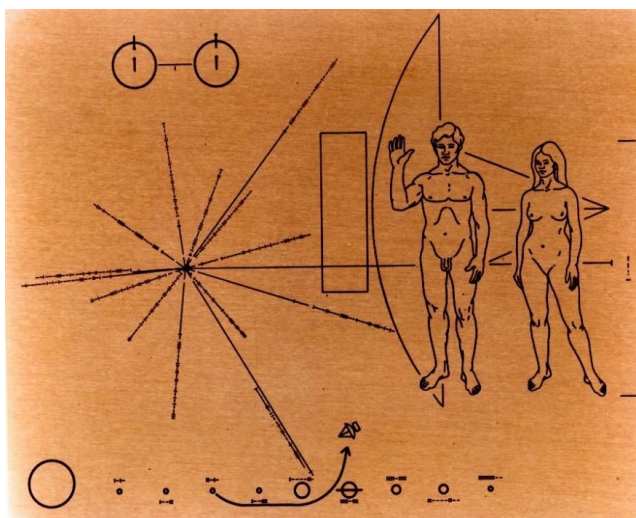


## Décryptage du spectre sexuel humain.

La binarité homme/femme est un modèle simplifié, souvent utile, mais insuffisant pour saisir toute la complexité biologique et sociale du sexe humain. Cette binarité a tendance à se limiter aux caractéristiques visibles comme la taille du corps, des seins ou encore la largeur des hanches, mais elle se base surtout sur les organes sexuels externes. Or des études ayant analysé les différences au niveau moléculaire montrent que les différences entre les deux sexes sont trop complexes pour se limiter à ce concept binaire(1). Ces résultats soulignent la nécessité d'analyser de plus près le spectre des différences possibles, non seulement au sein d'un même sexe, mais aussi entre les deux sexes. Une telle analyse permettrait d'améliorer la qualité de la médecine et de développer des traitements plus personnalisés. Cependant, cette démarche reste complexe, car pendant longtemps, les femmes ont été exclues des études cliniques pour des raisons juridiques, éthiques et scientifiques, rendant difficile l'étude du dimorphisme chez les femmes.

Et si depuis le début nous faisons fausse route avec notre perception binaire des sexes ? Prenons l'exemple de cette fameuse plaque Pioneer envoyée dans l'espace afin d'informer une éventuelle vie extraterrestre de notre existence (Figure 1). Cette image représente une femme et un homme avec des différences « typiques », à la fois biologiques et culturelles, par exemple, un torse droit pour l'homme et des cheveux longs pour la femme. Mais une femme avec des cheveux courts doit-elle être considérée comme un homme, et un homme avec une petite taille doit-il être considéré comme une femme ? A priori, non ; et est-ce que cette représentation des organes génitaux montre toute la réalité ? Que ce soit sur la base d'études ou juste par expérience personnelle, la réponse semble être non!



**Figure 1 : Détails de la plaque Pioneer(2)** Cette plaque a été envoyée au début des années 70 dans l'espace afin d'informer une potentielle intelligence extraterrestre de notre existence. Elle représente un homme, une femme ainsi que des informations permettant de localiser la Terre et le Soleil. C'est une sorte de « bouteille à la mer ».

Le dimorphisme sexuel est défini par l'ensemble des différences entre le mâle et la femelle d'une même espèce gonochorique (animaux) ou dioïque (végétaux), en dehors de celles des organes sexuels eux-mêmes »(3). À ne pas confondre avec la définition chromosomique du sexe qui prend en considération les chromosomes sexuels (XX et XY) (4). Un autre concept important est celui de "genre", qui signifie l'autoreprésentation d'une personne en tant qu'homme ou femme (entre autres),

ainsi que la façon dont cette personne est traitée par la société (5). Dans le cadre de ce travail, on se concentrera sur l'exploration du dimorphisme sexuel au sein de l'espèce humaine.

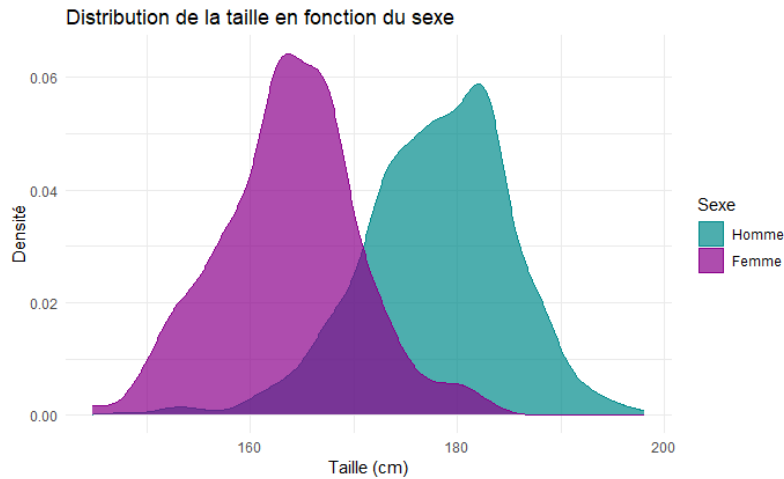
### **Les limites de la catégorisation binaire**

Le dimorphisme sexuel dans l'espèce humaine est peu marqué par rapport à d'autres espèces animales, comme chez certaines espèces d'oiseaux où les mâles présentent un plumage aux couleurs vives, contrairement aux femelles. De plus, chez l'humain, le dimorphisme se résume généralement par des différences quantitatives (ex : la taille) plutôt que qualitatives (ex : la différence de couleurs observée chez le mâle paon et la femelle) (**Figure 2**).



**Figure 2 : Différences de plumage entre le paon mâle (en bleu/vert) et la femelle (en gris)(4).** La différence entre les paons mâles et femelles se fait facilement grâce aux traits dimorphiques très marqués.

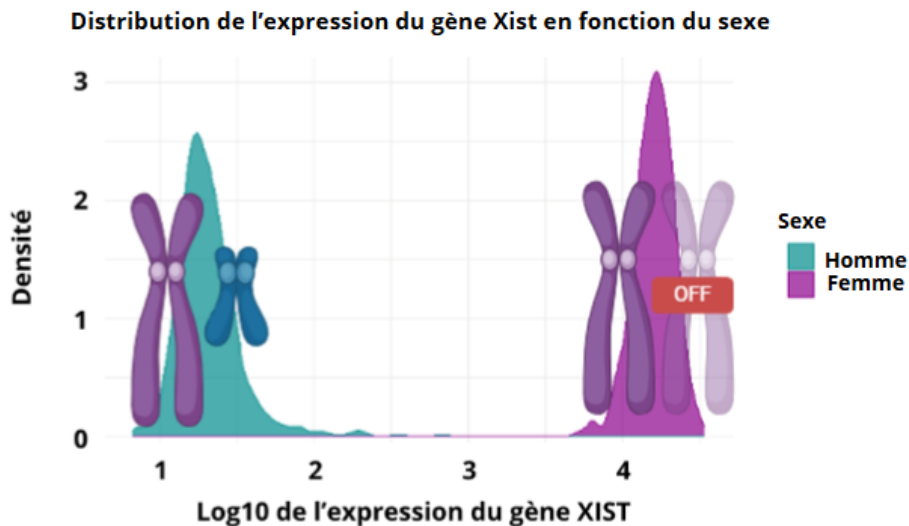
Chez l'humain, on se concentre surtout sur d'autres caractéristiques visibles pour déterminer le sexe d'un individu comme par exemple le sexe périnéal (autour du bassin). Néanmoins, la perception de certaines de ces caractéristiques est modelée par la société dans laquelle on évolue. De plus, ces caractéristiques peuvent induire en erreur car elles représentent des biais sexuels. La taille en est un parfait exemple comme illustré dans la Figure 3.



**Figure 3 : Répartition de la taille selon sexe** : La courbe représentant les hommes est décalée vers des valeurs de taille plus élevées, ce qui explique qu'ils sont généralement plus grands que les femmes. Mais, un chevauchement important existe entre les deux courbes, ce qui implique que certaines femmes sont aussi grandes que certains hommes et inversement (6).

En effet, la courbe des hommes (en vert) est décalée vers des valeurs de taille plus élevées : les hommes sont en moyenne plus grands que les femmes. Cependant, on observe un chevauchement important des deux courbes, ce qui montre qu'il existe des femmes aussi grandes que certains hommes et inversement. (Figure 3). Bien que les femmes soient en moyenne de plus petite taille que les hommes, il existe des hommes mesurant 165 cm voire moins. Est-ce que ces hommes sont donc considérés plus petits (ou plus féminins) ? La réponse dépend de la population étudiée. Un homme mesurant 165cm, serait considéré comme plus féminin aux Pays Bas (où la moyenne de la taille des hommes est 182.7cm) tandis qu'au Pérou, il serait considéré comme plus masculin puisque la taille moyenne des hommes est 164.2cm (7). Cela montre qu'une dimension importante dans l'étude des caractéristiques à biais sexuel est le contexte géographique.

En opposition au concept de biais sexuel, on retrouve les caractères spécifiques aux sexes comme l'illustre le gène XIST (X inactive specific transcript en anglais). Ce gène est le principal régulateur de l'inactivation d'une des deux copies du chromosome X chez les femmes (XX). Ce processus permet de compenser la présence de deux chromosomes X chez les femmes (XX) contre un seul chez les hommes (XY). Par conséquent, la distribution de son expression est significativement différente et sans chevauchement dans les deux sexes (8). Le gène XIST est un exemple typique de gènes dont l'expression est dimorphique. La **Figure 4** montre cette variation.



**Figure 4 : Expression du gène XIST (log10 de l'expression de XIST) selon le sexe :** Le XIST a un rôle dans l'inactivation d'un chromosome X chez les femmes pour équilibrer le nombre de chromosome entre les femmes et les hommes. L'expression de ce gène est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (6).

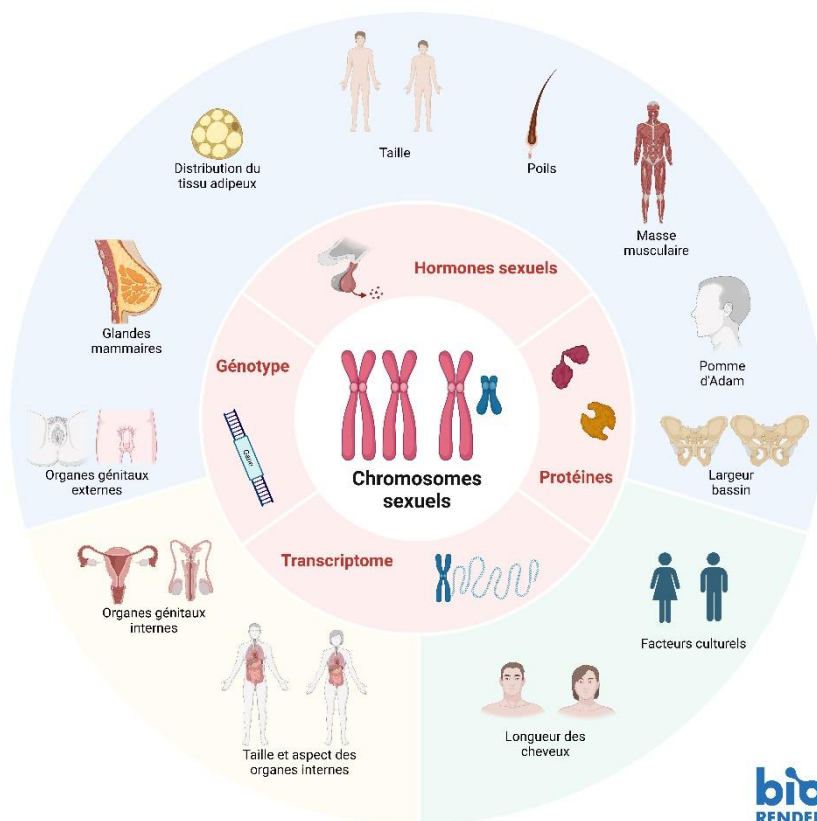
En effet, on observe que chez les femmes (XX), l'expression du gène XIST est très marquée, ce qui reflète son rôle essentiel dans l'inactivation d'un chromosome X. A l'opposé, chez les hommes (XY), l'expression de ce gène est peu marquée, ce qui implique que l'inactivation n'est pas nécessaire. (6)

Pour revenir aux caractères à biais sexuels, parlons du taux de testostérone, une hormone, souvent utilisé comme critère d'éligibilité dans le sport féminin. Ce taux varie d'un individu à l'autre mais est proportionnellement plus élevé chez l'homme que chez la femme (une concentration « normale » chez un homme est supérieure à 350 ng/dL tandis que chez une femme elle varie entre 12 et 58 ng/dL) (9). Par ailleurs, cette hormone joue un rôle important dans les performances sportives. On pourrait donc se dire qu'elle détermine la différence entre les performances sportives femme/homme et qu'une personne ayant un taux élevé de testostérone au sein du sport féminin serait injustement avantagée, remettant ainsi en question son éligibilité (10). Ce n'est pas le cas, l'athlète devrait être éligible. Prenons l'exemple de Caster Semenya, une athlète intersexe sud-africaine spécialiste du 800 mètres. Son taux de testostérone plus élevé que la moyenne féminine l'a privé de son titre mondial en 2009. La justice l'a reconnu comme une femme et elle a été réhabilitée, pouvant continuer d'exercer son sport en tant que telle. Par ailleurs, la testostérone n'est pas l'unique facteur de réussite sportive. Il ne faudrait donc pas supposer qu'un certain niveau de testostérone puisse prédire la performance sportive d'autant plus que la pertinence de cette hormone varie d'un sport à l'autre (11). En bref, cette catégorisation binaire de la testostérone (une constante biologique) mène à une exclusion discriminatoire des femmes dans le sport sans base scientifique solide.

Historiquement cette analyse binaire des différences sexuelles a aussi mené à des erreurs de prise en charge en clinique. Un exemple est le Zolpidem, un médicament sédatif et hypnotique utilisé le plus communément pour traiter l'insomnie. La dose d'un comprimé, est la dose maximale conseillée par jour, est de 10mg (12). Néanmoins, la dose recommandée pour les femmes a pendant longtemps été réduite de 50% par rapport aux hommes, car les femmes seraient plus susceptibles de souffrir de somnolence le lendemain. Pourtant aucune étude publiée ne confirmait cette observation et aucun essai clinique n'a démontré des risques accrus pour les femmes (13). Au cours des dernières années, de nombreuses études se sont concentrées sur l'exploration des possibles effets secondaires chez la femme se basant surtout sur l'analyse de la pharmacocinétique (ensemble des phénomènes et des réactions qui se produisent après l'introduction d'un médicament dans l'organisme (14)). Les résultats démontrent qu'en administrant la même dose aux femmes et aux hommes, il n'y a pas de différences dans les réponses aux médicaments, que ce soit sur le court terme ou sur le long terme (15). Le seul paramètre qui modifie la pharmacocinétique du Zolpidem est le poids corporel du patient (16). Toutes

ces conclusions démontrent que pendant longtemps des femmes n'ont pas été traitées optimalement pour l'insomnie, mais aussi les hommes de petite stature ont reçu des doses potentiellement trop élevées. Aujourd'hui, suite à ces études, la prescription du Zolpidem se base sur le poids du patient, peu importe son sexe, et bien évidemment sur base de leurs symptômes cliniques (témoignage Médecin anesthésiste réanimateur Ene Carmen Mihaela (17)).

Finalement, on comprend que le fait d'avoir des caractéristiques externes plus ou moins marquées (taille plus ou moins grande, seins plus ou moins développés, etc.) ne donne aucune indication sur les caractéristiques des organes internes. Et même si l'on s'intéresse à l'analyse morphologique de ces organes, de nombreuses questions restent sur les différences de fonctionnement de ces organes : comment est-il possible que les femmes soient plus susceptibles à certaines maladies? Pourquoi la réponse à certains médicaments est-elle différente non seulement entre hommes et femmes, mais même entre deux individus du même sexe? Pourquoi certains sujets sont-ils plus susceptibles de développer des effets secondaires? Les réponses à ces questions ne peuvent pas se trouver juste en analysant l'anatomie d'un individu, mais elles nécessitent des analyses moléculaires génomiques (étude du matériel génétique d'un individu via son ADN), transcriptomiques (étude de l'ARNm, résultant de la transcription du génome), ou protéomiques (étude de l'ensemble des protéines d'un organisme) (Figure 5).



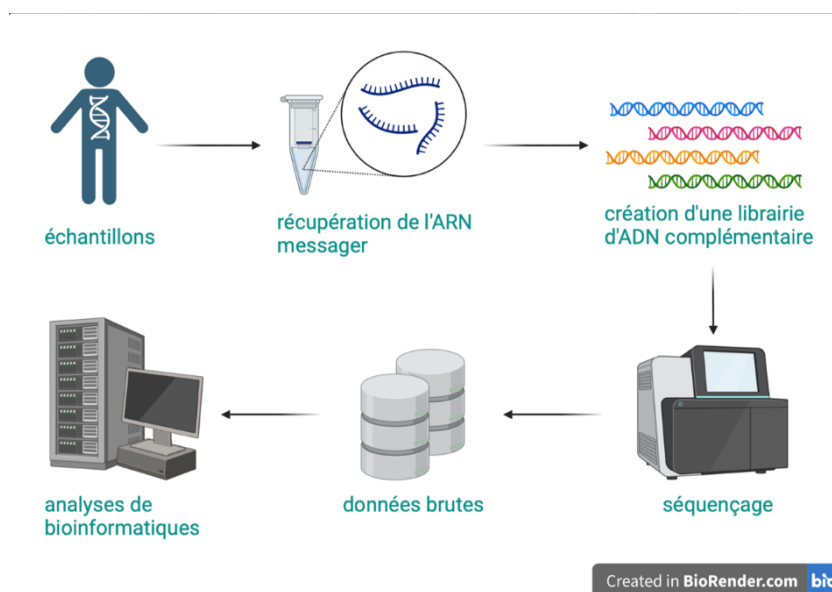
**Figure 5 : Les caractéristiques sexuelles dans l'espèce humaine** : Les caractéristiques qui définissent le sexe chez l'être humain sont variées et identifiables à plusieurs niveaux de l'organisme. Dans le cercle en bleu, on retrouve les caractères sexuels visibles : la largeur du bassin plus marquée chez la femme, la pomme d'Adam chez l'homme, la masse musculaire en moyenne plus développée chez l'homme, la présence et la localisation des poils, la différence de taille, la distribution du tissu adipeux (la graisse) différentes en fonction du sexe, les glandes mammaires généralement plus développées chez la femme et les organes génitaux externes. Dans le cercle en jaune, il y a les caractéristiques des organes internes qui diffèrent par taille, aspect et présence. Dans le cercle vert, on retrouve des facteurs qui sont aperçus comme plus ou moins masculins ou féminins en fonction de la société et de la culture. Dans le cercle rose, il est indiqué tous les facteurs qui contribuent au

développement des caractéristiques vues précédemment et au fonctionnement des différents systèmes : les hormones sexuelles (testostérone, œstrogènes, progestérones, etc.), les protéines, le génotype (l'ensemble de notre ADN) et le transcriptome (l'ensemble de notre ARN, transcrit à partir de l'ADN, permettant entre autres l'assemblage de nos protéines). Dans le centre, on peut voir les chromosomes sexuels qui sont considérés comme la base du sexe biologique. Image générée avec Biorender.

## Nos ARN : la clé pour mieux comprendre le spectre des différences homme-femme ?

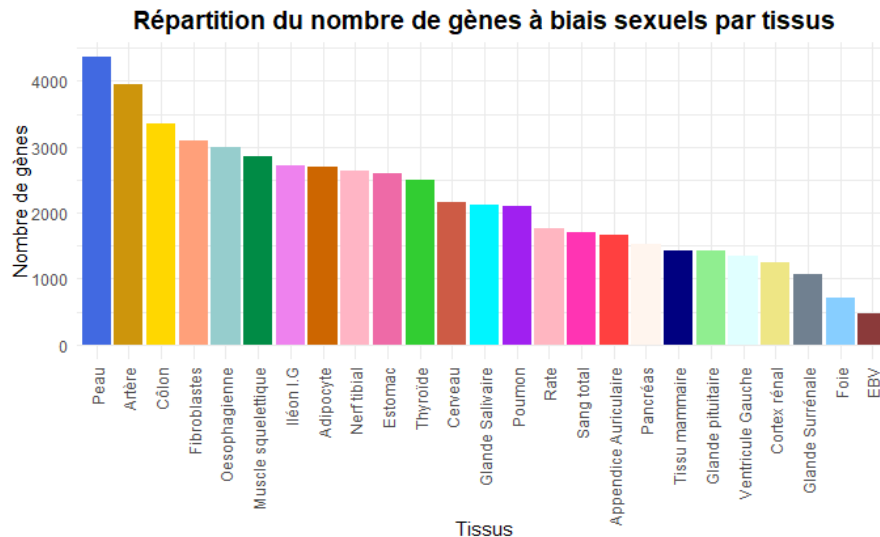
Une des nouvelles approches pour l'analyse du dimorphisme sexuel est l'observation de l'activité globale des gènes à travers l'ARNm (molécules portant une partie de nos informations génétiques, transcrite à partir de l'ADN, après récupération, l'ARNm va être séquencé puis analysé par les bioinformaticiens). Cette méthode permet une catégorisation moins centrée sur la fonction reproductrice.

Cependant, ne connaissant pas dans quelle mesure l'expression génétique contribue aux caractéristiques du dimorphisme sexuel, un projet a été initié pour analyser ces différences sexuelles de manière non biaisée: le Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. GTEx est une base de données qui a été mise en place pour fournir une analyse approfondie du transcriptome humain ainsi que la régulation génétique de ces ARNm au travers de 44 organes (40 tissus, 2 lignées cellulaires et 2 répliques du cortex et cervelet). Ils ont analysé 16 245 tissus prélevés chez 838 individus pour un total de 35 431 gènes étudiés (1) (**Figure 6**).



**Figure 6 : Technique d'analyse transcriptomique** : Après récupération de l'ARN messager, il est transformé en ADN complémentaire (ADN synthétique) afin d'être séquencé comme quand on essaye de déterminer les lettres composant un mot. Cela représente une quantité considérable de données qui vont être analysées et « triées » par les bioinformaticiens.

Grâce aux données transcriptomiques analysées dans cette étude, nous pouvons désormais étudier le dimorphisme sexuel de manière approfondie, en examinant l'expression de milliers de gènes dans la plupart des organes. L'étude de ces gènes (13 294 gènes sexués), révèle que, même si les effets paraissent peu importants et spécifiques aux tissus, les effets du sexe sur l'expression génétique est présente dans tous les organes (Figure 7). Ces recherches ont aussi permis de relier les gènes à biais sexuels à de nombreuses fonctions et voies biologiques qui jusque-là n'avaient pas été associés (1).

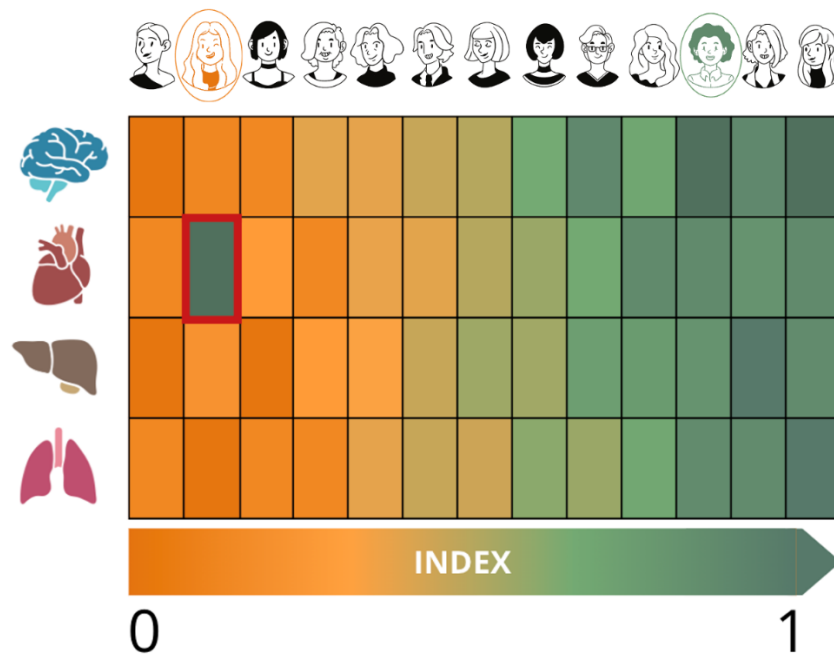


**Figure 7 :** Nombre de gènes exprimés dont l'expression est biaisée en fonction du sexe (17).

### L'indice de dimorphisme (ID)

Grâce aux informations recueillies sur la base de données GTEx, une étude récente a développé l'indice dimorphique (ID) (4). Le calcul de cet indice a pour objectif d'être un outil non biaisé (sans sélectionner de traits dimorphiques a priori) pour quantifier la différence d'expression génétique dans les différents organes au sein de chaque sexe basé sur le caryotype (XX et XY). A partir de cette définition, un indice de dimorphisme est calculé pour chaque organe d'un individu. L'ensemble de ces indices sont ensuite répertoriés sur un spectre de valeurs qui indique dans quelle mesure l'organe ressemble davantage à celui des individus du même sexe ou du sexe opposé, et cela en se basant uniquement sur l'expression génétique (dans les organes). Ainsi, pour un organe donné, si sa valeur de ID est proche de 1, cela signifie qu'il est plus similaire à celui des individus du même sexe; il est alors considéré comme "fortement dimorphique". Si en revanche sa valeur se rapproche de 0, il sera considéré comme "faiblement dimorphique", c'est-à-dire qu'il aura des caractéristiques plutôt communes aux 2 sexes (4) (Figure 8).

Prenons un exemple un peu plus concret : Lucie (en orange sur le tableau). On va calculer son index dimorphique : s'il est proche de 0, elle est peu dimorphique (elle ressemble peu à son sexe) et s'il est proche du 1 elle est fortement dimorphique (elle ressemble très fortement à son sexe). Après calcul, son index est proche de 0, Lucie est donc peu dimorphique pour une femme. Ses organes devraient être eux aussi peu dimorphiques. Pourtant, après le calcul individuel de chacun de ses organes, on se rend compte que son cœur a une valeur proche du 1 le rendant fortement dimorphique contrairement à ses autres organes qui eux sont peu dimorphiques (Figure 8). La prise en charge médicale en sera donc affectée. C'est en ça que le calcul de l'index permet d'explorer un aspect beaucoup plus individuel et multidimensionnel du dimorphisme. Il est donc important de quantifier l'ampleur de la variation du dimorphisme sexuel chez chaque individu, qui pourrait être une variable d'ajustement plus individuelle et donc plus puissante que la classification binaire actuelle dans les études biomédicales (4).



**Figure 8 :** Tableau représentant le degré de dimorphisme par individu (les colonnes) et par organes (les lignes). Le degré de dimorphisme est calculé via l'index et va de 0 (peu dimorphique, en orange) à 1 (très dimorphique, en vert).

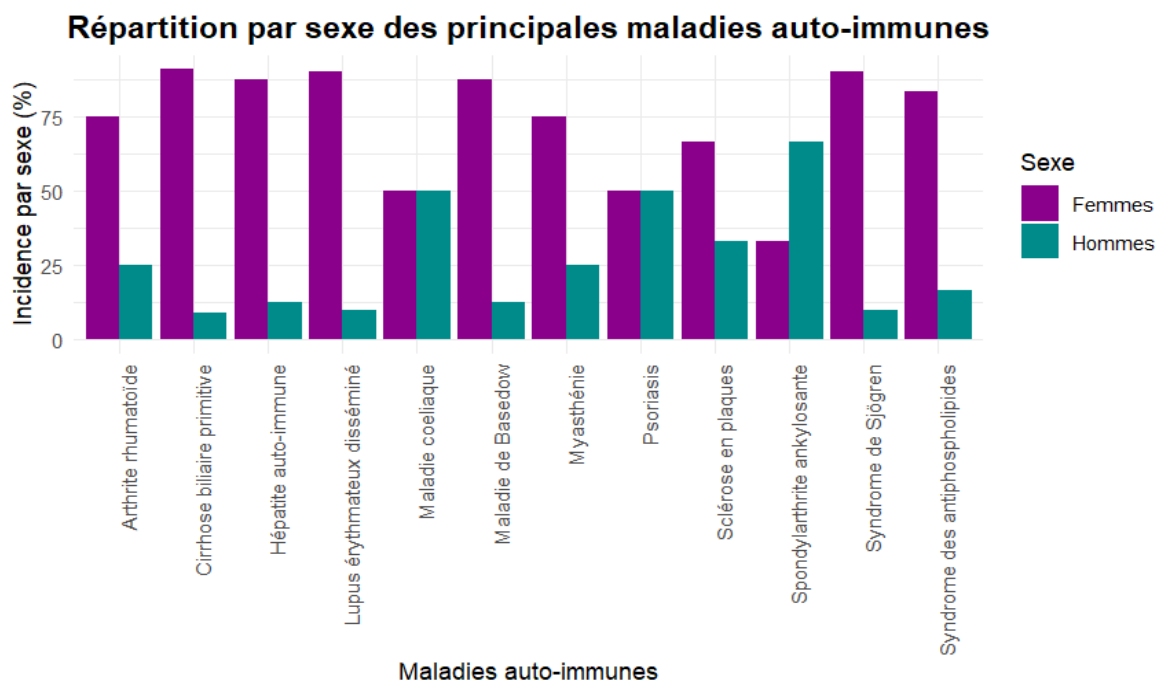
Cependant, commençons tout d'abord par une plus grande inclusion des femmes dans ces études !

### Élargissons les études cliniques !

La plupart des recherches sur les animaux et les êtres humains réalisées jusqu'à présent se basent principalement sur le sexe masculin. Il y a plusieurs raisons d'ordres juridique, éthique et scientifique, qui expliquent pourquoi le sexe féminin a souvent été exclu des recherches médicales. Au niveau scientifique, les causes vont de la variation du cycle menstruel à la possibilité d'une grossesse (17). Le cycle menstruel féminin qui est très variable d'une femme à l'autre, pourrait fausser les résultats des tests de laboratoire et conduire à des mauvaises conclusions (18). La possibilité de grossesse en est également une cause car le fœtus pourrait avoir des troubles du développement suite à une toxicité d'un médicament par exemple (19).

Bien que partiellement rationnelle, l'exclusion du sexe féminin dans ce type de recherche induit un manque d'informations sur les maladies et l'effet des traitements chez les femmes. Ne pas tenir compte des différences entre les sexes dans les recherches précliniques pourrait entraîner des erreurs qui vont impacter les essais cliniques et la pratique médicale au détriment des femmes (13). Les maladies auto-immunes sont un exemple typique de ce problème, car leur incidence est dimorphique. Les femmes représentent environ 78% des patients atteints de maladies auto-immune, ce qui est l'une des principales raisons de la morbidité et de la mortalité chez les femmes (20). La Figure 9 présente différentes maladies auto-immunes ainsi que la répartition de leur incidence entre les femmes et les hommes.





**Figure 9 : Les maladies auto-immunes en chiffre :** Histogramme qui représente la répartition des personnes atteintes de maladies auto-immunes en fonction du sexe (21)

Comme le montre ce graphique, des différences très frappantes existent entre les sexes notamment dans le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, la maladie de Basedow où les femmes sont beaucoup plus touchées que les hommes (21). Les hormones sexuelles jouent un rôle important dans cette différence entre les sexes. L'œstrogène et la progestérone, principales hormones reproductrices chez la femme, contribuent à la disparité observée entre les sexes dans ces maladies. Ces hormones favorisent une réponse immunitaire accrue, ce qui fait que les femmes sont plus touchées par les maladies auto-immunes (22). De plus, la variation des hormones pendant la puberté, la grossesse et la ménopause peut influencer l'apparition, la gravité et la progression de la maladie. La prédisposition génétique est également un facteur important dans le développement de ces pathologies. Beaucoup de gènes liés à la prédisposition se trouvent sur le chromosome X (22). Mais, comme expliqué précédemment, un des deux chromosomes X est inactivé chez la femme grâce au gène XIST pour compenser le fait que les hommes en n'ont qu'un seul. Cependant, ce mécanisme n'est pas parfait car certains gènes échappent à cette inactivation, ce qui pourraient rendre les femmes plus susceptibles de développer ce type de pathologie (23)(22).

Il est donc important d'inclure les femmes dans les recherches cliniques afin d'avoir une meilleure connaissance des maladies et traitements. Inclure le sexe féminin dans les études cliniques n'est plus suffisant, une classification alternative non binaire est requise. Pour envisager une nouvelle classification, il faut considérer deux facteurs importants : le premier est que le sexe n'est pas un facteur biologique simple, car il ne peut pas être utilisé pour décrire précisément les différences entre hommes et femmes. Le deuxième est qu'on utilise le terme genre pour indiquer des facteurs sociaux et structurels, comme la répartition des responsabilités familiales, la répartition de la société, etc. Il a été démontré que le genre influence de façon importante les caractéristiques d'un individu. Pour donner un exemple, des études en neuroendocrinologie, c'est à dire l'étude des hormones produites par le système nerveux, ont montré que les interactions sociales et les états d'humeurs affectent la production de ces hormones (24). Ces facteurs sont différents en fonction de l'environnement de l'individu et donc en fonction de son intégration dans la société en tant qu'homme ou femme (24). Si on utilise des paramètres qui combinent la définition de sexe et de genre pour étudier les différences

entre hommes et femmes on se rend vite compte que non seulement il y a des différences entre hommes et femmes, mais que ces différences sont aussi importantes que celles entre femmes et femmes introduites dans différents environnements sociaux et même chose pour les différences hommes-hommes (24). Ceci s'explique par le fait que l'évaluation du sexe est effectuée pour des individus dont le développement physique, physiologique et psychologique a été profondément affecté par le genre. Compte tenu de ces évidences certaines recherches proposent des nouveaux modèles basés sur des facteurs sociaux ou bio-sociaux qui tiennent compte de l'importance du genre dans l'évaluation physiopathologique d'un individu.

Toutes ces recherches et analyses ont donc permis la mise en évidence le spectre des différences entre les sexes, mais aussi au sein d'un même sexe, pouvant mener à une médecine plus personnalisée. Pourtant ce n'est encore que le début. En effet, à l'avenir l'objectif serait d'élargir ces recherches non plus seulement à la catégorisation binaire, XX et XY mais aussi à ceux possédant 1 ou 3 chromosomes sexuels comme les personnes atteintes du syndrome de Klinefelter (XXY), du syndrome de Turner (X), du syndrome de Jacob (XYY) et du syndrome triple X (XXX) ainsi qu'aux personnes intersexes au sens plus large. Et pourquoi ne pas étendre encore plus l'étude du dimorphisme en incluant d'autres facteurs comme l'âge? Les possibilités sont infinies : continuons donc d'explorer la variation de dimorphisme chez l'être humain afin de tendre vers une médecine la plus inclusive possible !

## Bibliographie :

1. The impact of sex on gene expression across human tissues - PubMed [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913072/>
2. Pioneer Plaque - NASA Science [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://science.nasa.gov/resource/pioneer-plaque/>
3. dimorphisme sexuel - LAROUSSE [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/dimorphisme\\_sexuel/43586](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/dimorphisme_sexuel/43586)
4. Manton H., (2024), Exploring Personal Human Sexual Dimorphism Across Organs With the Dimorphism Index, Master thesis of the Université Libre de Bruxelles, available upon request from [hugo.manton@ulb.be](mailto:hugo.manton@ulb.be) or [vincent.detours@ulb.be](mailto:vincent.detours@ulb.be)
5. genre - LAROUSSE [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/genre/186027>
6. GTEx Portal [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.gtexportal.org/home/>
7. Roser M, Appel C, Ritchie H. Human Height. Our World Data [Internet]. 12 mars 2024 [cité 25 nov 2024]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/human-height>
8. Gershoni M, Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. BMC Biol. 7 févr 2017;15(1):7.
9. Kanakis GA, Tsametsis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. Maturitas. juill 2019;125:41-4.
10. Madeleine Pape: How do we Decide Who Competes in Women's Sport? | TED Talk [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.ted.com/talks/madeleine\\_pape\\_how\\_do\\_we\\_decide\\_who\\_competes\\_in\\_women\\_s\\_sport?subtitle=en&geo=fr&lng=it](https://www.ted.com/talks/madeleine_pape_how_do_we_decide_who_competes_in_women_s_sport?subtitle=en&geo=fr&lng=it)
11. Martowicz M, Budgett R, Pape M, Mascagni K, Engebretsen L, Dienstbach-Wech L, et al. Position statement: IOC framework on fairness, inclusion and non-discrimination on the basis of gender identity and sex variations. Br J Sports Med. janv 2023;57(1):26-32.
12. VIDAL [Internet]. [cité 8 déc 2024]. ZOLPIDEM EG. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/zolpidem-eg-22917.html>
13. Pape M, Miyagi M, Ritz SA, Boulicault M, Richardson SS, Maney DL. Sex contextualism in laboratory research: Enhancing rigor and precision in the study of sex-related variables. Cell. 14 mars 2024;187(6):1316-26.

14. Larousse É. pharmacocinétique - LAROUSSE [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pharmacocin%C3%A9tique/15313>
15. Roehrs TA, Roth T. Gender Differences in the Efficacy and Safety of Chronic Nightly Zolpidem. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* mars 2016;12(3):319-25.
16. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk? *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):189-99.
17. Mme ENE CARMEN MIHAELA, Médecin anesthésiste réanimateur, CARCASSONNE (11000) [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://annuaire.sante.ameli.fr/professionnels-de-sante/fiche-detaillee-ene-carmen-mihaela-AbM1kjA3NzW7>
18. Institute of Medicine (US) Board on Health Sciences Policy. Inclusion of Women in Clinical Trials: Policies for Population Subgroups [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993 [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221286/>
19. Potterat MM, Monnin Y, Guessous I, Pechere-Bertschi A. Les femmes, oubliées de la recherche clinique. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11(487):1733-6.
20. Shi Y, Ma J, Li S, Liu C, Liu Y, Chen J, et al. Sex difference in human diseases: mechanistic insights and clinical implications. *Signal Transduct Target Ther.* 10 sept 2024;9(1):238.
21. Cincinelli G, Generali E, Dudam R, Ravindran V, Selmi C. Why women or why not men? sex and autoimmune diseases. *Indian J Rheumatol.* 1 mars 2018;13:44.
22. Roman E. Autoimmunity and gender: Understanding the sex bias in autoimmune diseases.
23. Dou DR, Zhao Y, Belk JA, Zhao Y, Casey KM, Chen DC, et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. *Cell.* 1 févr 2024;187(3):733-749.e16.
24. Springer KW, Mager Stellman J, Jordan-Young RM. Beyond a catalogue of differences: a theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health. *Soc Sci Med* 1982. juin 2012;74(11):1817-24.