *in vitro* ? L'évaluation du danger des substances doit être réalisée, du point de vue des experts et des chercheurs, au regard du modèle le plus sensible, et la meilleure prise en compte du sexe représente une partie de la solution.

Mais cela engendre des travaux supplémentaires ; dans le cas d'expérimentation *in vivo* sur animaux, sans doute faut-il réaliser des pré-études sur les deux sexes pour évaluer les effets des substances et, compte tenu des contraintes économiques, ne sélectionner que le sexe le plus sensible pour la suite des travaux, à défaut de pouvoir conserver les deux.

Sans doute les modèles cellulaires doivent-ils être mieux caractérisés et suivis dans le temps. Toutes les questions soulevées ici ne remettent pas en cause les travaux menés jusqu'à présent, mais soulignent la nécessité de faire évoluer les pratiques dans la conception des futurs travaux

visant à évaluer les effets de certaines substances. Ces « petits pas » permettront d'affiner les conclusions qui ont pu être tirées des travaux précédents. Ces évolutions seront particulièrement importantes pour mieux appréhender les effets des expositions selon le sexe, car elles impacteront notamment la fixation des valeurs limites

d'exposition de demain pour une meilleure protection des travailleurs, hommes et femmes. ●

1. Les mots marqués d'un astérisque trouvent leur définition en annexe (glossaire, page précédente).

2. Voir : DARNE C. et al. – *Prospective : Les modifications épigénétiques : potentiels biomarqueurs d'effet d'une exposition professionnelle ?* Hygiène & sécurité du travail, 2024, 275, pp. 105-111. Accessible sur : www.hst.fr

BIBLIOGRAPHIE

[1] HAUT CONSEIL A L'ÉGALITÉ ENTRE LES FEMMES ET LES HOMMES – *Prendre en compte le sexe et le genre pour mieux soigner : un enjeu de santé publique*. HCEFH, novembre 2020. Accessible sur : <https://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/sante-droits-sexuels-et-reproductifs/travaux-du-hce/article/prendre-en-compte-le-sexe-et-le-genre-pour-mieux-soigner-un-enjeu-de-sante>

[2] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ – *Sexe, genre et santé. Rapport d'analyse prospective*. HAS, 2020. Accessible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/rapport_analyse_prospective_2020.pdf

[3] ANDERSON G.D. – Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005, 14 (1), pp. 19-29.

[4] GALARNEAU J.M. ET AL. – Urinary metals as a marker of exposure in men and women in the welding and electrical trades: a canadian cohort study. *Ann Work Expo Health*, 2022, 66 (9), pp. 1111-1121.

[5] LIANG X. ET AL. – Environmental toxicology and omics: A question of sex. *J Proteomics*, 2018, 172, pp. 152-164.

[6] ANDERSON G.D. – Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase. *J Genet Specif Med.*, 2002, 5 (1), pp. 25-33.

[7] YANG X. ET AL. – Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res.*, 2006, 16, pp. 995-1004.

[8] CAREY J.L. ET AL. – Drugs and medical devices: adverse events and the impact on women's health. *Clin Ther.*, 2017, 39 (1), pp. 10-22.

[9] DE VRIES S.T. ET AL. – Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.*, 2019, 85 (7), pp. 1507-1515.

[10] DIMICH-WARD H. ET AL. – Occupational exposure influences on gender differences in respiratory health. *Lung*, 2012, 190 (2), pp. 147-154.

[11] RAY J.L. ET AL. – The role of sex in particle-induced inflammation and injury. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 2020, 12 (2), e1589.

[12] ESPÍN-PÉREZ A. ET AL. – Identification of sex-specific transcriptome responses to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Sci Rep.*, 2019, 9 (1), p. 746.

[13] LAI P.S. ET AL. – Gender differences in the effect of occupational endotoxin exposure on impaired lung function and death: the Shanghai textile worker study. *Occup Environ Med.*, 2014, 71 (2), pp. 118-125.

[14] COWELL W.J., WRIGHT R.J. – Sex-specific effects of combined exposure to chemical and non-chemical stressors on neuroendocrine development: a review of recent findings and putative mechanisms. *Curr Environ Health Rep.*, 2017, 4 (4), pp. 415-425.

[15] CAPOROSI L., PAPALEO B. – Exposure to bisphenol A and gender differences: from rodents to humans evidences and hypothesis about the health effects. *J Xenobiot.*, 2015, 5 (1), p. 5264.

[16] MC CABE C. ET AL. – Sexually dimorphic effects of early-life exposures to endocrine disruptors: sex-specific epigenetic reprogramming as a potential mechanism. *Curr Environ Health Rep.*, 2017, 4 (4), pp. 426-438.

[17] MOHANTY A.F. ET AL. – Infant sex-specific placental cadmium and DNA methylation associations. *Environ Res.*, 2015, 138, pp. 74-81.

[18] WALKER D.M., GORE A.C. – Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol.*, 2017, 44, pp. 1-26.

[19] BEERY A.K., ZUCKER I. – Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2011, 35 (3), pp. 565-572.

[20] GELLER S.E. ET AL. – Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20 (3), pp. 315-320.

[21] BAHAMONDE P.A. ET AL. – Defining the role of omics in assessing ecosystem health: perspectives from the Canadian environmental monitoring program. *Environ Toxicol Chem.*, 2016, 35 (1), pp. 20-35.

[22] INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON ETHICAL AND LEGAL ISSUES RELATING TO THE INCLUSION OF WOMEN IN CLINICAL STUDIES / MASTROIANNI A.C., FADEN R., FEDERMAN D. (Eds.) – *Women and health research: ethical and legal issues of including Women in clinical studies: Volume I*. Washington (DC), National Academies Press (US), 1994, B – NIH Revitalization Act of 1993 Public Law No. 103-43.

[23] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – *Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs – Notice*. Federal Register No. 58, 1993, pp. 39406-39416.

[24] NIH – *Amendment – NIH policy and guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research*. NOT-OD-18-014, 2017.

[25] EU – *How gender analysis contributes to research: Report of the expert group "Innovation through gender"*, 2013.

[26] OCDE – *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Accessible sur : https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/lignes-directrices-de-l-ocde-pour-les-essais-de-produits-chimiques_8c93a193-fr

[27] SHAH K. ET AL. – Do you know the sex of your cells? *Am J Physiol Cell Physiol.*, 2014, 306 (1), C3-18.

[28] MASTERS J.R. – HeLa cells 50 years on: the good, the bad and the ugly. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2 (4), pp. 315-319.

[29] PARK S.J. ET AL. – Y chromosome loss and other genomic alterations in hepatocellular carcinoma cell lines analyzed by CGH and CGH array. *Cancer Genet Cytogenet.*, 2006, 166 (1), pp. 56-64.

[30] DUBOIS L.Z., SHATTUCK-HEIDORN H. – Challenging the binary: Gender/sex and the biologics of normalcy. *Am J Hum Biol.*, 2021, 33 (5), e23623.

[31] FUKAMI M., MIYADO M. – Mosaic loss of the Y chromosome and men's health. *Reprod Med Biol.*, 2022, 21 (1), e12445.

[32] AINSWORTH C. – Sex redefined. *Nature*, 2015, 518 (7539), pp. 288-291.

[33] ORTA A.H. ET AL. – Rats exhibit age-related mosaic loss of chromosome Y. *Commun Biol.*, 2021, 4 (1), pp. 14-18.