

Masculin - Féminin : les différences sexuelles au XXIe siècle

Article de Claudine Junien, Anne Gabory et Linda Attig, « Le dimorphisme sexuel au XXIe siècle », Médecine/Sciences, 28, 185-92 (2012).

Adaptation de Peggy Sastre, avec l'aimable autorisation des auteures.
SPS n° 309, juillet 2014.

En ce début du XXIe siècle, il est nécessaire de repenser et de redéfinir les différences entre les sexes, ou « dimorphisme sexuel », qui sont loin de se cantonner aux organes et autres fonctions physiologiques liés à la reproduction.

Cette nouvelle perspective doit prendre non seulement en compte les hormones sexuelles et le formatage socioculturel (le « genre »), mais aussi l'importance des gènes localisés sur les chromosomes sexuels. Autant de composantes dont les effets se manifestent et interagissent tout au long de la vie, et ce dès la conception.

En particulier, des mécanismes épigénétiques assurent la mise en place de « marques » spécifiques à l'un ou à l'autre sexe.

Ces marques, qui modulent l'expression des gènes sans changer la séquence, peuvent être comparées à une mémoire tant elles permettent de se « souvenir » de son sexe, mais aussi d'« archiver » les impacts de l'environnement, de façon là encore différenciée.

Ces marques, façonnées par le double jeu du sexe biologique et du « genre », se retrouvent dans tous les tissus et établissent des réseaux de gènes différents chez le mâle et la femelle.

Qu'est-ce que l'épigénétique ?



L'épigénétique, désigne l'étude des influences de l'environnement sur l'expression de nos gènes. Il s'agit de toutes les modifications intervenant au niveau des gènes, mais qui ne modifient pas leur séquence (à l'inverse des mutations). Ces modifications sont dues, par exemple, à des réactions enzymatiques qui activent ou au contraire rendent « silencieux » tel ou tel

gène.

Un cas typique de modification épigénétique est celle de « l’empreinte parentale » : un même gène ne s’exprime pas de la même manière selon qu’il est transmis par le père ou par la mère au moment de la conception. L’influence du régime alimentaire parental sur la progéniture est aussi l’un des axes centraux de la recherche actuelle en épigénétique.

Comme il a été démontré que certaines de ces modifications, tout en restant réversibles, sont transmissibles à la descendance, l’épigénétique redonne une nouvelle jeunesse au concept d’« hérabilité des caractères acquis » et est parfois qualifiée de « néo-lamarckisme ».

Sexe et genre



Dès l’instant de notre conception, nous sommes tous dotés d’un sexe génétique. Sur les 23 paires de chromosomes héritées de nos parents, c’est la paire de chromosomes sexuels qui fait toute la différence, XX pour une fille et XY pour un garçon. Il n’existe que de très rares cas [1] (0,018 % des naissances) pour lesquels le sexe peut être ambigu.

Si le sexe relève d’une détermination initialement et essentiellement biologique, il s’avère que notre genre est d’une importance au moins comparable, si ce n’est supérieure, pour nos vies. Le genre définit la perception sociale et culturelle de notre sexe et toutes les conséquences qui s’ensuivent. Les différences liées au sexe et celles liées au genre sont créées par l’intrication réciproque de multiples forces biologiques et environnementales [2].

Qu'il s'agisse des comportements, de l'âge d'apparition, de la sévérité ou de la prévalence de nombreuses maladies, du métabolisme, de la réponse aux médicaments ou aux régimes, mais aussi de différences dans la programmation au cours du développement, les différences liées au sexe sont largement reconnues.

Pour autant, la biologie du sexe, sur laquelle reposent ces différences, est encore mal comprise, tant elle a longtemps été occultée par des considérations purement socioculturelles et confinée au rôle des hormones gonadiques (œstrogènes, androgènes).

Ce que nous dit aujourd'hui la recherche, c'est que les chromosomes sexuels doivent aussi être pris en compte, au même titre que les hormones et les influences socioculturelles, pour expliquer ces différences [3].

De fait, ce sexe chromosomique joue un rôle tout aussi important dans le dimorphisme sexuel et ce de manière beaucoup plus précoce.

Si des différences sexuelles existent chez les invertébrés en l'absence d'hormones sexuelles et doivent donc trouver leur origine dans les chromosomes sexuels, chez les vertébrés, en revanche, ces différences ont été communément attribuées aux seuls effets des hormones, mais des études sur des modèles de mammifères et d'oiseaux ont remis en cause cette explication [4].

Il est en effet bien connu que l'ablation hormonale ne parvient pas toujours à éliminer complètement ces différences, ni la supplémentation hormonale à les récréer [5].

En outre, à l'heure actuelle, très peu d'études portant sur les différences sexuelles prennent en compte les mécanismes intervenant au niveau épigénétique, et encore moins ceux résultant d'influences environnementales, nutritionnelles ou sociétales. L'objectif de cet article est de décrire certaines des connaissances que nous avons récemment acquises et de montrer comment le génome des organes, au cours du développement puis à l'âge adulte, se façonne au gré de l'environnement.

Nous verrons aussi comment il retient la « mémoire » des événements passés longtemps après l'impact de l'exposition – et comment cette mémoire n'est pas la même selon le sexe et selon le genre.

Les différences sexuelles à différents stades de la vie

Le dimorphisme sexuel a été étudié à divers stades :

- de la conception jusqu'aux stades précédant la différenciation gonadique (c'est-à-dire la différenciation des gonades en testicules chez le mâle et en ovaires chez la femelle, qui intervient chez l'homme, à partir de la 7ème semaine pour l'embryon masculin et à partir de la 8ème semaine pour l'embryon féminin) ;
- au cours du développement, et plus particulièrement dans l'embryon et

- le placenta ;
- chez l'adulte, notamment dans le cerveau et le foie.

Stades précoces précédant la différenciation gonadique

Il s'avère que les signaux agissant directement sur les cellules et provoquant la différenciation sexuelle ne se résument pas aux hormones gonadiques, mais incluent d'autres facteurs, comme les produits des gènes portés par les chromosomes sexuels et ceux de gènes non gonadiques régulés en aval.

Par exemple, dans le blastocyste bovin (stade très précoce de l'embryon, correspondant aux jours 5-7 de développement chez l'homme), plus d'un tiers des gènes qui s'expriment le font selon un dimorphisme sexuel [6].

Un phénomène qui se retrouve chez la souris, puisque près de 600 gènes sont différenciellement exprimés entre le mâle et la femelle dans cette première phase de développement [7].

Ce qui démontre qu'en l'absence d'influences hormonales, les chromosomes sexuels peuvent imposer une régulation transcriptionnelle à des gènes non-sexuels (autosomiques).

On remarque en particulier que le métabolisme global du glucose est deux fois plus important dans les blastocystes bovins mâles que dans les blastocystes femelles. Des différences métaboliques similaires ont été observées chez les embryons humains au même stade [8].

On sait également que les différences de développement du cerveau et de comportement entre les mâles et les femelles, aux stades précédant la différenciation gonadique, résultent directement des profils d'expression sexuellement dimorphiques de gènes liés au développement neuronal.

Au jour 10,5 du développement embryonnaire chez la souris, on peut détecter l'expression différentielle d'une cinquantaine de gènes, pour la plupart autosomiques, entre les cerveaux d'embryons mâles et femelles [9].

Périodes fœtale et périnatale : l'exemple du dimorphisme sexuel dans le développement cérébral



Pendant longtemps, les tissus extra-embryonnaires, en particulier le placenta, ont été considérés comme des organes asexués. Des travaux récents ont montré des profils d'expression génétique sexuellement dimorphiques dans le placenta de bovins, de rongeurs et d'humains [10,11,12,13].

En réaction, par exemple, à des différences dans le régime alimentaire maternel, une réponse différente des placentas mâles et femelles a été identifiée [14]. De même, dans le cas de l'asthme maternel, les croissances fœtale et placentaire sont très différentes entre les garçons et les filles.

Les effets inflammatoires de la maladie maternelle affectent la croissance de l'embryon femelle ; à l'inverse, l'embryon mâle continue à croître normalement, sauf dans les cas d'asthme les plus graves.

Dans le cerveau, les changements des taux d'hormones gonadiques au cours de la vie, parmi d'autres modifications dynamiques, conditionnent les différences liées au sexe.

Parmi ces nombreuses différences, citons par exemple : le volume des noyaux de certaines régions cérébrales, le nombre des neurones, la densité et le nombre des synapses [15]. Ainsi, le volume du noyau sexuellement dimorphique de l'aire médiane préoptique (critique pour l'expression du comportement sexuel du mâle) est ainsi cinq fois plus grand chez les mâles.

Parallèlement, de subtiles différences liées au sexe ont été identifiées dans l'hippocampe ; elles seraient liées à des comportements différents dans les stratégies d'apprentissage spatial, la réponse au stress, et l'impact à long terme d'événements précoces néfastes.

Des données récentes, issues notamment d'observations par IRM (imagerie à résonance magnétique), ont aussi montré que de nombreuses structures du cerveau se développent et/ou fonctionnent d'une manière sexuellement dimorphique [16].

C'est particulièrement évident au niveau du cortex [17] : le volume des aires corticales frontale et médiane paralimbique est plus important chez les femmes, et celui du cortex fronto médian, de l'amygdale et de l'hypothalamus chez l'homme [18].

Ces différences peuvent contribuer aux divergences entre mâles et femelles dans la réalisation de tâches ou même expliquer certains comportements stéréotypiques.

Influences spécifiques du genre après la naissance

Dès la naissance, les aspects socioculturels prennent le pas et leur effet est considérable : ils sculptent le phénotype social basé sur le genre.

On a longtemps pensé que de tels effets étaient limités à l'espèce humaine. Pourtant, il existe une abondante littérature, surtout chez le rat, montrant que, dès la première semaine de vie, les mères se comportent différemment selon le sexe de leur progéniture.

Ainsi, la mère consacre deux fois plus de temps aux soins de la région anogénitale des petits mâles par rapport aux petits de sexe féminin. Cette stimulation est nécessaire au développement des nerfs contrôlant le pénis.

Le degré d'attention de la mère induit une différence de méthylation du promoteur du gène codant pour le récepteur des œstrogènes dans l'aire médiane préoptique ; celle-ci entraîne une différence dans l'expression de ce gène plus tard au cours du développement.

Ainsi, un comportement comparable à celui de sa mère est induit chez la femelle : une mère « plus attentionnée » donnera des filles qui deviendront à leur tour des mères « plus attentionnées ».

Inversement, une diminution des soins maternels augmente l'expression de ce récepteur dans d'autres régions, notamment deux aires cérébrales critiques pour le contrôle de la sécrétion de gonadotrophines, du cycle œstral, et du comportement sexuel de la femelle [19].

Dimorphisme sexuel chez l'adulte

Les mécanismes régulant les différences entre les sexes ont été très étudiés dans le foie de rongeurs, mais on les observe aussi dans d'autres organes de ces animaux, comme le rein, les glandes lacrymales, le cerveau ou le cœur.

Il est très probable qu'un dimorphisme sexuel existe pour tous les tissus, mais il s'exprime dans des proportions qui varient selon l'âge et les conditions physiopathologiques et environnementales.

Des recherches récentes faites sur du tissu musculaire, hépatique et cérébral ont ainsi révélé que l'importance du dimorphisme sexuel dans l'expression des gènes est beaucoup plus grande qu'on ne l'imaginait jusqu'alors.

Aujourd'hui, chez la souris, on estime que le dimorphisme sexuel concerne 14 % des gènes dans le cerveau et 70 % dans le foie [20].

Les mécanismes et les marques épigénétiques :

l'interface entre gènes et environnement.

Comment le génome des organes en cours de développement et chez l'adulte peut-il se « souvenir » de son sexe biologique qui s'est imprimé progressivement depuis la conception ?

Les marques épigénétiques sont apposées sur la séquence de l'ADN (méthylation de l'ADN) ou portées par les protéines (histones) auxquelles il s'associe.

Ces processus, qui interviennent dans tous les mécanismes vitaux, sont essentiels pour le développement, la prolifération et la différenciation cellulaires chez tous les êtres vivants [21].

Des modifications épigénétiques se produisent également tout au long de la journée et de la vie sous l'influence des horloges biologiques (circadiennes, saisonnières), des environnements complexes (nutritionnels, sociaux) auxquels nous sommes soumis, mais aussi de nos expériences et de notre vécu.

Grâce à leur flexibilité, ces mécanismes constituent l'interface entre les gènes – immuables dans leur séquence – et l'environnement, qui fluctue en permanence [22].

Les marques épigénétiques constituent un mode d'archivage privilégié pour stocker la mémoire des événements, des adaptations, des apprentissages, des expériences passées, qu'ils soient de nature chimique (métabolique, nutriments, toxiques) ou autre (social, affectif, exercice, psychobiologique) [23,24]. Et ce que montre actuellement la recherche, c'est que cet archivage s'effectue différemment selon les sexes.

Les mécanismes épigénétiques représentent aussi un moyen pour l'individu de transmettre certains caractères acquis à sa descendance.

En effet, il a été montré que la programmation in utero (blastocyste, fœtus, placenta, nouveau-né) est sexuellement dimorphique si l'on considère non seulement le sexe du conceptus (l'ensemble formé par le fœtus, le placenta, le sac amniotique, etc.), mais aussi le sexe du parent [25].

Conclusions et perspectives

L'action de l'environnement sur les organismes mâles et femelles est donc significativement différente, et ce dès le niveau moléculaire.

Pour autant, les effets spécifiques du sexe sont encore trop souvent considérés comme des facteurs de confusion et non pas comme des

éléments d'une importance primordiale.

Ces différences, très précoces, sont encore mal explorées mais devraient faire l'objet d'une attention plus soutenue, tant les stratégies thérapeutiques ou préventives [26] qui sont efficaces pour les individus d'un sexe ne sont pas nécessairement adaptées à l'autre sexe [27,28] (Cf. "Le sexe des maladies" Dossier Masculin - Féminin : le sexe des maladies, dans ce numéro).

Depuis une trentaine d'années, au nom de la parité et de la lutte contre le sexisme, les différences entre les sexes ont été ignorées, si ce n'est niées. Les données scientifiques apportées aujourd'hui, en particulier au niveau moléculaire, attestent indéniablement de la réalité biologique du dimorphisme sexuel, mais aussi de sa complexité.

En d'autres termes, il est aujourd'hui nécessaire de repenser contraintes socioculturelles et réalités biologiques – des réalités fondamentalement dénuées de dessein et de hiérarchie. Il n'y a pas lieu d'opposer le sexe et le genre, ou de défendre la prépondérance des influences socioculturelles sur les influences biologiques (et vice-versa).

Les deux types d'influences existent, sont complémentaires, et interagissent d'une manière bien plus intime que ce que l'on soupçonnait jusqu'à présent, au cœur même de nos cellules et sur notre ADN.

Il est crucial de comprendre et de prendre en compte cette complexité, car il en va de la concrétisation de nos aspirations légitimes, qu'elles soient scientifiques, médicales ou sociétales.