

5

La génétique du déterminisme du sexe

Sylvia Copelli et Marc Fellous

Introduction

La reproduction sexuée, qui s'oppose à celle, asexuée, des micro-organismes unicellulaires, repose sur le développement de chaque individu vers un sexe, développement réalisé à une phase précoce de la vie embryonnaire (vers six à sept semaines). Ce choix vers la voie masculine ou féminine s'appelle « déterminisme du sexe ». Il passe par deux étapes : la première consiste à transformer en ovaire ou en testicule un bourgeon embryonnaire encore indifférencié, appelé « crête génitale » – c'est ce que l'on appelle « détermination de la gonade » ; la

seconde, qui se fait sous le contrôle de la gonade, consiste à permettre la différenciation sexuelle, c'est-à-dire la mise en place des caractéristiques primaires mâles et femelles.

La distinction entre l'étape de détermination et celle de différenciation reste très arbitraire, puisqu'elles constituent en fait à elles deux un enchaînement continu d'événements durant le développement embryonnaire. Pour bien comprendre l'ensemble de ces étapes, nous articulerons notre réflexion en plusieurs points, en commençant par une définition du sexe selon que l'on se place au niveau génétique, gonadique ou phénotypique, puis un rappel sur l'évolution du chromosome Y et la mise en place de la gonade, avant d'aborder les déterminismes primaire et secondaire, sachant qu'aujourd'hui la génétique du déterminisme féminin est peu connue : seul le déterminisme masculin a été partiellement décrypté, de grandes zones d'ombre restant néanmoins à élucider.

Les concepts modernes de détermination sexuelle ont été établis par Alfred Jost qui

pratiquait, *in utero*, des ablations des ébauches gonadiques chez des fœtus de lapin. Si l'intervention avait lieu suffisamment tôt au cours du développement embryonnaire, tous les lapins évoluaient vers le sexe féminin. Comme les gonades sont issues d'une ébauche gonadique bipotentielle (c'est-à-dire pouvant être orientée dans les deux directions), il en a déduit que la présence du testicule était nécessaire au développement du type masculin, ce qui signifie que la détermination du sexe phénotypique est équivalente à la détermination du testicule. Il existe donc un gène déterminant le sexe: c'est celui qui détermine la formation ou la non-formation du testicule.

Définition du sexe

Il existe trois niveaux différents pour définir le sexe:

- Le niveau génétique, associé à la présence du chromosome Y chez l'homme et à son absence chez la femme; on parle alors de «sexe génétique». En effet, parmi ses quarante-six

chromosomes, l'homme possède deux chromosomes sexuels, X et Y: on dit que son caryotype est (46, XY). La femme, quant à elle, ne possède pas de chromosome Y: ses chromosomes sexuels sont tous deux X, son caryotype est (46, XX).

- Le niveau gonadique, associé à la présence de testicules pour l'homme et d'ovaires pour la femme; on parle alors de «sexe gonadique».

- Le niveau phénotypique, qui correspond à l'aspect des organes génitaux externes; on parle alors de «sexe phénotypique».

Ces trois niveaux représentent les étapes de la cascade du déterminisme sexuel, puisque le sexe génétique influe sur l'apparition d'un type de gonades, celles-ci sécrétant à leur tour des hormones qui, elles-mêmes, permettront une évolution des organes génitaux externes et internes vers le côté féminin ou masculin.

Évolution et chromosome Y

On estime à environ trois cent millions d'années l'apparition du chromosome Y. Auparavant,

seule la température à laquelle était soumis le développement embryonnaire déterminait le sexe – c'est ce qui se passe encore chez les reptiles. Chez les homéothermes (c'est-à-dire les animaux ayant une température corporelle constante), la température a cessé d'être le signal du déterminisme du sexe et les chromosomes sexuels, ou gonosomes, sont apparus, probablement grâce à la différenciation d'un gène appelé « gène SRY » (pour *Sex determining Region of the Y chromosome*). Nous le verrons par la suite, c'est la présence de ce gène SRY qui constitue le signal de départ du déterminisme sexuel masculin. Comme l'ont montré de récentes études, il est aujourd'hui acquis que le chromosome Y est le vestige d'un chromosome X qui a dégénéré; il contient d'ailleurs des parties identiques au chromosome X, au niveau des extrémités de ses deux bras, dans les régions dites « pseudoautosomiques ».

L'apparition du gène SRY et de nombreux remaniements du chromosome Y ont permis à ce dernier de s'enrichir en gènes spécifiques de

la spermatogenèse et, parallèlement, de s'appauvrir en gènes qui étaient auparavant présents sur le chromosome X.

Aujourd'hui, le chromosome Y est donc constitué de deux régions, l'une dite « pseudo-autosomique » et l'autre dite « MSY », pour *Male Spécifique Y*, dans lesquelles on trouve trois types de gènes :

- classe 1 : expression ubiquitaire (c'est-à-dire qui se trouve dans les deux sexes), présente en une seule copie et dont il existe un homologue actif sur le chromosome X;
- classe 2 : expression testiculaire uniquement, sans homologue sur le chromosome X et présentant plusieurs copies sur le chromosome Y : il s'agit principalement de gènes de la spermatogenèse;
- classe 3 : ne correspond ni à la classe 1 ni à la classe 2; le plus connu de ces gènes est SRY.

C'est sur le bras long du chromosome Y que se trouvent les gènes nécessaires à la spermatogenèse. De nombreux réarrangements chromosomiques ont été retrouvés (délétions – c'est-

à-dire pertes – plus ou moins grandes du chromosome Y), associés à des infertilités. On en a déduit l'existence de facteurs nommés «AZF» (pour *Azoospermia Factor*), indispensables à la spermatogenèse.

Généralités embryologiques

En premier lieu se crée un appareil génital sexuellement indifférencié, qui devient ensuite féminin ou masculin. On peut distinguer deux grandes étapes dans cette évolution: celle du déterminisme primaire, ou mise en place de la gonade indifférenciée, suivie de l'évolution vers un testicule ou vers un ovaire; puis celle du déterminisme secondaire, ou mise en place des organes génitaux internes et externes.

Déterminisme primaire ou morphogenèse des gonades chez l'homme

À quatre semaines de développement *in utero*, la crête génitale n'est pas encore différenciée. À six semaines, cette crête évolue vers une gonade

indifférenciée. Jusqu'à la sixième semaine, il n'y a encore aucune différence morphologique entre les deux sexes. Puis, chez le fœtus mâle, la présence du chromosome Y permet à cette gonade indifférenciée d'évoluer pour se transformer en testicule. Chez le fœtus femelle, en raison de l'absence de chromosome Y, la gonade demeure dans un état indifférencié durant une semaine supplémentaire avant d'évoluer pour se transformer en ovaire embryonnaire.

On distingue alors trois types de lignées cellulaires différentes constituant la gonade:

- les cellules germinales, qui viennent coloniser la gonade indifférenciée vers les six semaines;
- les cellules dites «supports» de la gonade: cellules de Sertoli dans le testicule, cellules folliculaires dans l'ovaire;
- les cellules dites «stéroïdogènes», à l'origine des différentes sécrétions stéroïdes: cellules de Leydig dans le testicule, cellules thécales dans l'ovaire.

Déterminisme secondaire ou différenciation des organes génitaux internes et externes

Les cellules de Sertoli et de Leydig participent à la mise en place du phénotype masculin. Les premières sécrètent une hormone appelée «hormone anti-Müllérienne», qui provoque l'involution du canal de Müller. Les cellules de Leydig, quant à elles, sécrètent la testostérone, une hormone elle-même à l'origine de la production d'une autre hormone, la dihydrotestostérone; le tubercule uro-génital se différencie alors en pénis tandis que, après la puberté, apparaîtront les caractères sexuels mâles.

Dans l'ovaire, ce sont les cellules de la thèque et de la granulosa qui participent à la mise en place du phénotype féminin en sécrétant des œstrogènes; le canal de Müller se différencie alors en utérus et en vagin supérieur (organes génitaux internes) et le tubercule génital se différencie en vagin inférieur et en clitoris (organes génitaux externes).

Les gènes impliqués dans le déterminisme du sexe

Il est facile d'imaginer que toutes les étapes de la différenciation sexuelle sont régulées par la fonction de différents gènes impliqués en cascade. Nous n'évoquerons que le déterminisme testiculaire puisque, à ce jour, très peu de gènes du déterminisme ovarien ont été identifiés. De nombreux gènes ont été décrits à partir de l'observation de cas présentant une pathologie du déterminisme du sexe, c'est-à-dire chez lesquels les trois sexes, génétique, gonadique et phénotypique ne sont pas concordants: mâles 46, XX, soit un sexe gonadique et phénotypique masculin et un sexe génétique féminin et, à l'inverse, femelles 46, XY, soit un sexe phénotypique féminin et un sexe génétique masculin.

Le facteur de différenciation testiculaire (TDF)

Le gène TDF a été localisé sur le chromosome Y en 1959, lors de la découverte des caryotypes

masculin 46, XY et féminin 46, XX. Il était évident que le gène du déterminisme masculin ne pouvait se trouver que sur le chromosome Y, puisque ce dernier est absent chez la femme. Trente et un ans furent ensuite nécessaires pour identifier ce gène grâce à l'observation de femmes 46, XY: on identifia chez elles une séquence délétée (c'est-à-dire absente) sur le chromosome Y (cette absence étant à l'origine de leur féminité phénotypique), séquence que l'on put ensuite identifier chez les individus mâles 46, XX: il s'agit du gène SRY (ce qui signifie donc que le gène TDF et le gène SRY sont les mêmes).

Le gène SRY

Ce gène s'exprime uniquement dans le testicule embryonnaire. Il code pour une petite protéine composée de deux cent quatre acides aminés. La confirmation du rôle de SRY a ensuite été faite par la description de mutations chez des femmes 46, XY (avec des gonades réduites à une bandelette fibreuse). Enfin, on a pu montrer

que la simple introduction de la séquence SRY chez une souris de constitution chromosomique femelle suffisait à lui donner un phénotype masculin, mais de type mâle XX.

La présence ou l'absence du gène SRY ne permet pourtant pas d'expliquer 20 % des femmes 46, XY et 80 % des hommes 46, XX. Il existe donc d'autres gènes dans la cascade de différenciation testiculaire.

Les gènes de la mise en place de la gonade bipotentielle

Certains gènes ont été identifiés à partir des modèles de mutations réalisées chez la souris (voir la figure 1). L'absence de ces gènes est à l'origine de souris n'ayant ni testicule ni ovaire ! Il s'agit de WT1, SF1, Lim1, Emx2, Lhx9 et M33.

Les gènes du déterminisme primaire

Ces gènes sont SRY, SOX9, WT1 et FGF9. En fait, ils agissent tous ensemble pour réguler un gène cible, l'AMH, qui est le gène clé de la différenciation testiculaire.

L'action de l'AMH se situe à différents niveaux. Tout d'abord, chez les individus mâles, elle permet la régression des canaux de Müller. Elle joue également un rôle sur la sécrétion de la testostérone.

Différentes pathologies sont associées au gène de l'AMH. Sa mutation ou la mutation de son récepteur ont pour conséquence la non-régression des canaux de Müller, ce qui donne naissance à des hommes pourvus d'un utérus!

Les gènes du déterminisme secondaire

Lorsque tous les éléments sont en place, c'est-à-dire que le testicule est constitué de cellules de Leydig et de Sertoli, le déterminisme secondaire peut commencer. Ce dernier se résume en fait au rôle de la testostérone, qui va imprégner tout l'organisme du garçon.

Le choix du sexe d'éducation

Dans les cas d'ambiguïté sexuelle, l'avenir psychologique de l'enfant et de la famille est en jeu. Le choix du sexe d'éducation est donc une

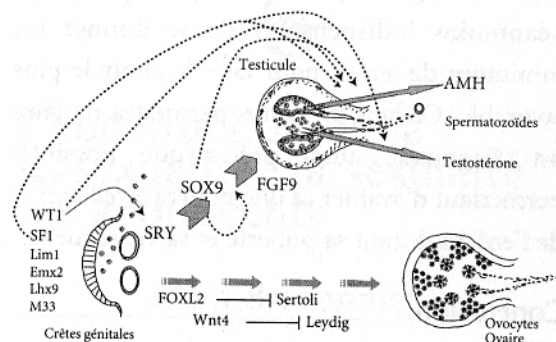


Figure 1: Modèle du déterminisme du sexe chez l'homme. Vers la cinquième semaine de la vie embryonnaire, sous l'influence de nombreux gènes (WT1, SF1, Lim1, Emx2, Lhx9 ou M33), le bourgeon génital se transforme en crête génitale. Vers la sixième semaine, chez le mâle, la détermination vers la formation du testicule est déclenchée par SRY. Puis le gène SOX9 est activé; en interaction avec FGF9, WT1 et SF1, il entraîne la synthèse d'AMH par les cellules de Sertoli et, plus tard, à la puberté, la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. Vers la septième semaine, chez la femme, la détermination de l'ovaire est déclenchée. À ce jour, nous ne connaissons pas l'équivalent du gène masculinisant SRY. Seuls deux gènes ont été caractérisés: Foxl2 et Wnt4. Ils ont des fonctions inhibitrices, empêchant l'apparition, respectivement, des cellules testiculaires de Sertoli et des cellules de Leydig.

urgence diagnostique et thérapeutique. Il est néanmoins indispensable de se donner un minimum de temps pour faire le choix le plus favorable. Ce laps de temps permettra de faire un diagnostic aussi précis que possible, permettant d'évaluer ce que pourra être l'avenir de l'enfant durant sa puberté et sa vie sexuelle.

Conclusion

La succession d'événements (aussi appelée « cascade ») permettant de déterminer le sexe masculin durant l'embryogenèse est de mieux en mieux connue, même si nous ne pouvons pas encore expliquer toutes les pathologies des ambiguïtés sexuelles, différents gènes restant à découvrir. Dans ce domaine, le chemin a donc bien avancé, ce qui n'est pas le cas pour le déterminisme du sexe féminin, pour lequel très peu de gènes ont été identifiés.

Lorsque ces successions d'événements embryonnaires seront identifiées, les ambiguïtés sexuelles pourront être précisément diagnostiquées.



Copelli Sylvia et Fellous Marc (2005). La génétique du déterminisme du sexe. In Héritier Françoise (dir), *Hommes, femmes, la construction de la différence*. Paris : Éditions Le Pommier.