



Article professionnel

Article

2019

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Entre gènes et sexe: quelle détermination?

Giacobino, Ariane

How to cite

GIACOBINO, Ariane. Entre gènes et sexe: quelle détermination? In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 642, p. 596–599.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:137981>

Entre gènes et sexe: quelle détermination?

Dr ARIANE PAOLONI-GIACOBINO^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 596-9

Les relations entre génétique et sexe sont bien étudiées et admises en ce qui concerne le rôle des chromosomes, des gènes et des voies biologiques qui déterminent le sexe gonadique, ainsi que celles menant au sexe phénotypique. Le lien entre génétique et identité de genre, orientation affective et sexuelle, voire fonction sexuelle est lui, encore mal compris. Si l'influence des hormones stéroïdiennes sur le développement cérébral semble établie, le rôle de celles-ci dans l'identité de genre ou l'orientation sexuelle reste hypothétique. Quant à l'exploration des déterminants génétiques de la fonction sexuelle, elle permet de pointer certains gènes candidats, en lien avec la neurotransmission, sans toutefois de découverte sensationnelle à ce jour.

Genes and sex: which determination?

Relations between sex and genes are well understood in regards to the pathways that control sex differentiation and leading to phenotypic sex. However, the question of the role of genes in gender identity, sexual and affective orientation, or sexual function remains elusive. If the role of steroid hormones on brain development is established, their role on gender identity or sexual orientation is still hypothetical. Concerning sexual function, the attempts to define which genes are potentially involved, have only pointed to genes associated to neurotransmission, but no breakthrough discovery has been made.

INTRODUCTION

C'est encore dans un modèle binaire que les notions de sexe, genre, identité, orientation sexuelle sont considérées, du moins dans la majorité des recherches génétiques qui les concernent. Les connaissances épigénétiques, donc modifications de l'expression génique en lien avec l'environnement, ont permis d'apporter un éclairage différent sur ces notions, notamment avec le rôle des hormones stéroïdiennes durant le développement, notamment cérébral. Toutefois, les travaux de recherche publiés sont hélas encore loin d'intégrer la diversité des manières de cohabiter ou non avec son sexe, de le penser, de le vivre, de le manifester ou de le transformer.

EXISTE-T-IL UN DIMORPHISME SEXUEL DU CERVEAU?

Une masculinisation ou féminisation du cerveau est décrite comme s'établissant durant des fenêtres de développement fœtal spécifiques, sous l'influence des hormones stéroïdiennes sexuelles (œstrogène, progestérone et androgène). Ces hor-

mones, en plus de participer à la différenciation sexuelle, influencent le développement de diverses régions cérébrales, ce qui aboutit progressivement à un dimorphisme sexuel cérébral: les individus avec caryotype 46,XX ou 46,XY n'ont pas tout à fait le même cerveau. De nombreux paramètres tels que la migration neuronale, la myélinisation, la synaptogenèse, sont ainsi influencés par les hormones stéroïdiennes sexuelles.¹ Ces hormones et leurs fluctuations (à la puberté et à la ménopause, par exemple) agissent encore, directement ou indirectement, sur le cerveau tout au long de la vie. Cela concerne aussi la prise exogène d'hormones stéroïdiennes sexuelles. Des travaux de neuroimagerie ont mis en évidence il y a passablement d'années déjà des différences de taille entre les cerveaux des hommes 46,XY et des femmes 46,XX, même après une correction pour les différences de taille corporelle. Les femmes, en comparaison des hommes, semblent, elles, avoir proportionnellement un plus grand volume de matière grise.² Certaines aires cérébrales sont également de volume différent entre les sexes: plus importante chez les femmes pour les régions de l'hémisphère gauche impliquées dans le langage et de l'audition par exemple. Des études de neuroimagerie fonctionnelle ont elles suggéré qu'il pourrait y avoir une connectivité différente selon le sexe pour des aires cérébrales spécifiques.² Cela sous-tend que selon le sexe il puisse y avoir une réponse différente du cerveau à diverses perceptions ou stimulations.³ Du point de vue épidémiologique, on sait d'ailleurs que certaines maladies psychiatriques ou neurodéveloppementales affectent avec une fréquence différente les deux sexes: le déficit intellectuel, les troubles du spectre autistique (TSA), ou le trouble déficitaire de l'attention hyperactivité (TDAH) sont plus fréquents chez les garçons, alors que le trouble anxieux ou les épisodes dépressifs majeurs sont plus fréquents après la puberté chez les femmes.⁴

Du cerveau sexuellement dimorphique dans certaines de ses structures, aux émotions qui en émanent, il y a un immense pas, que les chercheurs tentent de franchir en évaluant la différence de perception ou de réaction émotionnelle entre les hommes et les femmes. Une méta-analyse récente a ainsi repris les données de 56 études portant sur la différence de perceptions émotionnelles entre les sexes et mis en avant que cette différence existait bien en termes d'activation de régions cérébrales (vues par imagerie fonctionnelle) différentes selon le sexe et selon les stimuli ou situations.⁵ Par exemple une plus grande activation de l'hippocampe, associé à différents types de mémoire et aux émotions, est présente chez les femmes.⁵ Il est toutefois important de noter que le sexe chromosomique peut être différent du sexe gonadique ou du sexe phénotypique, comme dans les nombreuses formes de variation du développement sexuel, et que ces différents travaux ont une vision binaire et donc forcément réductrice dans leur définition d'homme ou femme, en associant d'emblée ces 3 critères pour

^a Service de médecine génétique, HUG, 1211 Genève 14
ariane.giacobino@unige.ch

définir les individus concernés par ces expériences. De plus, l'activation d'une région cérébrale détectée par imagerie fonctionnelle n'est certainement qu'une caricature de la complexité d'une émotion.

ÉPIGÉNÉTIQUE: ENTRE HORMONES ET CERVEAU

Les modifications épigénétiques sont des changements de l'expression des gènes qui ne sont pas liées à des variations de la séquence nucléotidique de l'ADN mais à des modifications chimiques de certains nucléotides. Parmi les différents types de modification épigénétique, la méthylation de l'ADN est la mieux connue. Elle permet de réguler finement l'expression de nombreux gènes. Les hormones stéroïdiennes sexuelles agissent durant le développement et de plus en plus d'éléments convergent vers l'hypothèse qu'elles agiraient entre autres par des mécanismes épigénétiques sur le cerveau et contribueraient à sa différenciation sexuelle, donc à son dimorphisme sexuel, poussant dans un sens masculinisant ou féminisant selon les hormones (androgènes ou œstrogènes).

Mais quand il est question d'épigénétique, on sait désormais bien que c'est l'environnement, au sens large (chimique, social, métabolique, entre autres) qui peut jouer un rôle, et donc pas uniquement les hormones stéroïdiennes. Le cerveau foetal est soumis à de nombreuses autres stimulations, au travers de sa mère, mais aussi directement. Par exemple les perturbateurs endocriniens, qui justement interfèrent avec le fonctionnement du système endocrinien. Le bisphénol par exemple, chez la souris exposée in utero, a été démontré comme pouvant affecter spécifiquement l'expression de certains gènes dans des régions cérébrales bien définies. De plus, ces effets étaient spécifiques selon le sexe de l'animal.⁶ On ne peut donc simplement mettre en lien direct hormones endogènes-épigénétique-dimorphisme cérébral. La complexité tient aussi au fait que des facteurs environnementaux peuvent affecter un sexe et pas l'autre, avoir des effets différents selon l'âge, et accentuer ou au contraire réduire le dimorphisme sexuel. L'interprétation de traits phénotypiques ou comportements qui seraient liés à l'effet des hormones sur le cerveau s'en trouve donc compliquée.

ORIENTATION SEXUELLE: UN CERVEAU PARAMÉTRÉ?

Y aurait-il un cerveau paramétré génétiquement ou marqué épigénétiquement vers une attirance sexuelle pour un sexe en particulier ou les deux, voire aucun? Les études génétiques sur les jumeaux mono- versus dizygotes montrent que la probabilité pour le frère monozygote d'un jumeau homosexuel de l'être également est supérieure à celle d'un jumeau dizygote: le génome joue donc un rôle.⁷ En 1993, la presse répercutait à grand bruit la découverte d'un «gène gay».⁸ Il s'agissait d'une étude de liaison portant sur tout le génome et pointant par des marqueurs ADN une région spécifique du chromosome X (Xq28) dont des variations auraient été liées à l'homosexualité masculine. L'étude portait sur une petite cohorte (40 familles). Les résultats n'ont pas été confirmés dans différentes études ultérieures sur de grandes cohortes. Une publication proposait toutefois à nouveau un lien avec cette région Xq28 en 2015,⁹ mais sans que le seuil de significativité l'impliquant ne soit atteint.

Il n'y avait pas de gènes candidats suggérés au sein de cette région chromosomique. Les travaux quant au déterminisme génétique de l'orientation sexuelle n'ont finalement jamais abouti à des données scientifiquement convaincantes.

Selon la théorie neuro-androgénique de l'orientation sexuelle, formulée il y a plus de 20 ans, l'hétérosexualité serait en partie liée à l'environnement hormonal prénatal féminisant ou masculinisant et correspondant au sexe du fœtus féminin ou masculin, alors que l'homosexualité résulterait entre autres facteurs de l'exposition à un défaut d'androgènes pour le fœtus garçon ou excès d'androgènes pour le fœtus fille.^{10,11} On a là une théorie biologique qui part de la notion de dimorphisme sexuel du cerveau, de l'influence des hormones sur le développement de celui-ci, mais qui a hélas été souvent reprise ensuite pour argumenter de la détermination d'une norme biologique: un discours simpliste, dangereux et réducteur. Des travaux plus récents décrivent que des femmes exposées in utero à de très hauts taux de testostérone du fait d'une hyperplasie congénitale des surrénales auraient plus souvent une orientation non hétérosexuelle que les autres femmes.⁷ Il s'agit d'une fréquence un peu plus élevée, mais rien de clairement déterminant et surtout rien qui permette de prédire quelles valeurs hormonales auraient un éventuel effet sur un fœtus. Peut-on conclure? De nombreux travaux mettant en avant la théorie neuro-androgénique sont basés sur des modèles expérimentaux animaux, le comportement sexuel et copulatoire de rongeurs exposés en prénatal à des hormones exogènes étant difficilement extrapolable à celui de l'homme. Par ailleurs, il faut relever que jusqu'à présent, les études chez l'homme ont été réalisées sur de petits collectifs d'individus, et qu'il y a extrêmement peu de données sur l'exposition hormonale prénatale endogène, ainsi qu'une absence de groupe contrôle, de même qu'une non-prise en compte des expositions exogènes potentiellement surajoutées et des facteurs physiques ou métaboliques confondants. Les situations comme l'hyperplasie congénitale des surrénales donnent des pistes en faveur d'une influence de l'environnement hormonal prénatal, mais il n'est pas possible d'en faire une démonstration ou d'argumenter d'un déterminisme.

DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DE L'IDENTITÉ DE GENRE?

L'identité de genre correspond à l'expression intime et personnelle de son genre, vécue par chacun. Elle ne correspond pas forcément au sexe de la personne tel qu'assigné à la naissance ou à ses caractères sexuels primaires et secondaires. De nombreux groupes de recherche tentent de définir si cette identité suit un déterminisme génétique. A l'opposé, comme sous-entendait Simone de Beauvoir en déclarant, «On ne naît pas femme, on le devient», le rôle de l'environnement peut être lui aussi mis en avant comme facteur déterminant. Il faut aussi concevoir que l'identité de genre puisse évoluer, fluctuer, sans être fixée, comme la philosophe Judith Butler l'a proposé.

Diverses recherches ont été publiées dans les années 2000, concernant les éventuelles bases génétiques de l'identité de genre.¹² Elles ont principalement été effectuées sur la base de cohortes de centaines de jumeaux mono- ou dizygotes, enfants (dès l'âge de 3-4 ans), adolescents ou adultes et sur la convergence ou divergence de leur identité de genre. Evidemment,

interviennent les différences méthodologiques: la question de l'âge auquel l'identité de genre se développe, la manière de « mesurer » l'identité de genre (questionnaires, jeux ou comportement chez l'enfant...), la taille des différentes cohortes, entre autres facteurs. En tirer des conclusions est donc difficile. L'ensemble de ces données suggère toutefois que l'identité de genre est un trait complexe, multifactoriel, et que des facteurs génétiques (polygéniques, avec des contributions faibles de nombreux gènes) et environnementaux, sont en cause. C'est la même conclusion à laquelle les travaux concernant de nombreux traits de personnalité ou comportementaux humains arrivent. Les travaux plus récents de génétique moléculaire, sur des gènes candidats, comme les gènes des récepteurs aux androgènes ou œstrogènes, ou liés à des voies hormonales n'ont pas non plus été conclusifs et permis de dégager une variation génique qui permettrait de définir l'identité de genre par une simple analyse génétique.

L'évocation de facteurs épigénétiques concernant le développement de l'identité de genre est aussi une hypothèse explorée. Elle rejoint toutefois celle d'une influence environnementale, en lien notamment (mais pas uniquement) avec l'environnement hormonal prénatal. Les scientifiques en reviennent là à la notion du développement sexuel du cerveau qui se trouverait marqué épigénétiquement par le milieu hormonal individuel¹³ et en lien ensuite avec les comportements sexuels, l'attraction sexuelle, voire l'identité de genre. Là encore, un lien de causalité simple ne peut être mis en avant. Par exemple, les travaux qui utilisent la mesure de taux de testostérone dans un échantillon de liquide amniotique ou de sang maternel durant la grossesse ne permettent pas de déduire quelle est l'exposition du fœtus durant son développement.¹⁴ Certains experts suggèrent que les hormones durant les premiers mois après la naissance et/ou à la puberté joueraient également un rôle dans le développement de l'identité de genre.¹⁵ Les disrupteurs endocriniens, dont on commence à bien reconnaître les effets sur l'épigénome durant la grossesse, leur influence sur la fertilité masculine, et l'augmentation de fréquence de certaines malformations urogénitales, pourraient aussi jouer un rôle.

FONCTION ET DYSFONCTION SEXUELLES

Parmi les gènes suggérés comme pouvant jouer un rôle dans la fonction sexuelle, figurent évidemment certains gènes impliqués dans le fonctionnement neuronal ou la neurotransmission: gènes des récepteurs à la sérotonine *5-HT_{1E}*, *5-HT_{2A}*, gènes du récepteur à la dopamine *DRD₂*, *DRD₄*, et gène de la Catechol-O-Méthyltransférase *COMT*, entre autres.¹⁶ Que le cerveau puisse être mêlé à la fonction sexuelle avait été pensé par les sexologues bien avant les études génétiques. De nombreuses études génétiques ont été effectuées à propos notamment de l'âge au 1^{er} rapport sexuel, de la fidélité, du désir de devenir parent ou même de la tendance au mariage, proposant un lien entre les gènes des

voies dopaminergiques et/ou sérotoninergiques¹⁶ avec ces comportements. Qu'il s'agisse chez la femme de fréquence des orgasmes, ou de satisfaction sexuelle, ou chez l'homme de problèmes d'éjaculation précoce, des études chez les jumeaux mono- ou dizygotes ont suggéré que des facteurs génétiques mais aussi environnementaux étaient en cause. Chez le chimpanzé, l'approche, la pénétration et l'éjaculation durent au total 6 secondes,¹⁶ donc certains argumentent tout de même que le contrôle de l'éjaculation est purement « culturel » chez l'homme et non biologique. Heureusement, la sexualité des hommes est plus complexe que celle des grands singes et l'on retombe dans une explication complexe, multifactorielle, de la fonction sexuelle, comme pour la plupart des comportements humains.

Des hypothèses impliquant l'épigénétique, sur la dysfonction sexuelle sont aussi des voies de recherche intéressantes. Ainsi, une étude a analysé les modifications épigénétiques (la méthylation), chez des jumelles monozygotes discordantes au sein des paires pour la fonction sexuelle et identifié des gènes cibles de changements épigénétiques en lien avec la fonction sexuelle globale. Cela concernait le gène thréonine synthase-like 2 (*THNSL2*), mais aussi deux autres gènes candidats (*CUZD1* et *SCL6A19*) pour le désir sexuel et la satisfaction.¹⁷ Curieusement, *THNSL2* et *SCL6A19* sont en lien avec l'adiposité, le poids et le métabolisme alors que *CUZD1* est lié au développement de la glande mammaire. Le lien possible entre de possibles facteurs de stress environnementaux, pouvant agir sur l'épigénome, et mener à une vulnérabilité accrue au développement de dysfonctions sexuelles serait aussi à explorer. Les modifications épigénétiques ayant la propriété d'être réversibles, cela permettrait aussi de comprendre pourquoi certaines dysfonctions sont transitoires.

CONCLUSION

En résumé, l'identité sexuelle, l'orientation et la fonction sexuelles ne suivent pas des déterminations simples. De plus, les relations entre identité sexuelle ou de genre, orientation, attraction sexuelle mais aussi attraction affective, sont complexes. Un peu de génétique, de l'environnement (au sens large) et de l'inattendu font l'unicité de chacun dans ce domaine, comme dans bien d'autres.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATION PRATIQUE

- L'identité de genre et l'orientation sexuelle ne sont pas les produits d'une détermination biologique, voire génétique

1 * McCarthy MM, Nugent BM. Epigenetic contributions to hormonally-mediated sexual differentiation of the brain. *J Neuroendocrinol* 2013;25:1133-40.

2 Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, et al. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging* 2013;31:366-75.

3 Rosenfeld CS. Brain sexual differentiation and requirement of SRY: why or why not? *Front Neurosci* 2017;11:632.

4 Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology* 2018; epub ahead of print.

5 Filkowski MM, Olsen RM, Duda B, et al. Sex differences in emotional perception: meta analysis of divergent activation. *Neuroimage* 2017;147:925-33.

6 Kundakovic M, Lim S, Gudsnuik K, et al. Sex-specific and strain-dependent effects of early life adversity on behavioral and epigenetic outcomes. *Front Psychiatry*

2013;4:78.

7 * Ngun TC, Vilain E. The biological basis of human sexual orientation: is there a role for epigenetics? *Adv Genet* 2014;86:167-84.

8 Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, et al. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993;261:321-7.

9 Sanders AR, Martin ER, Beecham GW, et al. Genome-wide scan demonstrates significant linkage for male sexual orientation. *Psychol Med* 2015;45:1379-88.
10 Meyer-Bahlburg HF. Psychoendocrine research on sexual orientation. Current status and future options. *Prog Brain Res* 1984;61:375-98.
11 Ellis L, Ames MA. Neurohormonal functioning and sexual orientation: a

theory of homosexuality-heterosexuality. *Psychol Bull* 1987;101:233-58.
12 Polderman TJC, Kreukels BPC, Irwig MS, et al. The biological contributions to gender identity and gender diversity: bringing data to the table. *Behav Genet* 2018;48:95-108.
13 * Turano A, Osborne BF, Schwarz JM. Sexual differentiation and sex differences in neural development. *Curr Top Behav*

Neurosci 2018; epub ahead of print.
14 Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ* 2015;6:3.
15 Fisher AD, Ristori J, Morelli G, et al. The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity. *Mol Cell Endocrinol* 2018;467:3-13.
16 Jannini EA, Burri A, Jern P, et al. Genetics

of human sexual behaviour: where we are, where we are going. *Sex Med Rev* 2015;3:65-77.
17 Burri A, Leupin M, Spector T, et al. Differential DNA methylation in monozygotic twins discordant for female sexual functioning. *J Sex Med* 2017;14:1357-64.

*à lire
** à lire absolument



La Source.
Institut et Haute
Ecole de la Santé

La Source
Institut et Haute Ecole de la Santé
Avenue Vinet 30
CH - 1004 Lausanne
T +41 21 641 38 00
www.ecolelasource.ch



Hes-so
Haute Ecole Spécialisée
de Suisse occidentale

2^{ème} CONGRÈS INTERCANTONAL

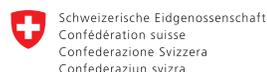
LES ENJEUX DU VIEILLISSEMENT EN SUISSE ET À L'ÉTRANGER

Approches de santé publique nationale,
cantonales, communales et
institutionnelles – focus sur la fragilité
et l'innovation

JEUDI 6 JUIN 2019, 8H30 – 18H30
PALAIS DE BEAULIEU, LAUSANNE

Toutes les informations et le programme complet
sont disponibles sur bit.ly/congres-veillir

Avec le soutien de :



Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP



FONDATION
LEENAARDS

**Age —
Stiftung**



**REVUE
MÉDICALE
SUISSE**